



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Toezichtsdocument

bij de beleidsregel

'Collegiaal doorleveren en ter hand stellen van apotheekbereidingen'

Inhoud

1 Inleiding 5

2 Voorwaarden 6

2.1 Algemeen 6

2.2 Vergunningen en distributie 6

2.2.1 Apotheek met gevestigde apotheker 6

2.2.2 Bereidende en niet bereidende apotheken buiten Nederland 6

2.3 Notificatie 7

2.4 Geregistreerd adequaat alternatief 8

2.4.1 Geregistreerd adequaat alternatief 8

2.4.2 Bereidende apotheek 8

2.4.3 Ter hand stellende apotheek 8

2.4.4 Voorbeelden (niet limitatief) 9

2.4.4.1 Allergieën of ongeschikte hulpstoffen 9

2.4.4.2 Afwijkende sterkte of concentratie 9

2.4.4.3 Patiëntveiligheid 10

2.4.5 Geautomatiseerde Geneesmiddelen Distributiesystemen (GDS) 10

2.5 Productdossier 10

2.5.1 Algemeen In de beleidsregel worden de voorwaarden genoemd waaraan het productdossier moeten voldoen. 10

2.5.1.1 Farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling 11

2.5.1.2 Controle startmaterialen 11

2.5.1.3 Controle collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding 11

2.5.1.4 Verpakking 12

2.5.1.5 Stabiliteit 12

2.5.1.6 Informatie voor zorgverlener en/of patiënt 12

2.6 Good Manufacturing Practices (GMP) 13

Validatie van apparatuur, analysemethoden en productieprocessen: 13

2.7 Farmacovigilantie 14

2.7.1 Algemeen 14

2.7.2 Definities 14

2.7.3 Melden van bijwerkingen 14

2.7.4 Farmacovigilantiesysteem 15

2.7.5 Registratie van bijwerkingen 15

2.7.6 Signaaldetectie 16

2.8 Reclame en gunstbetoon 16

3 Gedoogverklaring 18

3.1 Route voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring 18

3.2 Bereidende apotheken die na ingang van de beleidsregel starten met collegiaal doorleveren van eigen apotheekbereidingen 19

3.3 Bereidende apotheken die vóór de ingang van de beleidsregel al eigen apotheekbereidingen collegiaal doorleveren 19

3.4 Wijziging van de gedoogverklaring 19

3.5 Inspectie door IGJ voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring 19

3.6 Termijnen 20

3.7 Geldigheid gedoogverklaring en verlenging 21

4 Toezicht 22

4.1 Inleiding 22

4.2 Vormen van toezicht buiten de inspectie voor het afgeven van een gedoogverklaring 22

4.2.1 Twee vormen van toezicht 22

4.2.2 Incidententoezicht 22

4.2.2.1 Productdefecten 22

4.2.2.2 Farmacovigilantie meldingen 22

4.2.2.3 Meldingen van derden 23

4.2.3 Risicogestuurd toezicht 23

4.2.3.1 Productdossierbenadering 23

4.2.3.2 Productiebenadering 23

4.2.3.3 Productbenadering 24

Bijlage 1: Categorieën waarvoor een gedoogverklaring kan worden afgegeven 25

Bijlage 2: Initiële informatie in te vullen in het formulier om bij IGJ een aanmelding of wijziging kenbaar te maken 26

1 Inleiding

Collegiaal doorleveren van apotheekbereidingen is volgens artikel 18 en 40 van de Geneesmiddelenwet niet toegestaan. Toch voorziet collegiaal doorleveren van apotheekbereidingen in een belangrijke behoefte van patiënten en zorgverleners, nu minder apotheken kunnen of willen bereiden. Daarom zijn er voorwaarden opgesteld onder welke de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (hierna: IGJ) niet handhavend zal optreden. De voorwaarden zijn opgenomen in de door de IGJ opgestelde Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' (hierna: de circulaire) met bijbehorende annexen. Vanaf 1 februari 2025 gaat de circulaire over in de Beleidsregel 'collegiaal doorleveren en ter hand stellen van apotheekbereidingen'¹ (hierna: de beleidsregel). Met inwerkingtreding van deze beleidsregel vervallen de circulaire en bijbehorende annexen.

De beleidsregel is van toepassing op apotheken, die geneesmiddelen bereiden en doorleveren aan andere apotheken. Ook ter hand stellende apotheken² van collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen vallen onder de beleidsregel.

In tegenstelling tot geregistreerde geneesmiddelen zijn collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen niet getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid door een onafhankelijke competente autoriteit. Dit geldt ook voor bereidingen door apotheken voor eigen patiënten. Hierbij gaat het echter altijd om apotheekbereiding op kleine schaal voor uitsluitend eigen patiënten. Productie op grote(re) schaal waarbij sprake kan zijn bij het collegiaal doorleveren van eigen apotheekbereidingen, zorgt voor verschuiving van risico's voor de patiënt. Daarom is collegiaal doorleveren van eigen apotheekbereidingen uitsluitend toegestaan, wanneer geregistreerde adequate alternatieven ontbreken en worden aanvullende voorwaarden gesteld aan de productie en dossiervoering door de bereidende apotheek³ die collegiaal doorlevert. Daarnaast gelden aanvullende voorwaarden ten aanzien van farmacovigilantie (geneesmiddelenbewaking). Om voldoende marktinzicht te houden en transparant te maken wat er collegiaal wordt doorgeleverd en door wie, moet worden voldaan aan de voorwaarde dat de collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding door de bereidende apotheek wordt genotificeerd bij de G-Standaard van Z-Index.

