

Dit zijn, Sire, de voornaamste bepalingen van het besluit dat aan Uwe Majesteit ter goedkeuring wordt voorgelegd.

Ik heb de eer te zijn,

Sire,
van Uwe Majesteit,
de zeer eerbiedige
en zeer getrouwe dienaar,

De Minister van Telecommunicatie en Post,
P. DE BACKER

30 SEPTEMBER 2020. — Koninklijk besluit houdende wijziging van het koninklijk besluit van 27 april 2016 tot vaststelling van de personeelsformatie bij het Belgisch Instituut voor postdiensten en telecommunicatie

FILIP, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 17 januari 2003 met betrekking tot het statuut van de regulator van de Belgische post- en telecommunicatiesector, de artikelen 13, eerste lid, en 26, derde lid, gewijzigd bij de wet van 20 juli 2006;

Gelet op het koninklijk besluit van 27 april 2016 tot vaststelling van de personeelsformatie bij het Belgisch Instituut voor postdiensten en telecommunicatie;

Gelet op het voorstel van 25 april 2019 van het Belgisch Instituut voor postdiensten en telecommunicatie;

Gelet op het advies van de inspecteur van Financiën, gegeven op 30 april 2019;

Gelet op de akkoordbevinding van de Minister van Begroting, gegeven op 27 mei 2019;

Gelet op de akkoordbevinding van de Minister voor Ambtenarenzaken, gegeven op 28 mei 2019;

Gelet op het onderhandelingsprotocol van Sectorcomité VIII, gesloten op 20 juni 2019;

Gelet op artikel 8 van de wet van 15 december 2013 houdende diverse bepalingen inzake administratieve vereenvoudiging, is dit besluit vrijgesteld van een regelgevingsimpactanalyse omdat het bepalingen van autoregulering betreft.

Op de voordracht van de Minister van Telecommunicatie en Post,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. In artikel 1 van het koninklijk besluit van 27 april 2016 tot vaststelling van de personeelsformatie bij het Belgisch Instituut voor postdiensten en telecommunicatie worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1° in de bepaling onder *c*) wordt het woord "23" vervangen door het woord "25";

2° in de bepaling onder *d*) wordt het woord "79" vervangen door het woord "80".

Art. 2. De minister bevoegd voor Telecommunicatie en Post is belast met de uitvoering van dit besluit.

Brussel, 30 september 2020.

FILIP

Van Koningswege :

De Minister van Telecommunicatie en Post,
Ph. DE BACKER

Telles sont, Sire, les principales dispositions de l'arrêté soumis à l'approbation de Votre Majesté.

J'ai l'honneur d'être,

Sire,
de Votre Majesté,
le très respectueux
et très fidèle serviteur,

Le Ministre des Télécommunications et de la Poste,
P. DE BACKER

30 SEPTEMBRE 2020. — Arrêté royal portant modification de l'arrêté royal du 27 avril 2016 fixant le cadre organique du personnel de l'Institut belge des services postaux et des télécommunications

PHILIPPE, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 17 janvier 2003 relative au statut du régulateur des secteurs des postes et des télécommunications belges, les articles 13, alinéa 1^{er} et 26, alinéa 3, modifié par la loi du 20 juillet 2006 ;

Vu l'arrêté royal du 27 avril 2016 fixant le cadre organique du personnel de l'Institut belge des services postaux et des télécommunications ;

Vu la proposition du 25 avril 2019 de l'Institut belge des services postaux et des télécommunications ;

Vu l'avis de l'Inspecteur des Finances, donné le 30 avril 2019 ;

Vu l'accord du Ministre du Budget, donné le 27 mai 2019 ;

Vu l'accord du Ministre de la Fonction publique, donné le 28 mai 2019 ;

Vu le protocole de négociation du Comité de secteur VIII, conclu le 20 juin 2019 ;

Vu l'article 8 de la loi du 15 décembre 2013 portant des dispositions diverses en matière de simplification administrative, le présent arrêté est dispensé d'analyse d'impact de la réglementation, s'agissant de dispositions d'autorégulation.

Sur la proposition du Ministre des Télécommunications et de la Poste,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. À l'article 1^{er} de l'arrêté royal du 27 avril 2016 fixant le cadre organique du personnel de l'Institut belge des services postaux et des télécommunications, les modifications suivantes sont apportées :

1° au *c*), le mot « 23 » est remplacé par le mot « 25 » ;

2° au *d*), le mot « 79 » est remplacé par le mot « 80 ».

Art. 2. Le ministre qui a les Télécommunications et la Poste dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Bruxelles, le 30 septembre 2020.

PHILIPPE

Par le Roi :

Le Ministre des Télécommunications et de la Poste,
Ph. DE BACKER

**FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN
EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN**

[C - 2020/31582]

30 SEPTEMBER 2020. — Koninklijk besluit houdende de bereiding en de aflevering van geneesmiddelen en het gebruik en de distributie van medische hulpmiddelen binnen verzorgingsinstellingen

FILIP, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op artikel 108 van de Grondwet;

**AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS
ET DES PRODUITS DE SANTE**

[C - 2020/31582]

30 SEPTEMBRE 2020. — Arrêté royal portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et l'utilisation et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins

PHILIPPE, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu l'article 108 de la Constitution;

Gelet op de wet van 24 februari 1921 betreffende het verhandelen van giftstoffen, slaapmiddelen en verdovende middelen, psychotrope stoffen, ontsmettingsstoffen en antiseptica en van de stoffen die kunnen gebruikt worden voor de illegale vervaardiging van verdovende middelen en psychotrope stoffen, artikel 1, eerste en tweede lid;

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, artikel 1bis, §§ 1 en 3, ingevoegd bij de wet van 21 juni 1983 en gewijzigd bij de wet van 20 oktober 1998, artikel 3, § 1, gewijzigd bij de wetten van 20 oktober 1998, 2 januari 2001, 1 mei 2006 en 22 december 2008, en § 2, ingevoegd bij wet van 1 mei 2006, artikel 6, § 2, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 8 augustus 1997 en gewijzigd bij de wetten van 12 augustus 2000, 30 december 2001, 10 april 2014 en 18 december 2016, artikel 7ter, ingevoegd bij de wet van 20 juni 2013 en artikel 12bis, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006 en gewijzigd bij de wetten van 23 december 2009, 3 augustus 2012, 19 maart 2013 20 juni 2013, 26 december 2013 en 17 juli 2015;

Gelet op de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, artikel 4, § 1, eerste en derde lid, 4°;

Gelet op de wet van 15 december 2013 met betrekking tot medische hulpmiddelen, artikel 52;

Gelet op de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, artikelen 7 en 8;

Gelet op het koninklijk besluit van 31 mei 1885 houdende goedkeuring der nieuwe onderrichtingen voor de geneesheren, de apothekers en de drogisten;

Gelet op het koninklijk besluit van 19 oktober 1978 houdende regelen betreffende de officina's en de geneesmiddelendepots in de verzorgingsinrichtingen;

Gelet op het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend;

Gelet op het koninklijk besluit van 15 juli 1997 betreffende de actieve implanteerbare medische hulpmiddelen;

Gelet op het koninklijk besluit van 18 maart 1999 betreffende de medische hulpmiddelen;

Gelet op het koninklijk besluit van 14 november 2001 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek;

Gelet op het ministerieel besluit van 10 december 1987 houdende goedkeuring van de lijst van geneesmiddelen die steeds, in vereiste hoeveelheden in bulk en/of onder farmaceutische vorm, waarvan zij het enig werkzaam bestanddeel uitmaken, moeten voorhanden zijn in de officina's, opengesteld voor het publiek, en in deze van verzorgingsinstellingen;

Gelet op het advies van de Hoge Gezondheidsraad nr. 9256, houdende Herziening van de aanbevelingen voor sterilisatie (HGR 7848 – 2006), gegeven in mei 2017;

Gelet op het advies van de Inspectie van Financiën, gegeven op 15 mei 2018;

Gelet op de akkoordbevinding van de Minister van Begroting, gegeven op 3 september 2018;

Gelet op de mededelingen aan de Europese Commissie, op 20 februari 2019 en 11 maart 2019, met toepassing van artikel 5, lid 1, van de richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad van 9 september 2015 betreffende een informatieverordening op het gebied van technische voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij;

Gelet op het advies 164/2019 van de Gegevensbeschermingsautoriteit, gegeven op 18 oktober 2019;

Gelet op het advies 67.052/3 van de Raad van State, gegeven op 5 mei 2020 met toepassing van artikel 84, § 3, eerste lid, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Hoofdstuk I. — *Definities*

Artikel 1. Naast de definities bedoeld in de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, wordt voor de toepassing van dit besluit verstaan onder :