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

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

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

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

1 <https://www.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2024-39917.html>

2 Beleidsregel artikel 1; definitie ter hand stellende apotheek: apotheek die de apotheekbereiding van de bereidende apotheek doorgeleverd krijgt met als doel de terhandstelling aan een patiënt dan wel aan een beroepsbeoefenaar die geneesmiddelen onder zich heeft ten behoeve van toediening aan zijn patiënten.

3 Beleidsregel artikel 1; definitie bereidende apotheek: apotheek die de apotheekbereiding bereidt.

2 Voorwaarden

2.1 Algemeen

In de beleidsregel staan de voorwaarden vermeld waar een bereidende en collegiaal doorleverende apotheek aan moet voldoen om geen bestuurlijke boete te krijgen, ondanks overtreding van de artikelen 18 en 40 van de Geneesmiddelenwet. Dit staat los van de schaalgrootte waarop wordt bereid en collegiaal doorgeleverd. Hierna volgt per voorwaarde relevante informatie waar IGJ, als toezichthouder, op let.

2.2 Vergunningen en distributie

2.2.1 *Apotheek met gevestigde apotheker*

De beleidsregel betreft apotheekbereidingen. Dit zijn geneesmiddelen die worden bereid in een apotheek. Alle wettelijke vereisten voor een apotheek zoals vastgelegd in reeds bestaande wet- en regelgeving gelden onverkort voor de bereidende en ter hand stellende apotheken. Dit betekent onder meer dat de bereidende apotheek conform artikel 61, vijfde lid van de Geneesmiddelenwet een gevestigd apotheker dient te hebben, die ingeschreven is in het register van gevestigde apothekers van IGJ⁴.

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

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

2.2.2 *Bereidende en niet bereidende apotheken buiten Nederland*

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

Bonaire, Sint Eustatius en Saba (BES-eilanden) zijn sinds 10 oktober 2010 openbare lichamen – ook wel aangeduid als bijzondere gemeenten – van het land Nederland, binnen het Koninkrijk der Nederlanden. Het collegiaal doorleveren van eigen

4 <https://www.igi.nl/zorgsectoren/eerstelijnszorg/apotheken/register-van-gevestigde-apothekers>

apotheekbereidingen naar de BES-eilanden is toegestaan, mits wordt voldaan aan de voorwaarden van de beleidsregel.

Aruba, Curaçao en Sint Maarten zijn sinds 10 oktober 2010 afzonderlijke landen binnen het Koninkrijk der Nederlanden. Collegiaal doorleveren van eigen apotheekbereidingen conform de beleidsregel is niet van toepassing voor deze eilanden. Voor productie in Nederland en vervolgens export naar deze eilanden is een fabrikantenvergunning met de juiste toestemming noodzakelijk. Hiervoor kunt u contact opnemen met Farmatec⁵.

2.3 Notificatie

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

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

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

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

Zoals vermeld in de beleidsregel is notificatie in de G-standaard niet nodig, indien sprake is van een individuele apotheekbereiding voor een van tevoren geïdentificeerde patiënt, waarbij de bereidende apotheek bij het collegiaal doorleveren aan de ter hand stellende apotheek, de betreffende patiënt voldoende nauwkeurig heeft vermeld. De patiënt zoals vermeld op het recept, dient bekend te zijn vóór elke apotheekbereiding van de betreffende door te leveren apotheekbereiding en de apotheekbereiding wordt specifiek voor die patiënt verricht. Het expliciet vermelden van de naam van de patiënt is niet noodzakelijk. De bestelling dient wel betrekking te hebben op een voldoende aangeduide patiënt⁶, zodat voor de inspectie binnen het toezicht duidelijk is dat de collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding onder de uitzondering van notificatie op productniveau tot stand is gekomen.

Bij overdracht van het recept is er niet meer sprake van collegiaal doorleveren als de bereidende apotheek de individuele apotheekbereiding ter hand stelt en de bereidende apotheek eveneens alle activiteiten die onder ter hand stellen vallen uitvoert (zoals verificatie recept, medicatiebewaking, etc.).

⁵ <https://www.farmatec.nl/vergunningen>

⁶ Om onder de uitzondering te kunnen vallen, is het niet toegestaan om in afwachting van het recept reeds aan te vangen met de bereiding of een voorraad hiervan aan te leggen

Voor specifieke vragen ten aanzien van het aanmelden van eigen apotheekbereidingen bij de G-Standaard, wordt verwezen naar Z-Index⁷.