1° “ziekenhuisapotheek”:

de lokalen van een verzorgingsinstelling, of van een geformaliseerd samenwerkingsverband tussen zorginstellingen die bestemd zijn voor de uitoefening van de functie van ziekenhuisapotheker en die niet zijn opengesteld voor het publiek, behalve in de gevallen bedoeld in artikel 6, § 2, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen en de uitvoeringsbesluiten ervan;

Vu la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, psychotropes, désinfectantes ou antiseptiques et des substances pouvant servir à la fabrication illicite de substances stupéfiantes et psychotropes, article 1, alinéa 1 et 2;

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, l'article 1bis, §§ 1^{er} et 3, insérés par la loi du 21 juin 1983 et modifiés par la loi du 20 octobre 1998, l'article 3, § 1^{er}, modifié par les lois des 20 octobre 1998, 2 janvier 2001, 1^{er} mai 2006 et 22 décembre 2008, et § 2, inséré par la loi du 1^{er} mai 2006, l'article 6, § 2, inséré par l'arrêté royal du 8 août 1997 et modifié par les lois des 12 août 2000, 30 décembre 2001 et 22 décembre 2003, l'article 7ter, inséré par la loi du 20 juin 2013 et l'article 12bis, inséré par la loi du 1^{er} mai 2006 et modifié par les lois des 23 décembre 2009, 3 août 2012, 19 mars 2013, 20 juin 2013, 26 décembre 2013 et 17 juillet 2015;

Vu la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, article 4, § 1^{er}, alinéa 1 et 3, 4°;

Vu la loi du 15 décembre 2013 en matière de dispositifs médicaux, l'article 52;

Vu la loi relatif à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, les articles 7 et 8;

Vu l'arrêté royal du 31 mai 1885 approuvant les nouvelles instructions pour les médecins, pour les pharmaciens et pour les droguistes;

Vu l'arrêté royal du 19 octobre 1978 réglementant les officines et les dépôts de médicaments dans les établissements de soins;

Vu l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée;

Vu l'arrêté royal du 15 juillet 1997 relatif aux dispositifs médicaux implantables actifs;

Vu l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux;

Vu l'arrêté royal du 14 novembre 2001 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro;

Vu l'arrêté ministériel du 10 décembre 1987 approuvant la liste des médicaments qui doivent se trouver en tout temps et en quantités requises dans les officines ouvertes au public et dans les officines des établissements de soins sous forme vrac et/ou sous forme pharmaceutique dont ils constituent le seul principe actif;

Vu l'avis du Conseil supérieur de la Santé n° 9256, portant Révision des recommandations en matière de stérilisation (CSS 7848 – 2006), donné en mai 2017;

Vu l'avis de l'Inspection des Finances, donné le 15 mai 2018;

Vu l'accord du Ministre du Budget, donné le 3 septembre 2018;

Vu les communications à la Commission européenne, le 20 février 2019 et le 11 mars 2019, en application de l'article 5, paragraphe 1^{er}, de la Directive (EU) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information;

Vu l'avis 164/2019 de l'Autorité de protection des données, donné le 18 octobre 2019;

Vu l'avis 67.052/3 du Conseil d'État, donné le 5 mai 2020 en application de l'article 84, § 3ième, alinéa 1^{er}, des lois sur le Conseil d'État, coordonnées le 12 janvier 1973;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

CHAPITRE 1^{er}. — *Definitions*

Article 1^{er}. § 1^{er}. Pour l'application du présent arrêté, outre les définitions visées dans la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, on entend par :

1° « pharmacie hospitalière » :

les locaux d'un établissement de soins, ou dans le cadre d'un accord de collaboration formalisé, destinés à l'exercice de la fonction de pharmacien hospitalier et qui ne sont pas ouverts au public, sauf dans les cas visés à l'article 6, § 2, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et ses arrêtés d'exécution;

2° “ziekenhuisapotheker”:

elke beoefenaar van de artsenijsbereidkunde, zoals bedoeld in artikel 6, § 1, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, die krachtens de toepasselijke wetgeving bevoegd is om het beroep van ziekenhuisapotheker uit te oefenen en die zijn beroep daadwerkelijk uitoefent in een ziekenhuisapothek;

3° “ziekenhuisapotheker-titularis”:

de ziekenhuisapotheker die leiding geeft aan, en de verantwoordelijkheid draagt voor, de ziekenhuisapothek zoals bedoeld in artikel 8 van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015;

4° “sterilisatie”:

het geheel van processen die tot doel hebben het doden of het op onomkeerbare wijze inactiveren van alle levende aanwezige micro-organismen van welke aard of vorm ook die zich in of op perfect gereinigde medische hulpmiddelen bevinden, met uitzondering van medische hulpmiddelen die in het kader van artikel 17 van de Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen worden herverwerkt;

5° “de Minister”:

de minister tot wiens bevoegdheid de Volkgezondheid behoort;

6° “apothekbereiding”:

elke magistrale en/of officinale bereiding, zoals bedoeld in artikel 6^{quater}, § 3, eerste lid, 1°) en 2°), van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen;

7° “medisch hulpmiddel”:

- medisch hulpmiddel als bedoeld in artikel § 2, 1) van de Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen, die in steriele toestand op de markt worden aangeboden;

- implanteerbaar medisch hulpmiddel als gedefinieerd in punt 8°;

- invasief medisch hulpmiddel als gedefinieerd in punt 9°;

- medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek als bedoeld in artikel 2, 2) van de Verordening (EU) 2017/746 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek;

8° “implanteerbaar medisch hulpmiddel”:

elk medisch hulpmiddel zoals bedoeld in artikel 2, 5) van de Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen;

9° “invasief medisch hulpmiddel”:

elk medisch hulpmiddel zoals bedoeld in artikel 2, 1) van de Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen dat gedeeltelijk of volledig in het lichaam binnendringt, hetzij door een lichaamsopening, hetzij door het lichaamsoppervlak, en normaal gesproken bestemd om zonder onderbreking gedurende ten minste dertig dagen worden gebruikt;

10° ‘FAGG’:

het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, opgericht bij de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten;

11° “inspecteur”:

de ambtenaren van het FAGG die, overeenkomstig het koninklijk besluit van 17 december 2008 betreffende het toezicht uit te oefenen door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, aangeduid zijn om inspectietaken te vervullen en die belast zijn met het toezicht op de naleving van de wetten bedoeld in artikel 4, derde lid, 6°) van de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, van hun uitvoeringsbesluiten alsook van de Verordeningen van de Europese Unie die behoren tot de bevoegdheid van het FAGG;

12° “verzorgingsinstelling”:

een erkend ziekenhuis dat behoort tot het toepassingsgebied van de wet op de ziekenhuizen en andere verzorgingsinrichtingen, gecoördineerd op 10 juli 2008;

2° « pharmacien hospitalier » :

tout praticien de l’art pharmaceutique, tel que visé à l’article 6, § 1^{er}, de la loi relative à l’exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, qui, en vertu de la législation applicable, est compétent pour exercer la profession de pharmacien hospitalier et qui exerce effectivement sa profession dans une pharmacie hospitalière;

3° « pharmacien hospitalier titulaire »:

le pharmacien hospitalier, qui dirige la direction, et est responsable pour, une pharmacie hospitalière visée à l’article 8 de la loi relative à l’exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015;

4° « stérilisation »:

l’ensemble de processus ayant pour but la destruction ou l’inactivation irréversible de tous les micro-organismes vivants présents de quelque nature et sous quelque forme que ce soit, dans ou sur les dispositifs médicaux parfaitement nettoyés, à l’exclusion des dispositifs médicaux faisant l’objet d’un retraitement dans le cadre de l’article 17 du Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux;

5° « le Ministre » :

le ministre ayant la Santé publique dans ses attributions;

6° « préparation de la pharmacie » :

toute préparation magistrale et/ou officinale, telle que visée à l’article 6^{quater}, § 3, alinéa 1^{er}, 1°) et 2°), de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments;

7° « dispositif médical »:

- dispositif médical tel que défini à l’article § 2, 1) du Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux mis à disposition à l’état stérile;

- dispositif médical implantable tel que défini au 8°;

- dispositif médical invasif défini au 9°;

- dispositif médical de diagnostic in vitro tel que défini à l’article 2, 2) du Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro;

8° « dispositif médical implantable »:

tout dispositif médical, tel que visé à l’article 2, 5) du Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux;

9° « dispositif médical invasif » :

tout dispositif médical tel que visé à l’article 2, 1), du Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux qui pénètre en totalité ou en partie à l’intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps, et normalement destiné à une utilisation en continu pour une durée minimum de trente jours;

10° « AFMPS » :

l’Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, créée par la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l’Agence fédérale des médicaments et des produits de santé;

11° « inspecteur »:

les fonctionnaires de l’AFMPS qui sont désignés conformément à l’arrêté royal du 17 décembre 2008 relatif à la surveillance à exercer par l’Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé pour remplir des missions d’inspection et qui sont chargés de la surveillance du respect des lois visées à l’article 4, alinéa 3, 6°) de la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l’Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, de leurs arrêtés d’exécution ainsi que des Règlements de l’Union européenne qui relèvent de la compétence de l’AFMPS;

12° « établissement de soins » :

un hôpital agréé qui relève du champ d’application de la loi sur les hôpitaux et autres établissements de soins, coordonnée le 10 juillet 2008;

13° “werkdag”:

de kalenderdagen met uitzondering van de wettelijke feestdagen, zaterdag, zondagen, de sluitingsdagen vastgelegd door de minister bevoegd voor Ambtenarenzaken, 2 en 15 november en de dagen vanaf 26 december tot en met 31 december;

14° “registratienummer”:

nummer dat door het FAGG wordt toegekend aan elke door de bevoegde overheid erkende ziekenhuisapotheek en dat is gekoppeld aan het erkenningsnummer van de verzorgingsinstelling waar de ziekenhuisapotheek is gevestigd;

15° “voorschrijver”:

iedere gezondheidszorgbeoefenaar die krachtens de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, bevoegd is om geneesmiddelen voor te schrijven;

16° “Therapeutisch Formularium”:

de lijst van geneesmiddelen, zoals bedoeld in artikel 25, § 1, 1° van het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend;

17° “Formularium medische hulpmiddelen”:

de lijst van medische hulpmiddelen, zoals bedoeld in artikel 27, § 1, 2° van het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend;

18° “staand order”:

een door de arts vooraf vastgesteld behandelingsschema op naam van de patiënt zoals bedoeld in artikel 7^{quater}, § 5 van het koninklijk besluit van 18 juni 1990 houdende vaststelling van de lijst van de technische verpleegkundige prestaties en de lijst van de handelingen die door een arts aan beoefenaars van de verpleegkunde kunnen worden toevertrouwd, alsmede de wijze van uitvoering van die prestaties en handelingen en de kwalificatievereisten waaraan de beoefenaars van de verpleegkunde moeten voldoen;

19° “spoedkasten”:

de voorraden, opgesteld op een afdeling van een verzorgingsinstelling, met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, waarvan de inhoud onderling is afgesproken tussen een arts en de ziekenhuisapotheker-titularis;

20° “grondstof”:

elke enkelvoudige of samengestelde substantie, zoals bedoeld in artikel 1, 1°), van het koninklijk besluit van 19 december 1997 betreffende de controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apothekers gebruikt worden;

21° “PIC/S-normen”:

de richtsnoeren zoals opgenomen in Bijlage III;

22° “protocol”:

het schriftelijk of elektronisch document dat de procedure beschrijft ter verduidelijking van de te stellen handelingen, de te nemen voorzorgsmaatregelen en de uit te voeren controles met betrekking tot de magistrale bereidingen, de sterilisatie van medische hulpmiddelen en de bereiding van eenheidsverpakkingen.

23° “eenheidsverpakking”:

een geschikte verpakking van één eenheid van een geneesmiddel in een eenheidsrecept, bestemd voor de toediening aan de patiënt;

24° “ontslagmedicatie”:

de voor maximaal drie dagen voorgeschreven geneesmiddelen en medische hulpmiddelen die worden afgeleverd met het oog op de continuïteit van de behandeling na ontslag van de patiënt uit de verzorgingsinstelling;

25° “uniek identificatiekenmerk”:

het uniek identificatiekenmerk zoals bedoeld in artikel 3, lid 2., a) en artikel 4 van de Gedelegeerde Verordening van de Commissie nr. 2016/161/EU van 2 oktober 2015 tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad door de vaststelling van gedetailleerde regels voor de veiligheidskenmerken op de verpakking van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

13° « jour ouvrable » :

les jours calendrier à l'exclusion des jours fériés légaux, samedis, dimanches, des jours de fermeture fixés par le ministre ayant la Fonction publique dans ses attributions, des 2 et 15 novembre et des jours à partir du 26 décembre au 31 décembre inclus;

14° « numéro d'enregistrement » :

numéro attribué par l'AFMPS à chaque pharmacie hospitalière agréée par l'autorité compétente et lié au numéro d'agrément de l'établissement de soins où la pharmacie hospitalière est établie;

15° « prescripteur » :

tout professionnel de la santé qui, en vertu de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, est compétent pour prescrire des médicaments;

16° « Formulaire Thérapeutique » :

la liste des médicaments, telle que visée à l'article 25, § 1^{er}, 1°) de l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée;

17° « Formulaire des dispositifs médicaux » :

la liste des dispositifs médicaux, telle que visée à l'article 27, § 1^{er}, 2°) de l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée;

18° « ordre permanent » :

un schéma de traitement établi préalablement par le médecin au nom du patient tel que visé à l'article 7^{quater}, § 5 de l'arrêté royal du 18 juin 1990 portant fixation de la liste des prestations techniques de soins infirmiers et de la liste des actes pouvant être confiés par un médecin à des praticiens de l'art infirmier, ainsi que des modalités d'exécution relatives à ces prestations et à ces actes et des conditions de qualification auxquelles les praticiens de l'art infirmier doivent répondre;

19° « armoires d'urgence » :

les stocks, localisés dans une unité d'un établissement de soins, contenant des médicaments et dispositifs médicaux, et dont le contenu est défini d'un commun accord entre le médecin et le pharmacien hospitalier titulaire;

20° « matière première » :

toute substance ou composition, telle que visée à l'article 1^{er}, 1°), de l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine;

21° « normes PIC/S » :

les lignes directrices telles que reprises dans l'Annexe III;

22° « protocole » :

le document écrit ou électronique, décrivant la procédure qui précise les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les contrôles à effectuer relatifs aux préparations magistrales, la stérilisation de dispositifs médicaux et la préparation des présentations unitaires.

23° « présentation unitaire » :

un conditionnement approprié d'une unité d'un médicament dans un récipient unidose, destiné à être administré au patient;

24° « médication à la sortie » :

les médicaments et dispositifs médicaux prescrits pour un maximum de trois jours qui sont délivrés en vue de la continuité du traitement après la sortie du patient de l'institution de soins;

25° « identifiant unique » :

L'identifiant unique tel que visé à l'article 3, alinéa 2., a) et l'article 4 du règlement délégué n° 2016/161/UE du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain.

HOOFDSTUK II. — *De verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapothekers*

Afdeling I. — Algemene bepalingen

Art. 2. Onverminderd artikel 8, tweede lid, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, met betrekking tot de eindverantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker-titularis, is elke ziekenhuisapotheker verantwoordelijk voor de farmaceutische handelingen die hij stelt of waarop hij toezicht houdt.

Elke ziekenhuisapotheker is eveneens verantwoordelijk voor de conformiteit en de kwaliteit van wat hij aflevert.

De ziekenhuisapotheker-titularissen die geregistreerd zijn overeenkomstig Afdeling II blijven ten aanzien van derden, strafrechtelijk, burgerrechtelijk en tuchtrechtelijk verantwoordelijk zoals bedoeld in artikel 8, tweede lid, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, tot de dag van de registratie van hun schrapping overeenkomstig artikel 6, § 3.

Bij stopzetting blijven de ziekenhuisapotheker-titularissen verantwoordelijk voor de ontmanteling van de ziekenhuisapotheek zoals bedoeld in artikel 8, tweede lid, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015.

Art. 3. In toepassing van artikel 113*bis* van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, moet de ziekenhuisapotheker, in het geval dringende openbare mededelingen worden gedaan zoals bedoeld in artikel 7*ter* van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, de geneesmiddelen in kwestie, met inbegrip van deze afgeleverd aan de patiënt, terugzenden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. De ziekenhuisapotheker verspreidt de informatie van deze dringende openbare mededelingen eveneens aan de patiënten aan wie hij de geneesmiddelen in kwestie heeft afgeleverd indien hij dit nodig acht of op vraag van de Minister of zijn afgevaardigde.

Art. 4. Tijdens de openingsuren van de ziekenhuisapotheek moet minstens één ziekenhuisapotheker aanwezig zijn.

Het organogram van de personeelsleden van de ziekenhuisapotheek, hun respectievelijke taken en verantwoordelijkheden, alsook de openings- en sluitingsuren van de ziekenhuisapotheek, worden ter beschikking gehouden van de inspecteurs van het FAGG.

Art. 5. De ziekenhuisapotheker moet zelf de voorschriften uitvoeren, de apotheekbereidingen bereiden en de geneesmiddelen, de implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen afleveren in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren voor de goede ziekenhuisapotheekpraktijken, zoals opgenomen in Bijlage I.