2.4 Geregistreerd adequaat alternatief

2.4.1 Geregistreerd adequaat alternatief

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

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

2.4.2 Bereidende apotheek

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

2.4.3 Ter hand stellende apotheek

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

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

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

⁷ <https://www.z-index.nl/>

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

Ook onder de beleidsregel blijft de noodzaak dat de bereidende apotheek en de ter hand stellende apotheek afspraken maken over de toedeling van verantwoordelijkheden (terhandstelling, medicatiebewaking, informatievoorziening aan de patiënt, etc.) en deze goed vastleggen, bij voorkeur in een overeenkomst. Hiermee worden onnodige risico's voor de patiënt voorkomen. Voor alle betrokkenen moet binnen het wettelijk kader steeds duidelijk zijn wie waarvoor verantwoordelijk is. Het gaat hierbij met name om de volgende aspecten:

- Verantwoordelijkheden in het kader van de Wet op de Geneeskundige Behandelings- overeenkomst (WGBO)
- Verantwoordelijkheden in het kader van de Geneesmiddelenwet (Gnw)
- Verantwoordelijkheden in het kader van de Wet Kwaliteit Klachten Geschillen Zorg (Wkkgz)

2.4.4 Voorbeelden (niet limitatief)

2.4.4.1 Allergieën of ongeschikte hulpstoffen

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

2.4.4.2 Afwijkende sterkte of concentratie

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

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

2.4.4.3 Patiëntveiligheid

Indien een voorschrijver in goed overleg met de ter hand stellende apotheek van mening is dat de patiëntveiligheid beter geborgd is door het ter hand stellen van een collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding, terwijl er een geregistreerd alternatief beschikbaar is, dient de bereidende apotheek dit expliciet te onderbouwen in het betreffende productdossier. Daarbij benadrukt IGJ dat aan deze uitzondering een restrictieve uitleg moet worden gegeven. De onderbouwing dient primair gericht te zijn op patiëntveiligheid en mag niet berusten op bijvoorbeeld het verkleinen van risico's voor de bereidende apotheek (zoals ARBO aspecten), gebruiksgemak voor de patiënt of zorgverlener, besparing in kosten en tijd door uitbesteding aan de apotheek, of (vermeend) bevorderen van de therapietrouw. Dit betekent echter niet dat deze factoren onder geen enkele voorwaarde onderdeel mogen uitmaken van de onderbouwing. Indien de individuele situatie vraagt om maatwerk of andere oplossingen om therapieontrouw weg te nemen, aantoonbaar niet tot het gewenste resultaat hebben geleid of per definitie niet kunnen leiden, kunnen dergelijke patiëntafhankelijke factoren leiden tot een medische noodzaak en daarmee een collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding rechtvaardigen. Dit dient dan wel expliciet te worden vastgelegd in het patiëntendossier en productdossier.

2.4.5 *Geautomatiseerde Geneesmiddelen Distributiesystemen (GDS)*

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

2.5 **Productdossier**

2.5.1 *Algemeen*

In de beleidsregel worden de voorwaarden genoemd waaraan het productdossier moeten voldoen.

Voordat een eigen apotheekbereiding collegiaal doorgeleverd wordt aan de ter hand stellende apotheek dient te zijn vastgesteld dat de apotheekbereiding een goede kwaliteit bezit en voldoet aan een positieve balans tussen werkzaamheid en veiligheid (die niet bereikt kan worden met geregistreerde alternatieven). Collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen worden echter niet door registratie-autoriteiten beoordeeld en er ligt geen registratiedossier aan de collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding ten grondslag. Om die reden geldt de verplichting dat – in analogie met het registratiedossier – voor iedere collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding een productdossier beschikbaar is bij de bereidende apotheek.

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

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

2.5.1.1 Farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling

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

2.5.1.2 Controle startmaterialen

- In het kader van de beleidsregel verstaat IGJ onder startmaterialen het volgende: werkzaam bestanddeel, in Nederland geregistreerde geneesmiddelen, hulpstoffen en materialen die tijdens het productieproces worden toegevoegd aan de apotheekbereiding, maar geen onderdeel vormen van de uiteindelijke samenstelling, zoals oplosmiddelen en gassen.
- Zoals in de toelichting bij de beleidsregel vermeld, is het niet toegestaan om een reeds collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding als startmateriaal te gebruiken voor een eigen apotheekbereiding die vervolgens weer wordt doorgeleverd. Wanneer achteraf blijkt dat er iets mis is met een collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding en er zijn meerdere bereiders bij betrokken geweest, bestaat het risico dat niet meer te achterhalen is in welke stap de fout is begaan en dus ook niet duidelijk is wie verantwoordelijk is voor het defect. De herleidbaarheid is onvoldoende geborgd.
- Raadpleeg Ph. Eur. Monografie 2619 Pharmaceutical preparations voor onderbouwde specificaties voor elk van de gebruikte startmaterialen.
- Raadpleeg GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation voor beschrijving van de gebruikte analysemethodes en de validatie van deze methodes.