Afdeling II. — Registratie van de ziekenhuisapotheek

Art. 6. § 1. Iedere ziekenhuisapotheker-titularis dient de volgende gegevens te laten registreren op formulieren, vergezeld van bijlagen, die daartoe door het FAGG worden afgeleverd:

- 1° zijn voornaam en naam;
- 2° zijn rijksregisternummer;
- 3° het ziekenhuiserkenningsnummer;

4° een plan op schaal per campus waarop de lokalen staan aangeduid, waarin geneesmiddelen en medische hulpmiddelen worden bewaard en/of farmaceutische handelingen worden verricht;

5° indien de apotheek onder de verantwoordelijkheid van meer dan één ziekenhuisapotheker-titularis is geplaatst: de gegevens van de overige titularissen bedoeld onder 1° en 2°.

De gegevens bedoeld onder het eerste lid, 5°, worden slechts geregistreerd indien de verklaring van de betrokken ziekenhuisapotheker is bijgevoegd waarin hij verklaart dat hij onvoorwaardelijk de verantwoordelijkheid zoals bedoeld in artikel 8, eerste lid, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, op zich neemt.

Wanneer er meerdere ziekenhuisapothekers-titularis zijn, wordt één van hen aangeduid als verantwoordelijke voor het vervullen van de administratieve formaliteiten van de registratie.

§ 2. De verantwoordelijke voor het vervullen van de administratieve formaliteiten van de registratie is gehouden iedere wijziging aan de gegevens van de registratie, alsook gebeurlijk de datum van de stopzetting van de ziekenhuisapotheek, te registreren binnen de zestig dagen op formulieren, vergezeld van bijlagen, die daartoe door het FAGG worden afgeleverd.

Wijzigingen aan de ziekenhuiserkenning vallen slechts onder het eerste lid indien de wijziging betrekking heeft op de ziekenhuisapotheekfunctie.

CHAPITRE II. — *La responsabilité des pharmaciens hospitaliers*

Section I. — Dispositions générales

Art. 2. Sans préjudice de l'article 8, alinéa 2, de la loi relatif à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, en matière de la responsabilité finale du pharmacien hospitalier titulaire, tout pharmacien hospitalier est responsable des actes pharmaceutiques qu'il réalise ou supervise.

Chaque pharmacien hospitalier est également responsable de la conformité et de la qualité de ce qu'il délivre.

Les pharmaciens hospitaliers titulaires enregistrés conformément à la Section II, restent, vis-à-vis de tiers, responsables sur le plan pénal, civil, et disciplinaire tel que visé à l'article 8, alinéa 2, de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, jusqu'au jour de l'enregistrement de leur radiation conformément à l'article 6, § 3.

En cas d'arrêt, les pharmaciens hospitaliers titulaires restent responsables du démantèlement de la pharmacie hospitalière tel que visé à l'article 8, alinéa 2, de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015.

Art. 3. En application de l'article 113*bis* de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, le pharmacien hospitalier doit, dans le cas où des communiqués publics sont diffusés d'urgence tel que visé à l'article 7*ter* de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, renvoyer les médicaments en question, y compris ceux délivrés au patient, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Le pharmacien hospitalier diffuse les informations de ces communiqués publics urgents également aux patients à qui il a délivré les médicaments en question s'il l'estime nécessaire ou à la demande du Ministre ou de son délégué.

Art. 4. Pendant les heures d'ouverture de la pharmacie hospitalière, au moins un pharmacien hospitalier doit être présent.

L'organigramme des membres du personnel de la pharmacie hospitalière, leurs tâches et responsabilités respectives ainsi que les heures d'ouverture et de fermeture de la pharmacie hospitalière sont tenus à la disposition des inspecteurs de l'AFMPS.

Art. 5. Le pharmacien hospitalier doit exécuter lui-même les prescriptions, préparer les préparations magistrales et officielles et délivrer les médicaments et les dispositifs médicaux implantables et invasifs conformément aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de la pharmacie hospitalière, telles que reprises à l'Annexe I.

Section II. — Enregistrement de la pharmacie hospitalière

Art. 6. § 1. Tout pharmacien hospitalier-titulaire doit faire enregistrer les données suivantes, sur formulaires, accompagnés d'annexes, délivrés à cet effet par l'AFMPS :

- 1° son prénom et son nom;
- 2° son numéro de registre national;
- 3° le numéro de l'agrément hospitalier;

4° un plan à l'échelle par campus sur lequel sont indiqués les locaux dans lesquels des médicaments et des dispositifs médicaux sont conservés et/ou les opérations pharmaceutiques sont effectuées;

5° si la pharmacie hospitalière est placée sous la responsabilité de plus d'un pharmacien hospitalier : les données des autres titulaires visés aux 1° et 2°.

Les données visées à l'alinéa 1^{er}, 5°, sont uniquement enregistrées si la déclaration du pharmacien hospitalier concerné, dans laquelle il déclare qu'il assume inconditionnellement la responsabilité telle que visée à l'article 8, alinéa 1^{er} de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, est jointe.

Lorsqu'il y a plusieurs pharmaciens titulaires responsables, l'un d'entre eux est désigné comme responsable pour accomplir les formalités administratives de l'enregistrement.

§ 2. Le responsable pour accomplir les formalités administratives de l'enregistrement est tenu d'enregistrer toute modification aux données de l'enregistrement, ainsi qu'éventuellement la date de l'arrêt de la pharmacie hospitalière, dans les soixante jours sur formulaires, accompagnés d'annexes, délivrés à cet effet par l'AFMPS.

Les modifications à l'agrément hospitalier relèvent uniquement de l'alinéa 1^{er} si la modification concerne la fonction pharmaceutique hospitalière.

Indien de wijziging betrekking heeft op de identiteit van de verantwoordelijke voor het vervullen van de administratieve formaliteiten van de registratie, dan dient de aanvraag tot wijziging, op straffe van onontvankelijkheid, gezamenlijk te worden ingediend met de nieuwe verantwoordelijke.

In afwijking van het eerste lid, kan de aanvraag tot stopzetting van de ziekenhuisapotheek, alsook de in het derde lid bedoelde aanvraag tot wijziging ook gezamenlijk worden ingediend door de rechtspersoon die de verzorgingsinstelling beheert, met de nieuwe verantwoordelijke.

§ 3. In afwijking van paragraaf 2, kan iedere geregistreerde verantwoordelijke om de registratie van zijn schrapping verzoeken.

Onverminderd de overige bepalingen van artikel 9, § 4, wordt de schrapping geregistreerd na het verstrijken van een wachtermijn van dertig dagen. Deze termijn vat aan op de dag van de inschrijving in het register overeenkomstig artikel 9, § 3.

Art. 7. Onverminderd de bepalingen van artikel 2, vierde lid, wordt de registratie van de ziekenhuisapotheek geschrapt:

1° zestig dagen na de datum van stopzetting bedoeld in artikel 2, vierde lid;

2° indien het FAGG vaststelt dat de ziekenhuisapotheek meer dan zestig dagen niet wordt uitgebaat; of

3° indien het FAGG vaststelt dat de verantwoordelijkheid over de ziekenhuisapotheek, door overlijden of overmacht, niet wordt verzekerd.

Art. 8. § 1. Op straffe van onontvankelijkheid, worden de verzoeken tot registratie bedoeld in artikel 6 per aangetekend schrijven gericht aan het FAGG ingediend door de verantwoordelijke voor het vervullen van de administratieve formaliteiten van de registratie of, bij toepassing van artikel 6, § 2, derde en vierde lid, door de daarin vermelde personen.

De Minister kan de voorwaarden en nadere regels bepalen, waaronder de in het eerste lid bedoelde indiening elektronisch kan gebeuren op basis van een geavanceerde elektronische handtekening.

§ 2. Bij ontvangst van de in paragraaf 1 bedoelde verzoeken, worden deze onverwijld ingeschreven in een daartoe bestemd chronologisch register.

§ 3. Het FAGG gaat binnen een termijn van vijftien werkdagen na of het verzoek tot nieuwe registratie van een ziekenhuisapotheek deugdelijk werd ingevuld en volledig is overeenkomstig de bepalingen van artikel 6. Deze termijn vat aan op de dag van inschrijving overeenkomstig paragraaf 2.

Indien de aanvraag onontvankelijk is en werd ingediend overeenkomstig het eerste lid, gaat het FAGG over tot registratie binnen de tien werkdagen na het verstrijken van de in het eerste lid bedoelde termijn:

1° in het geval van een nieuwe registratie: de opname van de ziekenhuisapotheek in het kadaster van de niet voor het publiek geopende apotheken;

2° in het geval van een wijziging: de aanpassing van de gegevens in het kadaster van de niet voor het publiek geopende apotheken.

Indien het verzoek onontvankelijk is, deelt het FAGG dit mee aan de aanvrager binnen de vijf werkdagen na het verstrijken van de termijn bedoeld in het eerste lid, met vermelding van de elementen die ontbreken.

Op straffe van onontvankelijkheid van het verzoek, beschikt de verzoeker over dertig kalenderdagen vanaf de kennisgeving om de aanvraag te vervolledigen volgens de daarin vermelde instructies.