2.5.1.3 Controle collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding

- Specificatie van onzuiverheden is een kritische kwaliteitsparameter. Tijdens de ontwikkeling van de apotheekbereiding moet onderzocht worden welke onzuiverheden (degradatieproducten) tijdens het bereidingsproces en gedurende de houdbaarheid kunnen ontstaan. De gebruikte analysemethode(s) moet(en) in staat zijn deze degradatieproducten te detecteren en te kwantificeren tot op een niveau dat in verhouding staat tot de acceptabele limieten. Of een degradatieproduct geïdentificeerd moet worden en of een individuele limiet moet worden opgenomen in specificatie is afhankelijk van de maximale dagelijkse dosis van het geneesmiddel en de gevonden concentraties aan degradatieproduct. Een literatuuronderzoek is hierbij niet gelijk aan een analytische evaluatie.
- Raadpleeg GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation voor een beschrijving van de monsternamen en de gebruikte analysemethodes en de validatie van deze methodes.
- Alle apotheekbereidingen, dus ook collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen, dienen te voldoen aan artikel 2 van het Besluit van de Geneesmiddelenwet. Dit betekent dat aan de Europese Farmacopee moet worden voldaan. Indien de bereiding niet in de Europese Farmacopee staat, dient te worden voldaan aan een in een lidstaat officieel in gebruik zijnde farmacopee. En als de bereiding hierin ook niet wordt genoemd dient te

worden verwezen naar The British Pharmacopoeia van toepassing in het Verenigd Koninkrijk of de in de Verenigde Staten of Japan officieel in gebruik zijnde farmacopee.

- Specifiek voor de productbereiding en vrijgifte testen:
Indien parametrische vrijgifte wordt toegepast bij terminaal gesteriliseerde geneesmiddelen, moet in het productdossier een onderbouwing op basis van product- en proceskennis samen met een voorgestelde control strategie zijn beschreven. Raadpleeg hiervoor Annex 17 van het GMP-richtsnoer.
- Controle van collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen:
Het productdossier dient de analysecertificaten van de representatieve charges te bevatten. Dit kunnen de procesvalidatiecharges zijn. Daarnaast kunnen bijvoorbeeld de analysecertificaten van de jaarlijkse stabiliteitscharge toegevoegd worden.

2.5.1.4 Verpakking

- Raadpleeg Ph. Eur. Monografie 2619 Pharmaceutical preparations voor een beschrijving van de monsternamen en de gebruikte analysemethoden en de validatie van deze methodes.

2.5.1.5 Stabiliteit

- Raadpleeg Ph. Eur. monografie 2619 Pharmaceutical preparations en GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System, GMP Chapter 6 Quality Control voor stabiliteitsgegevens ter onderbouwing van de toegekende bewaartermijn(en) en -condities (na openen) van drie charges van de collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding: Afhankelijk van de in de literatuur beschikbare stabiliteitsgegevens, die representatief zouden kunnen zijn voor de collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding, kan de voorlopige houdbaarheid worden gebaseerd op literatuurgegevens en/of resultaten uit eigen stabiliteitsonderzoek. Deze voorlopige houdbaarheid wordt periodiek geëvalueerd aan de hand van resultaten uit het initiële stabiliteitsonderzoek conform ICH Richtlijnen Q1A – E Stability guidelines. Vervolgens wordt de houdbaarheid periodiek geëvalueerd volgens een stabiliteitsbewaking programma, zoals beschreven in de GMP. Let op: voor elke apotheekbereiding dient dus een stabiliteitsonderzoek uitgevoerd te worden om de houdbaarheid en bewaaromstandigheden vast te stellen. Indien gebruik gemaakt wordt van literatuurgegevens dient gedegen vastgelegd te worden hoe dit de voorlopige houdbaarheid ondersteunt. Literatuurstudie alleen kan niet dienen als vervanging van het initiële en periodieke stabiliteitsonderzoek.
- Voor beschrijving van de gebruikte analysemethoden en de validatie van deze methodes: zie GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation.

2.5.1.6 Informatie voor zorgverlener en/of patiënt

- Alle betrokken partijen in de keten dienen zich bewust te zijn van deze ongeregistreerde status en zich te realiseren dat zij een zwaardere verantwoordelijkheid dragen.

- De informatie mag niet leiden tot verwarring over de status van de apotheekbereiding bij de ter hand stellende apotheek, zorgverlener of patiënt.
- De informatie, die noodzakelijk is voor het correct toepassen van de collegiaal doorgeleverde apotheekbereiding door de zorgverlener en/of de patiënt, moet door de bereidende apotheek vastgelegd zijn. Het gaat hierbij om onderwerpen zoals indicatie, gebruik, dosering, werking, bijwerkingen, etc. Qua vorm kan worden aangesloten bij de vorm van reguliere bijsluiters en samenvattingen van productkenmerken. De wettelijke regels rond reclame en gunstbetoon dienen daarbij gevolgd te worden.
- In het geval van geneesmiddelen, waarvoor geen handelsvergunning is verleend, gelden wettelijke normen voor de etikettering (art. 7 lid 2 Besluit Geneesmiddelenwet), maar wordt de patiëntinformatie niet door de registratieautoriteit vastgesteld. Bij apotheekbereidingen stelt de bereidende en collegiaal doorleverende apotheek op verzoek van de ter hand stellende apotheek schriftelijke/digitale informatie over gebruik, dosering, werking, bijwerkingen, etc. beschikbaar aan de ter hand stellende apotheek. In de praktijk worden meestal ook voor apotheekbereidingen bijsluiters en Patiënten Informatie Folders (PIF's) opgesteld. Indien de bereidende en collegiaal doorleverende apotheek in de PIF's aansluit bij de zakelijke opbouw, formulering en opmaak van reguliere bijsluiters, is dat over het algemeen acceptabel.