De aanvulling bedoeld in het vijfde lid, wordt behandeld overeenkomstig de bepalingen van paragraaf 3.

§ 4. Als bewijs van het volgen van de registratieprocedure bepaald in artikel 6, wordt een registratienummer toegekend en zal binnen de vijf werkdagen na de opname bedoeld in paragraaf 3, derde lid, 1°, een registratieattest worden toegestuurd met tenminste de volgende vermeldingen:

1° de datum van registratie bedoeld in paragraaf 3, tweede lid, 1° en de laatste datum van wijziging bedoeld in paragraaf 3, tweede lid, 2°;

2° wettelijke basis voor de registratie;

3° het registratienummer;

4° het administratieve adres of de administratieve adressen waarop de ziekenhuisapotheek wordt uitgebaat;

5° de naam of de namen van de verantwoordelijke ziekenhuisapotheker(s)-titularis(sen) zoals bedoeld in artikel 8, eerste lid, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015.

Si la modification concerne l'identité du responsable pour accomplir les formalités administratives de l'enregistrement, la demande doit alors, sous peine d'irrecevabilité, être introduite conjointement avec le nouveau responsable.

Par dérogation à l'alinéa 1^{er}, la demande d'arrêt de la pharmacie hospitalière, ainsi que la demande de modification visée à l'alinéa 3, peut également être introduite conjointement par la personne morale qui gère l'établissement de soins, avec le nouveau responsable.

§ 3. Par dérogation au paragraphe 2, tout responsable enregistré peut demander l'enregistrement de sa radiation.

Sans préjudice des autres dispositions de l'article 9, § 4, la radiation est enregistrée à l'échéance d'un délai d'attente de trente jours. Ce délai prend cours le jour de l'inscription au registre conformément à l'article 9, § 3.

Art. 7. Sans préjudice des dispositions de l'article 2, alinéa 4, l'enregistrement d'une pharmacie non ouverte au public est radié :

1° soixante jours après la date d'arrêt visé à l'article 2, alinéa 4;

2° si l'AFMPS constate que la pharmacie hospitalière n'est pas exploitée pendant plus de soixante jours; ou

3° si l'AFMPS constate que la responsabilité exercée sur la pharmacie hospitalière n'est pas assurée pour cause de décès ou de force majeure.

Art. 8. § 1^{er}. Sous peine d'irrecevabilité, les demandes d'enregistrement visées à l'article 6 sont introduites par lettre recommandée à l'AFMPS par le responsable pour accomplir les formalités administratives de l'enregistrement ou, en application de l'article 6, § 2, alinéas 3 et 4, par les personnes qui y sont mentionnées.

Le Ministre peut déterminer les conditions et modalités dans lesquelles l'introduction visée à l'alinéa 1^{er} peut se faire électronique-ment sur la base d'une signature électronique avancée.

§ 2. À la réception des demandes visées au paragraphe 1^{er}, celles-ci sont immédiatement inscrites dans un registre chronologique destiné à cet effet.

§ 3. L'AFMPS vérifie, dans un délai de quinze jours ouvrables, si la demande de nouvel enregistrement d'une pharmacie hospitalière a été dûment complétée et est complète conformément aux dispositions de l'article 6. Ce délai prend cours le jour de l'inscription conformément au paragraphe 2.

Si la demande est recevable et a été introduite conformément à l'alinéa 1^{er}, l'AFMPS procède à l'enregistrement dans les dix jours ouvrables à l'échéance du délai visé à l'alinéa 1^{er} :

1° dans le cas d'un nouvel enregistrement : l'enregistrement de la pharmacie hospitalière dans le cadastre des officines pharmaceutiques non ouvertes au public;

2° dans le cas d'une modification : l'adaptation des données dans le cadastre des officines pharmaceutiques non ouvertes au public.

Si la demande est irrecevable, l'AFMPS communique cela au demandeur dans les cinq jours ouvrables à l'expiration du délai visé à l'alinéa 1^{er}, avec indication des éléments manquants.

Sous peine d'irrecevabilité de la demande, le demandeur dispose de trente jours calendrier à partir de cette communication pour compléter la demande selon les instructions qui y figurent.

L'ajout visé à l'alinéa 5 est traité conformément aux dispositions du paragraphe 3.

§ 4. Comme preuve du suivi de la procédure d'enregistrement visée à l'article 6, un numéro d'enregistrement est attribué et une attestation d'enregistrement sera envoyée dans les cinq jours ouvrables après l'enregistrement visé au paragraphe 3, alinéa 3, 1°, avec au moins les indications suivantes :

1° la date d'enregistrement visée au paragraphe 3, alinéa 2, 1° et la dernière date de modification visée au paragraphe 3, alinéa 2, 2°;

2° la base légale pour l'enregistrement;

3° le numéro d'enregistrement;

4° l'adresse administrative ou les adresses administratives à laquelle/auxquelles la pharmacie hospitalière est exploitée;

5° le nom ou les noms du/des pharmacien(s) hospitalier(s) titulaire responsable(s) tel(s) que visé(s) à l'article 8, alinéa 1^{er} de la loi relatif à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015.

De Minister kan de nadere regels voor de vorming van het registratienummer vaststellen teneinde de koppeling met het erkenningsnummer van de verzorgingsinstelling waaraan de apotheek is verbonden, te verzekeren.

§ 5. Indien een registratie overeenkomstig paragraaf 3, tweede lid, 2°, de gegevens opgenomen in het registratieattest betreft, wordt naar aanleiding van de kennisgeving bedoeld in het eerste lid, een nieuw registratieattest afgeleverd.

§ 6. De opeenvolgende registratieattesten, of minstens een afschrift dienen zorgvuldig te worden bewaard in de desbetreffende ziekenhuis-apotheek.

Alle registratieattesten dienen op het eerste verzoek van een ambtenaar van het FAGG te worden voorgelegd.

§ 7. Het FAGG maakt de gegevens bedoeld in paragraaf 4 publiek via zijn website.

Hoofdstuk III. — De aflevering

Afdeling I. — Algemene regels

Art. 9. De geneesmiddelen mogen uitsluitend door de ziekenhuis-apotheker worden afgeleverd:

1° ten behoeve van personen die in het kader van een behandeling, profylaxie of een diagnostisch onderzoek beroep doen op de verzorgingsinstelling, en;

2° voor zover deze producten te dien einde volledig worden gebruikt binnen de instelling, behalve in de gevallen vastgesteld bij of krachtens artikel 6, § 2, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen of in geval van ontslagmedicatie.

Art. 10. De ziekenhuisapotheker levert de geneesmiddelen af op basis van een voorschrift opgesteld overeenkomstig het koninklijk besluit van 10 augustus 2005 houdende vaststelling van de modaliteiten inzake het voorschrift voor menselijk gebruik.

Alvorens een voorschrift uit te voeren, vergewist de ziekenhuisapotheker er zich van dat het voorschrift geen fouten of problemen bevat inzake de gangbare receptuur, geen interacties of ernstige onverenigbaarheden bevat. In het kader van dit nazicht kan de ziekenhuisapotheker het medisch dossier inkijken. Indien nodig, contacteert hij de voorschrijver om zich van zijn intentie te vergewissen en stelt desgevallend de aflevering uit.

Tenzij de voorschrijver uitdrukkelijk vermeldt en motiveert dat het voorgeschreven geneesmiddel niet mag worden gesubstitueerd, mag de ziekenhuisapotheker de geneesmiddelen die niet in het Therapeutisch Formularium werden opgenomen en bestemd zijn voor aflevering aan patiënten die een beroep doen op de verzorgingsinstelling, na de voorschrijver hierover te hebben geïnformeerd en behoudens wanneer de voorschrijver zich hiertegen verzet, substitueren door gelijkwaardige geneesmiddelen die wel opgenomen zijn in dit Formularium. Deze substitutie gebeurt conform de richtlijnen, opgesteld door het Medisch Farmaceutisch Comité, zoals bepaald in artikel 25, § 1, 2° van het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend.

Art. 11. Indien de voorschrijver de bepalingen van artikel 42, vijfde lid, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, niet naleeft, dan moet de ziekenhuisapotheker zich van het inzicht van de voorschrijver vergewissen. Is dit niet mogelijk, dan vermindert hij de voorgeschreven dosis tot die bepaald in artikel 3 van het besluit van de Regent van 6 februari 1946 houdende reglement op het bewaren en het verkopen van giftstoffen en de lijsten in bijlage bij dat besluit en verwittigt hij hiervan zo spoedig mogelijk de voorschrijver.

Afdeling II. — De geïndividualiseerde geneesmiddelendistributie

Art. 12. Onder geïndividualiseerde geneesmiddelendistributie wordt verstaan de aflevering van geneesmiddelen, op basis van een medisch voorschrift op naam van een staand order. Bij deze distributie moet zoveel mogelijk de eenheidsverpakking worden gebruikt.