2.6 **Good Manufacturing Practices (GMP)**

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

De GMP staat beschreven in Eudralex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines⁸. Het bestaat uit algemene richtsnoeren op het gebied van het kwaliteitssysteem, personeel, gebouw en apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitscontrole, uitbestede activiteiten, klachten en recall en zelfinspectie. De algemene richtsnoeren worden aangevuld met annexen op specifieke onderdelen zoals bijvoorbeeld de productie van steriele geneesmiddelen, gecomputeriseerde systemen en kwalificatie en validatie. Het merendeel van de GMP richt zich op het voorkomen dat geneesmiddelen van onvoldoende kwaliteit de markt bereiken. Daarnaast beschrijft de GMP eisen aan correctiemechanismes als producten van onvoldoende kwaliteit toch de markt hebben bereikt.

Validatie van apparatuur, analysemethoden en productieprocessen:

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

Controle van collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen:

- Elke charge van de collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen dient geanalyseerd te worden om vrijgifte voor de markt mogelijk te maken.

⁸ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

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

2.7 Farmacovigilantie

2.7.1 Algemeen

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

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

Daarnaast heeft het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) de modules van 'Good Pharmacovigilance Practices (GVP)' opgesteld. In deze modules wordt de uitvoering van farmacovigilantie binnen de EU verder uitgewerkt en verduidelijkt⁹. Bijlage II van de beleidsregel bevat nadere informatie hierover.

2.7.2 Definities

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

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

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

2.7.3 Melden van bijwerkingen

Alle meldingen van bijwerkingen, ook bijwerkingen ten gevolge van fouten in het bereidingsproces en/of defecten van het product, dienen zo spoedig mogelijk aan

⁹ De GVP guideline kan worden geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp>

het Bijwerkingencentrum Lareb (Lareb) gemeld te worden¹⁰ onder vermelding van het Z-Index nummer. Dit geldt in beginsel voor alle partijen die meldingen ontvangen. In de regel zullen de meeste meldingen aan het Lareb afkomstig zijn van niet bereidende apotheken. Als de bereidende apotheek echter een melding ontvangt, waarvan bij de zogeheten duplicate check blijkt dat deze nog niet eerder is ontvangen, dient de bereidende apotheek deze te beoordelen en tevens door te zetten naar Lareb volgens de termijnen vermeld in artikel 6 van de beleidsregel. De duplicate check staat beschreven in bijlage II van de beleidsregel onder 'Registratie van bijwerkingen'.

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

Fouten in het bereidingsproces en/of defecten in het geneesmiddel kunnen leiden tot bijwerken. Fouten in het bereidingsproces en/of defecten in het geneesmiddel dienen ook altijd te worden gemeld bij IGJ via het meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten¹¹.

2.7.4 *Farmacovigilantiesysteem*

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

2.7.5 *Registratie van bijwerkingen*

Zoals vermeld in bijlage II van de beleidsregel dient de bereidende apotheek alle gemelde bijwerkingen te registreren in het farmacovigilantiesysteem.

¹⁰ <https://www.lareb.nl/>

¹¹ <https://www.meldpuntgeneesmiddeltekortendefecten.nl>

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

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

2.7.6 *Signaaldetectie*

In bijlage II van de beleidsregel staat vermeld dat de gebruikte methode voor signaaldetectie o.a. geschikt moet zijn voor de data. Dit houdt kortweg in dat bij een beperkt aantal meldingen kan worden volstaan met een navenant eenvoudige methode.

2.8 **Reclame en gunstbetoon**

Reclame en/of gunstbetoon met betrekking tot een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning is verleend, is volgens artikel 84, eerste lid van de Geneesmiddelenwet verboden.

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

De volgende zaken horen niet bij reclame:

- de bijsluiter bij of etikettering van een geneesmiddel;
- een brief of een e-mailbericht ter inwilliging van een verzoek om informatie over een geneesmiddel;

- concrete informatie en de bijbehorende documentatie, bijvoorbeeld over wijziging van de verpakking, waarschuwingen voor ongewenste bijwerkingen in het kader van de geneesmiddelenbewaking;
- verkoopcatalogi en prijslijsten, voor zover daarin geen gegevens over het geneesmiddel staan.

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

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

Het is de bereidende apotheek toegestaan antwoorden te geven op verzoeken om informatie over apotheekbereidingen die hij kan leveren. Op verzoek van een voorschrijver of de ter hand stellende apotheek kan de bereidende apotheek informeren over de indicatiestelling van een bereid geneesmiddel. Deze informatie mag geen reclame bevatten.