Het aantal individueel afgeleverde verpakkingen, mag niet groter zijn dan nodig is voor een behandelingsduur van maximum zeven dagen.

Daartoe levert de ziekenhuisapotheker de geneesmiddelen zoveel mogelijk af in de vorm van eenheidsverpakkingen. Indien de geneesmiddelen niet in de handel worden gebracht in een eenheidsverpakking, moet de ziekenhuisapotheker indien dit mogelijk is overgaan tot de bereiding van deze eenheidsverpakkingen overeenkomstig de bepalingen van Hoofdstuk IV.

Le Ministre peut fixer les modalités pour la formation du numéro d'enregistrement afin d'assurer le lien avec le numéro d'enregistrement de l'établissement de soins auquel la pharmacie est attachée.

§ 5. Si un enregistrement, conformément au paragraphe 3, alinéa 2, 2°, concerne les données reprises dans l'attestation d'enregistrement, une nouvelle attestation d'enregistrement est délivrée à la suite de la notification visée à l'alinéa 1^{er}.

§ 6. Les attestations d'enregistrement successives, ou au moins une copie de celles-ci, doivent être conservées avec soin dans la pharmacie hospitalière en question.

À la demande d'un fonctionnaire de l'AFMPS, tous les attestations d'enregistrement doivent être présentés.

§ 7. L'AFMPS rend publiques sur son site internet les données visées au paragraphe 4.

Chapitre III. — La délivrance

Section 1^{er}. — Règles générales

Art. 9. Les médicaments ne peuvent être délivrés que:

1° pour les besoins exclusifs des personnes qui en vue d'un traitement, de prophylaxie ou d'un examen diagnostique font appel à l'établissement de soins, et;

2° pour autant que les produits soient entièrement utilisés à ces fins dans l'établissement, sauf dans les cas visés à l'article 6, § 2, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ou en cas de médication à la sortie.

Art. 10. Le pharmacien hospitalier délivre les médicaments sur base d'une prescription, rédigée conformément à l'arrêté royal du 10 août 2005 fixant des modalités de la prescription à usage humain.

Avant d'exécuter une prescription, le pharmacien hospitalier s'assure que la prescription ne contient pas d'erreurs ou de problèmes dans le cadre de la formulation, ne contient pas d'interactions. Dans le cadre de cette vérification, le pharmacien hospitalier peut consulter le dossier médical. Si nécessaire, il contacte le prescripteur afin de s'assurer de son intention et suspend éventuellement la délivrance.

Après en avoir informé le prescripteur et sauf si le prescripteur s'y oppose, le pharmacien hospitalier peut substituer les médicaments non repris dans le Formulaire Thérapeutique et destinés pour la délivrance aux patients qui font appel à l'établissement de soins, par des médicaments équivalents, repris dans ce Formulaire, sauf si le prescripteur mentionne explicitement et motive le fait que le médicament prescrit ne peut pas être substitué. La substitution est effectuée conformément aux lignes directrices, établies par le Comité Médico-Pharmaceutique au sens de l'article 25, § 1, 2° de l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes qu'une pharmacie hospitalière doit respecter pour être agréée.

Art. 11. Si le prescripteur ne respecte pas les dispositions de l'article 42, alinéa 5, de la loi relatif à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, le pharmacien hospitalier doit s'assurer de l'intention du prescripteur. En cas d'impossibilité, il réduit la dose prescrite à celle qui est fixée par l'article 3 de l'arrêté du Régent du 6 février 1946 portant réglementation de la conservation et du débit des substances vénéneuses et toxiques et les listes en annexe de cet arrêté et en informe au plus vite le prescripteur.

Section II. — La distribution individualisée de médicaments

Art. 12. Par « distribution individualisée de médicaments », on entend la délivrance de médicaments sur la base d'une prescription médicale nominative ou d'un ordre permanent. Pour cette distribution, la présentation unitaire doit être utilisée autant que possible.

Le nombre d'unités délivrées individuellement ne peut être supérieur à celui requis pour une durée de traitement de sept jours au maximum.

A cette fin, le pharmacien hospitalier délivre, autant que possible, les médicaments sous forme de présentations unitaires. Si les médicaments ne sont pas mis sur le marché sous la forme de présentations unitaires, le pharmacien hospitalier doit procéder, si possible, à la préparation de ces présentations unitaires conformément aux dispositions du Chapitre IV.

Art. 13. § 1. Voor spoedgevallen mogen kasten met geneesmiddelen en implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen worden opgesteld, spoedkasten genoemd. De spoedkasten staan onder de verantwoordelijkheid van de apotheker-titularis.

§ 2. De inhoud van de spoedkasten wordt bepaald door de ziekenhuisapotheker-titularis in samenspraak met de arts die de leiding heeft over de afdeling(en) waarvoor de spoedkasten bestemd zijn, rekening houdend met de pathologie die er wordt behandeld.

De inhoud wordt vastgelegd in een lijst die door de betrokken ziekenhuisapotheker-titularis en de arts wordt opgesteld, gedateerd en ondertekend. Deze lijst wordt door de ziekenhuisapotheker aangevuld met nadere regels met betrekking tot de bewaring van deze producten zoals bedoeld in § 4, en wordt ter beschikking gehouden van de inspecteurs van het FAGG.

De eerste bevoorrading van de spoedkasten gebeurt op basis van voornoemde lijst. Nadien kunnen de spoedkasten slechts worden aangevuld op basis van een voorschrift of van een stand order.

§ 3. De ziekenhuisapotheker-titularis moet kunnen aantonen dat de inhoud van de spoedkasten is samengesteld, gecontroleerd en geëvalueerd op basis van een procedure en rekening houdend met objectieve noden en periodieke controles in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren voor de goede ziekenhuisapothekpraktijken zoals opgenomen in Bijlage I. De spoedkasten moeten minstens tweemaal per jaar aan een grondige controle worden onderworpen en moeten minstens eenmaal per week worden aangevuld, bij voorkeur voor het weekend.

§ 4. De plaatsen waar deze spoedkasten opgesteld staan, staan onder permanent toezicht van de zorgverstrekkers, zoniet worden zij afgesloten. De spoedkasten garanderen een adequate bewaring van de producten en zijn vervaardigd uit materialen die de inhoud beschermen tegen licht en ontvreemding.

§ 5. Voor de toepassing van bovenvermelde bepalingen wordt onder spoedgevallen verstaan, de gevallen waarbij:

- een eerste dosis van een geneesmiddel of een hulpmiddel moet worden toegediend bij een behandeling die onmiddellijk moet worden ingesteld;

- een geneesmiddelenvoorschrift of stand order wordt opgesteld buiten de normale openingsuren van de ziekenhuisofficina in het vooruitzicht van het toedienen van dat geneesmiddel of hulpmiddel aan een patiënt vooraleer de ziekenhuisofficina wordt heropend;

- een geneesmiddelenvoorschrift of stand order wordt opgesteld waarbij dat geneesmiddel of hulpmiddel aan een patiënt moet worden toegediend, wanneer de verpleegkundige het optreden van een pathologische of fysiologische toestand vaststelt, vooraf bepaald door de voorschrijver door middel van een schriftelijke medische opdracht;

- in de hierna vermelde medische of chirurgische ziekenhuisdiensten een situatie bestaat waar de nood aan geneesmiddelen en hulpmiddelen niet voorspelbaar is en de arts zelf of, onder zijn rechtstreeks en werkelijk toezicht een ander daartoe bevoegd persoon, de geneesmiddelen of hulpmiddelen toedient: spoedgevallen, intensieve zorgen, operatiekwartier, neonatologie, verloskwartier, medisch-technische diensten, consultaties.

Afdeling III. — De etikettering bij aflevering van bereidingen

Art. 14. De ziekenhuisapotheker vermeldt minstens de volgende gegevens op de verpakking van de apotheekbereidingen die hij bereidt:

1° de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de actieve substanties;

2° de farmaceutische vorm;

3° de datum van de bereiding;

4° de toedieningswijze;

5° de uiterste gebruiksdatum bepaald door de ziekenhuisapotheker;

6° indien nodig, de voorwaarden van bewaring;

7° in het geval van een magistrale bereiding, de naam en voornaam van de patiënt;

8° in het geval van een magistrale bereiding, het volgnummer dat voorkomt op het voorschrift, of, indien het voorschrift elektronisch werd opgemaakt, de unieke code;

9° de primaire verpakkingen van geneesmiddelen voor uitwendig gebruik alsook hun eventuele buitenverpakking, worden afgeleverd voorzien van een speciaal roodkleurig etiket met de vermelding "uitwendig gebruik – usage externe".

Art. 13. § 1^{er}. Pour les cas d'urgence, des armoires spéciales de médicaments et de dispositifs médicaux implantables et invasifs, appelées armoires d'urgence, peuvent être mises en place. Les armoires d'urgence sont sous la responsabilité du pharmacien titulaire.

§ 2. Le contenu des armoires d'urgence est défini par le pharmacien titulaire en concertation avec le médecin qui a la direction effective du ou des département(s) au(x)quel(s) les armoires d'urgence sont destinées, compte tenu de la pathologie qui y est traitée.

Le contenu est fixé dans une liste établie par le pharmacien hospitalier titulaire concerné et le médecin, qui est datée et signée. Cette liste est complétée par le pharmacien hospitalier avec les modalités relatives à la conservation de ces produits, telles que visés au paragraphe 4, et elle est tenue à la disposition des inspecteurs de l'AFMPS.

Le premier approvisionnement de ces armoires d'urgence s'effectue sur base de la liste susmentionnée. Par la suite, les armoires d'urgence ne peuvent être complétées que sur base d'une prescription ou d'un ordre permanent.

§ 3. Le pharmacien hospitalier titulaire doit pouvoir démontrer que le contenu des armoires d'urgence est constitué, contrôlé et évalué sur base d'une procédure et en tenant compte des besoins objectifs et de contrôles périodiques, conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de pharmacie hospitalière repris à l'Annexe I. Les armoires d'urgence doivent être soumises au moins deux fois par an à un contrôle approfondi et doivent être complétées au moins une fois par semaine, de préférence avant le week-end.

§ 4. Les lieux où les armoires d'urgence sont placées sont sous surveillance permanente des dispensateurs de soins, sans quoi elles sont fermées à clé. Les armoires d'urgence garantissent une conservation adéquate des produits et sont en matériaux qui en protègent le contenu contre la lumière et tout détournement.

§ 5. Pour l'application des dispositions susmentionnées on entend par cas d'urgence, les cas dans lesquels :

- une première dose d'un médicament ou d'un dispositif médical doit être administrée dans le cadre d'un traitement qui doit être entamé immédiatement;

- une prescription de médicaments ou un ordre permanent est établi en dehors des heures normales d'ouverture de l'officine hospitalière, en vue de l'administration du médicament ou du dispositif médical à un patient avant que l'officine hospitalière ne soit réouverte;

- une prescription de médicaments ou un ordre permanent est établi en vue de l'administration du médicament ou du dispositif médical à un patient, quand l'infirmier constate l'apparition d'un état pathologique ou physiologique, après accord préalable avec le prescripteur confirmé au moyen d'une instruction médicale écrite;

- dans les services médicaux ou chirurgicaux hospitaliers cités ci-après, il existe une situation où le besoin en médicaments et dispositifs médicaux n'est pas prévisible et le médecin lui-même ou toute autre personne compétente, sous sa supervision directe et effective, administre les médicaments : cas d'urgences, soins intensifs, bloc opératoire, néonatalogie, bloc d'accouchement, services médico-techniques, consultations.

Section III. — L'étiquetage à la délivrance de préparations

Art. 14. Le pharmacien hospitalier mentionne au moins les données suivantes sur l'emballage des préparations magistrales qu'il prépare :

1° la composition qualitative et quantitative des substances actives;

1° la forme pharmaceutique;

3° la date de la préparation;

4° le mode d'administration;

5° la date d'expiration déterminée par le pharmacien hospitalier;

6° si nécessaire, les conditions de conservation;

7° dans le cas d'une préparation magistrale, le nom et le prénom du patient;

8° dans le cas d'une préparation magistrale, le numéro d'ordre apposé sur la prescription, ou le code unique si une prescription électronique a été établie;

9° les conditionnements primaires des médicaments destinés à usage externe, ainsi que leur éventuel emballage extérieur, sont délivrés munis d'une étiquette spéciale de couleur rouge portant les mentions « uitwendig gebruik – usage externe ».

10° de naam en het adres van de verzorgingsinstelling of het registratienummer, behalve in de gevallen bedoeld in de artikelen 22 en 23, waarbij de ziekenhuisapotheker ten minste de naam en het adres vermeldt van de verzorgingsinstelling waar het geneesmiddel zal worden afgeleverd, of het registratienummer van de afleverende ziekenhuisapotheek, conform hetgeen werd bepaald in de samenwerkingsovereenkomst.

Hoofdstuk IV. — Apotheekbereidingen, de sterilisatie van medische hulpmiddelen, de bereiding van eenheidsverpakkingen en de uitrusting van de ziekenhuisapotheek

Art. 15. De ziekenhuisapotheker-titularis dient procedures te voorzien en toe te passen wat betreft netheid, hygiëne, temperatuur, ontsmetting en verluchting van de lokalen van de ziekenhuisapotheek in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren voor de goede ziekenhuisapotheekpraktijken, zoals opgenomen in Bijlage I in het bijzonder teneinde elke vermenging of contaminatie van producten te vermijden. Deze procedures betreffen ook het onderhoud en de werking van de instrumenten en installaties van de ziekenhuisapotheek.

De ziekenhuisapotheker-titularis voorziet eveneens procedures in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren voor de goede ziekenhuisapotheekpraktijken, zoals opgenomen in Bijlage I teneinde de veiligheid van het personeel van de ziekenhuisapotheek te verzekeren.

Art. 16. In de ziekenhuisapotheek moeten op elk moment aanwezig zijn:

1° de geneesmiddelen en grondstoffen, zoals vereist door het Medisch Farmaceutisch Comité van de verzorgingsinstelling bedoeld in artikel 24 en 25 van het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend en beschreven in het Therapeutisch Formularium van de verzorgingsinstelling, die moeten toelaten te allen tijde de medicamenteuze therapeutische, diagnostische en profylactische behandelingen eigen aan de aard van de verzorgingsinstelling te kunnen uitvoeren;

2° de medische hulpmiddelen, zoals vereist door het Comité voor Medische Hulpmiddelen van het ziekenhuis bedoeld in artikel 26 en 27 van het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend en beschreven in het Formularium Medische Hulpmiddelen van de verzorgingsinstelling die moeten toelaten te allen tijde de therapeutische, diagnostische en profylactische behandelingen eigen aan de aard van de verzorgingsinstelling te kunnen uitvoeren;

3° een exemplaar van het "Therapeutisch Magistraal Formularium".

Art. 17. De apotheekbereidingen en de bereiding van eenheidsverpakkingen van geneesmiddelen moeten plaatsvinden in de ziekenhuisapotheek van de verzorgingsinstelling waarvoor ze bestemd zijn, behalve in de gevallen bedoeld in de artikelen 22 en 23.

De sterilisatie van medische hulpmiddelen vindt plaats binnen de verzorgingsinstelling, onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker, behalve in de gevallen bedoeld in de artikelen 22 en 23.

Art. 18. Voor iedere apotheekbereiding wordt een bereidingsverslag opgesteld met de volgende gegevens:

1° de benaming of identificatie van de bereiding en de farmaceutische vorm;

2° de volledige kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle componenten;

3° de identificatie van de gebruikte grondstoffen met vermelding van hun volgnummer, zoals dat werd toegekend in het register der grondstoffen, voorzien bij het koninklijk besluit van 19 december 1997 betreffende de controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apothekers gebruikt worden, en van de eventueel erin verwerkte vergunde geneesmiddelen;

4° de gegevens van de wegingen, afmetingen en de berekeningen;

5° de referentie naar de gebruikte procedure;

6° de datum van bereiding en de bereide hoeveelheid;

7° de naam en de handtekening van de ziekenhuisapotheker die deze bereiding uitvoerde of die er toezicht op uitoefende;

8° het ordernummer van de bereiding.

Art. 19. De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de actieve substanties van apotheekbereidingen moet overeenstemmen met de gegevens in het bereidingsverslag alsook, indien aanwezig, met de gegevens op het voorschrift.

10° le nom et l'adresse de l'établissement de soins ou le numéro d'enregistrement, sauf dans les cas visés aux articles 22 et 23, où le pharmacien hospitalier indique au moins le nom et l'adresse de l'établissement de soins où le médicament sera délivré, ou le numéro d'enregistrement de la pharmacie hospitalière délivrante, conformément à ce qui est prévu dans l'accord de collaboration.

Chapitre IV. — Les préparations de la pharmacie, la stérilisation des dispositifs médicaux, la préparation des présentations unitaires et l'équipement de la pharmacie hospitalière

Art. 15. Le pharmacien hospitalier titulaire doit prévoir et appliquer des procédures en matière de propreté, d'hygiène, de température, de désinfection et de ventilation des locaux de la pharmacie hospitalière conformément aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, tel que repris à l'Annexe I notamment afin d'éviter toute altération des produits et toute contamination. Ces procédures concernent aussi l'entretien et le fonctionnement des instruments et installations de la pharmacie hospitalière.

Le pharmacien hospitalier titulaire prévoit également des procédures conformément aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, tel que repris à l'Annexe I afin d'assurer la sécurité du personnel de la pharmacie hospitalière.