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

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

3 Gedoogverklaring

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

Op basis van artikel 2, eerste lid, van de beleidsregel dient de bereidende en collegiaal doorleverende apotheek in het bezit te zijn van een geldige gedoogverklaring. Dit heeft tot gevolg dat bereiden en collegiaal doorleveren van eigen apotheekbereidingen pas is toegestaan na ontvangst van een gedoogverklaring. Procesvalidatie en bepaling van de houdbaarheid dient wel al te zijn ingevoerd door de bereidende apotheek alvorens IGJ inspecteert voor de afgifte van een gedoogverklaring. Er mogen nog geen charges zijn gemaakt, die na het verkrijgen van de gedoogverklaring collegiaal worden doorgeleverd.

Een gedoogverklaring wordt voor één of meerdere toedieningsvormen of bereidingshandelingen afgegeven. Daarbij wordt, indien van toepassing, tevens vermeld of de gedoogverklaring geldt voor geneesmiddelen met speciale eisen zoals beschreven in het GMP-richtsnoer.

Er kunnen speciale voorschriften aan de gedoogverklaring worden verbonden. Hierbij moet bijvoorbeeld worden gedacht aan uitzonderlijke gevallen dat de bereidende apotheek een specifiek geneesmiddel mag bereiden maar de gedoogverklaring niet geldt voor alle geneesmiddelen die dezelfde toedieningsvorm hebben. Dit is bijvoorbeeld het geval als de gedoogverklaring geldt voor een aseptisch bereide vloeistof met β -lactam antibiotica, maar niet geldt voor andere aseptisch bereide vloeistoffen.

Bijlage 1 bij dit document geeft de categorieën aan waarvoor een gedoogverklaring wordt afgegeven.

Een geneesmiddel mag pas worden bereid en collegiaal doorgeleverd als er een productdossier is dat voldoet aan de voorwaarden vermeld in de beleidsregel en de bereidende apotheek een geldige gedoogverklaring voor de desbetreffende categorie heeft. Dit betekent dat in het productdossier eveneens de afwezigheid van een geregistreerd adequaat alternatief moet zijn vastgelegd.

Het is mogelijk dat na afgifte van de gedoogverklaring nieuwe geneesmiddelen worden bereid en collegiaal doorgeleverd onder de categorie waarvoor de gedoogverklaring is afgegeven, maar die ten tijde van de inspectie nog niet bekend waren. Bij een inspectie zullen minimaal een paar geneesmiddelen met productdossier beschikbaar moeten zijn om beoordeeld te kunnen worden. Voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring vult de bereidende apotheek een formulier in en stuurt het ingevulde formulier naar IGJ. Dit formulier staat op de website van IGJ¹². Bijlage 2 bij dit document geeft aan welke initiële informatie IGJ met dit formulier opvraagt.

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

¹² https://mijn.igi.nl/link/1/aanmelding_wijziging_doorleveren_apotheekbereidingen

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

Bereidende apotheken die willen starten met collegiaal doorleveren van eigen apotheekbereidingen na ingang van de beleidsregel op 1 februari 2025 mogen dit pas doen nadat IGJ een gedoogverklaring heeft afgegeven.

3.3 Bereidende apotheken die vóór de ingang van de beleidsregel al eigen apotheekbereidingen collegiaal doorleveren

Zoals in artikel 9 van de beleidsregel beschreven geldt het overgangsrecht voor bereidende apotheken die vóór ingang van de beleidsregel op 1 februari 2025 al eigen apotheekbereidingen collegiaal doorleverden en dit willen blijven doen bij ingang van de beleidsregel. Dit maken ze vóór 1 maart 2025 kenbaar bij IGJ via het formulier op de website van IGJ.

Over een periode tot uiterlijk 1 februari 2029 inspecteert IGJ alle apotheken die al vóór ingang van de beleidsregel eigen apotheekbereidingen collegiaal doorleverden conform de informatie in de G-standaard.

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

3.4 Wijziging van de gedoogverklaring

Als een bereidende apotheek wil gaan bereiden en collegiaal doorleveren voor een ander soort toedieningsvorm of bereidingshandeling of voor andere geneesmiddelen met speciale eisen dan waarvoor de reeds afgegeven gedoogverklaring geldt, dan dient dit kenbaar te worden gemaakt bij IGJ door het insturen van een ingevuld formulier op de website van IGJ. IGJ kan dan nagaan of een aanvullende inspectie nodig is. IGJ zal dan contact opnemen voor het maken van verdere afspraken. Ook als een bereidende apotheek niet meer alle soorten toedieningsvormen of bereidingshandelingen of geneesmiddelen met speciale eisen vermeld op de gedoogverklaring bereidt en collegiaal doorlevert, of in het geheel geen eigen apotheekbereidingen meer collegiaal doorlevert, dient dit kenbaar te worden gemaakt door het formulier op de website van IGJ in te vullen en te sturen naar IGJ.

Voor andere wijzigingen zoals wijziging postadres of wijziging gegevens contactpersoon dient niet het formulier te worden gebruikt, maar dient een bericht naar het e-mailadres gmpgdp@igj.nl te worden gestuurd.

3.5 Inspectie door IGJ voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring

De inspectie voor het verkrijgen van een gedoogverklaring bestaat uit een bezoek van IGJ aan de locatie waar de apotheekbereidingen plaats vinden. In de breedte wordt getoetst of de bereidende apotheek voldoet aan alle in de beleidsregel opgenomen voorwaarden voor de voorgenomen toedieningsvormen of bereidingshandelingen en eventueel geneesmiddelen met speciale eisen volgens het GMP-richtsnoer. IGJ zal dan ook alles bekijken dat nodig is om een goed beeld te vormen voor het afgeven van een gedoogverklaring, rekening houdend met de indeling op toedieningsvormen/bereidingshandelingen en geneesmiddelen met speciale eisen zoals vermeld in bijlage 1 van dit document. Zoals vermeld in rubriek

2.6 is nadere informatie over GMP te vinden in Eudralex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, hoofdstuk 3.6¹³.
Wijzigingen in de gedoogverklaring, zoals de toevoeging van een toedieningsvorm, worden beoordeeld op basis van risico.

Een inspectiebezoek is altijd een steekproef. Het is niet mogelijk om alles te bekijken en te beoordelen. Informatie over hoe een GMP-inspectie verloopt en hoe een bedrijf zich hierop kan voorbereiden is te raadplegen op de website van IGJ¹⁴. Ook voor de productdossiers zal een steekproef worden genomen. Informatie over wat IGJ doet na de inspectie is eveneens terug te vinden op deze website van IGJ.

Vervolgens maakt IGJ het definitieve inspectierapport openbaar middels publicatie op haar website¹⁵.
Nadere informatie over het openbaar maken van rapporten is te vinden op de website van IGJ¹⁶.

Afhankelijk van de bij inspectie onderzochte toedieningsvormen of bereidingshandelingen en de uitkomst van de inspectie wordt een gedoogverklaring afgegeven voor alle toedieningsvormen of bereidingshandelingen of voor een bepaald soort toedieningsvormen of bereidingshandelingen. Op de gedoogverklaring wordt ook aangegeven of de gedoogverklaring geldt voor een bepaalde categorie geneesmiddelen met speciale eisen, zoals te zien in bijlage 1.

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

In het openbare rapport van IGJ, staat de conclusie vermeld dat de apotheek wel of niet voldoet aan de voorwaarden van de beleidsregel inclusief GMP.

3.6

Termijnen

Bij aanmelding na de ingangsdatum van de beleidsregel door apotheken die na deze datum willen starten met bereiden en collegiaal doorleveren en bij aanmeldingen voor wijziging in een geldige gedoogverklaring houdt IGJ de termijn van 90 dagen aan vanaf het moment van aanmelding tot afgifte van gedoogverklaring als de apotheek voldoet aan de bepalingen in de beleidsregel. Dit is de netto behandeltermijn door IGJ. De beslistermijn wordt opgeschort als IGJ door een oorzaak die voor rekening van de apotheek komt, niet verder kan met de behandeling van uw aanvraag.

Zoals vermeld in de beleidsregel zal IGJ vóór 1 februari 2029 alle bereidende apotheken inspecteren die vóór het ingaan van de beleidsregel al apotheekbereidingen collegiaal doorleverden onder de circulaire. De volgorde van inspectie bepaalt IGJ op basis van een risicomodel waarin onder andere de aard van

13 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

14 <https://www.igi.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/productie-gmp/zo-ziet-een-inspectiebezoek-gmp-eruit>

15 <https://toezichtdocumenten.igi.nl/>

16 <https://www.igi.nl/onderwerpen/openbaarmaking>

de bereidingen, de omvang en de historie worden meegewogen. Daarnaast kan IGJ altijd inspecteren op basis van een melding of incident.

Als een apotheek een geneesmiddel met een toedieningsvorm, bereidingshandeling of een speciale eis wil gaan bereiden en collegiaal doorleveren die nog niet op de gedoogverklaring staat, verwacht de inspectie dat de bereidende apotheek de bepalingen volgt ten aanzien van de procesvalidatie, houdbaarheid en bewaartermijnen zoals weergegeven in de beleidsregel, in dit toezichtdocument en de GMP. Voor deze fase is geen gedoogverklaring nodig. Als deze activiteiten niet zijn ingezet is het ook niet toetsbaar of de apotheek in staat is aan de voorwaarden zoals gesteld in de beleidsregel, het toezichtdocument en de GMP te voldoen. Totdat de gedoogverklaring is afgegeven voor bepaalde toedieningsvormen, bereidingshandelingen of geneesmiddelen met speciale eisen mag de apotheek nog geen geneesmiddelen met deze toedieningsvormen, bereidingshandelingen of met deze speciale eisen bereiden die vervolgens worden doorgeleverd.

3.7 Geldigheid gedoogverklaring en verlenging

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

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

De IGJ neemt circa drie maanden vóór het verstrijken van de geldigheid van de gedoogverklaring contact op met de bereidende en collegiaal doorleverende apotheek.

Mocht de situatie zich voordoen dat door toedoen van IGJ niet tijdig een verlenging van de gedoogverklaring kan worden afgegeven, dan wordt de gedoogverklaring stilzwijgend verlengd tot IGJ een oordeel heeft gegeven over de verlenging.

4 Toezicht

4.1 Inleiding

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

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

4.2.1 *Twee vormen van toezicht*

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

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

4.2.2 *Incidententoezicht*

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

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

4.2.2.1 Productdefecten

Op basis van de beleidsregel en daaruit voortvloeiend de voorschriften inzake Good Manufacturing Practices (GMP) dienen apotheken, die eigen apotheekbereidingen collegiaal doorleveren, productdefecten met betrekking tot collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen bij het meldpunt geneesmiddelenkortingen en -defecten te melden¹⁷.

IGJ vraagt de apotheek meestal zelf onderzoek te doen. IGJ beoordeelt vervolgens het onderzoeksrapport. In sommige gevallen doet IGJ ook zelf onderzoek.

4.2.2.2 Farmacovigilantie meldingen

Op basis van de beleidsregel en daaruit voortvloeiend de voorschriften over *Good Pharmacovigilance Practices* dienen zowel bereidende als ter hand stellende apotheek van collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen ontvangen meldingen van bijwerkingen zo spoedig mogelijk aan het Lareb te melden. De termijnen voor melding van een bijwerking worden in de beleidsregel genoemd. Lareb geeft signaleringen af aan IGJ, wanneer daar een aanleiding voor gezien wordt.

¹⁷ www.meldpuntgeneesmiddelenkortendefecten.nl

4.2.2.3 Meldingen van derden

Ten slotte kan iedereen incidenten, misstanden en structurele tekortkomingen bij IGJ melden. Ook wanneer iemand van mening is dat een partij een apotheekbereiding collegiaal doorlevert, terwijl men zich niet conformeert aan de voorwaarden van de beleidsregel, kan hiervan melding worden gemaakt bij IGJ¹⁸. Op basis van de melding weegt IGJ af in hoeverre het instellen van een nader onderzoek nodig is. IGJ verzoekt u in alle gevallen eerst in contact te treden met de betreffende partij, alvorens tot melding over te gaan.

4.2.3 *Risicogestuurd toezicht*

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

1. Productdossierbenadering
2. Productiebenadering
3. Productbenadering

4.2.3.1 Productdossierbenadering

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

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

4.2.3.2 Productiebenadering

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

¹⁸ www.igj.nl

4.2.3.3

Productbenadering

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

Bijlage 1: Categorieën waarvoor een gedoogverklaring kan worden afgegeven

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

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

Bijlage 2: Initiële informatie in te vullen in het formulier om bij IGJ een aanmelding of wijziging kenbaar te maken

Apotheek: KvK-vestigingsnummer

Gevestigd apotheker: voorletters en achternaam

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

Aanmelding/wijziging:

- aanmelding bestaande bereidende en collegiaal doorleverende apotheek: bereidende apotheek die al vóór 1 februari 2025 eigen bereidingen doorlevert aan ter hand stellende apotheken, maar nog geen gedoogverklaring heeft.
- aanmelding nieuwe bereidende en collegiaal doorleverende apotheek: bereidende apotheek die nog niet vóór 1 februari 2025 eigen bereidingen doorlevert aan ter hand stellende apotheken
- wijziging in de toedieningsvormen en/of geneesmiddelen met speciale eisen zoals beschreven in het GMP-richtsnoer, vermeld op de huidige gedoogverklaring:
 - bereidende apotheken die andere toedieningsvormen en/of andere geneesmiddelen met speciale eisen beschreven in het GMP-richtsnoer dan vermeld op de huidige gedoogverklaring, willen gaan doorleveren.
 - bereidende apotheek die één of meerdere toedieningsvormen die vermeld staan op de huidige gedoogverklaring niet langer willen doorleveren.
- volledige afmelding van bereidende en collegiaal doorleverende apotheek: bereidende apotheek die volledig stopt met het collegiaal doorleveren van eigen bereidingen.

De toedieningsvorm(en)/bereidingshandeling(en) waarop de aanmelding/wijziging van de gedoogverklaring betrekking heeft/hebben:

- aseptisch geproduceerde steriele toedieningsvormen
- terminaal gesteriliseerde toedieningsvormen
- niet-steriele vloeistoffen
- tabletten
- capsules
- zetpillen
- zalven/crèmes
- andere toedieningsvormen/bereidingshandelingen, namelijk:

Geneesmiddel(en) met speciale eisen zoals beschreven in het GMP-richtsnoer waarop de aanmelding/wijziging van de gedoogverklaring betrekking heeft/hebben:

- β -lactam antibiotica
- andere zeer sensibiliserende antibiotica of stoffen
- zeer sterk werkende stoffen
- zeer toxische stoffen
- anders, namelijk

(met een toelichting om welke stoffen en toedieningsvormen het gaat)

Voor andere wijzigingen zoals verhuizing adres apotheek/bereidingslocatie of wijziging gegevens contactpersoon dient niet het formulier te worden gebruikt, maar dient een bericht naar het e-mailadres gmpgdp@igj.nl te worden gestuurd

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

Duidelijk. Onafhankelijk. Eerlijk.

www.igj.nl