Art. 16. A tout moment doivent se trouver dans la pharmacie hospitalière :

1° les médicaments et matières premières, tels que requis par le Comité Médico-Pharmaceutique de l'institution de soins visée aux articles 24 et 25 de l'arrêté du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée et décrits dans le Formulaire Thérapeutique de l'institution de soins, qui doivent permettre à tout moment de pouvoir exercer les soins médicamenteux thérapeutiques, diagnostiques et prophylactiques propres à la nature des traitements à l'établissement de soins;

2° les dispositifs médicaux, tels que requis par le Comité des Dispositifs Médicaux de l'institution de soins visé aux articles 26 et 27 de l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée et décrits dans le Formulaire Dispositifs Médicaux de l'institution de soins qui doivent permettre à tout moment de pouvoir effectuer les soins thérapeutiques, diagnostiques et prophylactiques propres à la nature des traitements à l'établissement de soins;

3° un exemplaire du « Formulaire Thérapeutique Magistrale ».

Art. 17. Les préparations de la pharmacie et la préparation de présentations unitaires de médicaments doivent avoir lieu dans la pharmacie hospitalière de l'institution de soins pour laquelle ils sont destinés, sauf dans les cas visés aux articles 22 et 23.

La stérilisation de dispositifs médicaux est effectuée au sein de l'institution, sous la responsabilité du pharmacien hospitalier, sauf dans les cas visés aux articles 22 et 23.

Art. 18. Pour chaque préparation de la pharmacie, un rapport de préparation est rédigé avec les données suivantes :

1° le libellé ou l'identification de la préparation et la forme pharmaceutique;

2° la composition qualitative et quantitative de tous les composants;

3° l'identification des matières premières utilisées avec mention de leur numéro d'ordre, tel qu'il a été attribué dans le registre des matières premières prévu par l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine, et des médicaments autorisés y incorporés éventuellement;

4° les données des pesées, mesures et les calculs;

5° la référence à la procédure utilisée;

6° la date de préparation et la quantité préparée;

7° le nom et la signature du pharmacien hospitalier qui a effectué ou supervisé la préparation visée;

8° le numéro d'ordre de la préparation.

Art. 19. La composition qualitative et quantitative des substances actives des préparations de la pharmacie doit correspondre aux données figurant dans le rapport de préparation et, s'il y en a une, aux données sur la prescription.

Art. 20. De sterilisatie van medische hulpmiddelen dient te gebeuren in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren voor de sterilisatie van medische hulpmiddelen, zoals opgenomen in Bijlagen IIa en IIb.

Art. 21. § 1. De verpakking van eenheidsverpakkingen vermeldt minstens de volgende gegevens:

1° de naam van het geneesmiddel;

2° de farmaceutische vorm;

3° de uiterste gebruiksdatum of indien de primaire verpakking wordt gewijzigd, de uiterste gebruiksdatum bepaald door de ziekenhuis-apotheker;

4° het nummer van het interne en externe bereidingslot;

5° de actieve bestanddelen, uitgedrukt in gewicht, in volume of in eenheden;

6° de naam en het adres van de verzorgingsinstelling, of het registratienummer, behalve in de gevallen bedoeld in de artikelen 22 en 23, waarbij de ziekenhuisapotheker ten minste de naam en het adres vermeldt van de verzorgingsinstelling waar het geneesmiddel zal worden afgeleverd, of het registratienummer van de afleverende ziekenhuisapotheek, conform hetgeen werd bepaald in de samenwerkingsovereenkomst;

§ 2. De apotheekbereidingen moeten gebeuren overeenkomstig de PIC/S-normen, zoals opgenomen in Bijlage III.

Art. 22. § 1. De ziekenhuisapotheker kan de bereiding van magistrale bereidingen, de sterilisatie van medische hulpmiddelen of de bereiding van eenheidsverpakkingen uitbesteden aan:

1° een andere ziekenhuisapotheker van een ziekenhuisapotheek, waarvan de installatie en uitrusting voldoen aan de PIC/S-normen, voor de bereiding van de farmaceutische vorm van de uitbestede bereiding en, in het geval van sterilisatie, aan de beginselen en richtsnoeren voor de sterilisatie van medische hulpmiddelen, zoals opgenomen in Bijlagen IIa en IIb;

2° een titularis van een bereidingsvergunning zoals bedoeld in artikel 12, § 1/1, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, waarvan de vergunning geldig is voor de bereiding van de farmaceutische vorm van de uitbestede bereiding, de verrichting van sterilisatie van medische hulpmiddelen of de bereiding in die beantwoordt aan de voorwaarden van artikel 83bis van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

§ 2. De uitbestedende ziekenhuisapotheker en de ziekenhuisapotheker of de titularis van de bereidingsvergunning aan wie de bereiding of de sterilisatie van medische hulpmiddelen wordt uitbesteed, stellen een samenwerkingsovereenkomst op die ten minste de volgende elementen bevat:

1° passende maatregelen voor de technische en organisatorische maatregelen met betrekking tot de beveiliging van de patiëntgegevens die in het kader van de uitbesteding worden overgedragen;

2° een nauwkeurige beschrijving van ieders taken en verantwoordelijkheden;

3° een clause dat de ziekenhuisapotheker of de titularis van de bereidingsvergunning aan wie wordt uitbesteed, slechts handelt in opdracht van de uitbestedende ziekenhuisapotheker en, in zijn hoedanigheid van gegevensverwerker, uitsluitend handelt op instructie van de verantwoordelijke voor de verwerking en uitsluitend gegevens kan verwerken voor de doeleinden waarover hij werd geïnformeerd en geen gegevens kan verstrekken aan derden.

§ 3. De uitbestedende ziekenhuisapotheker deelt minstens de volgende gegevens mee aan de ziekenhuisapotheker of aan de verantwoordelijke persoon van de titularis van de bereidingsvergunning aan wie hij de bereiding, de sterilisatie van medische hulpmiddelen of de bereiding vraagt:

1° de naam van de ziekenhuisapotheker die de uitbesteding aanvraagt, het adres en telefoonnummer van de ziekenhuisapotheek;

2° de datum van de aanvraag;

3° aanduiding van het type van bereiding of sterilisatie met, in voorkomend geval, opgave van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling.

In geval van uitbesteding van magistrale bereidingen, gebeurt dit op basis van een schriftelijke opdracht voor een groep patiënten die wordt opgesteld op basis van individuele recepten of op basis van een voorschrift voor een welbepaalde patiënt. De schriftelijke opdracht moet dezelfde verplichte vermeldingen bevatten als een voorschrift.

Art. 20. La stérilisation de dispositifs médicaux doit se faire conformément aux principes et des lignes directrices pour la stérilisation des dispositifs médicaux, tels que repris aux Annexes IIa et IIb.

Art. 21. § 1^{er}. L'emballage des présentations unitaires mentionne au moins les données suivantes :

1° le nom du médicament;

2° la forme pharmaceutique;

3° la date d'expiration, ou, dans le cas où le conditionnement primaire a été modifié, la date d'expiration déterminée par le pharmacien hospitalier;

4° le numéro du lot de préparation interne et externe;

5° les substances actives, exprimées en poids, en volume ou en unités;

6° le nom et l'adresse de l'établissement de soins ou le numéro d'enregistrement, sauf dans les cas visés aux articles 22 et 23, où le pharmacien hospitalier mentionne au moins le nom et l'adresse de l'établissement de soins où sera délivré le médicament, ou le numéro d'enregistrement de la pharmacie hospitalière délivrante, conformément à ce qui a été prévu dans l'accord de collaboration;

§ 2. Les préparations de la pharmacie doivent être effectuées conformément aux normes PIC/S, tels que repris dans l'Annexe III.

Art. 22. § 1^{er}. Le pharmacien hospitalier peut sous-traiter la préparation des préparations magistrales, la stérilisation des dispositifs médicaux ou la préparation des présentations unitaires à :

1° un autre pharmacien hospitalier d'une pharmacie hospitalière dont l'installation et l'équipement satisfont aux normes PIC/S pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée et, en cas de stérilisation, aux principes et lignes directrices pour la stérilisation des dispositifs médicaux, tels que repris dans les Annexes IIa et IIb;

2° un titulaire d'une autorisation de préparation tel que visé à l'article 12, § 1/1 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, dont l'autorisation est valable pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée ou de l'opération de stérilisation des dispositifs médicaux ou préparation et qui répond aux conditions de l'article 83ter de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

§ 2. Le pharmacien hospitalier qui sous-traite et le pharmacien hospitalier ou le titulaire de l'autorisation de préparation à qui la préparation ou la stérilisation des dispositifs médicaux est déléguée, établissent un accord de collaboration qui contient au moins les éléments suivants :

1° des mesures adéquates pour les mesures techniques et organisationnelles relatives à la protection des données patients qui sont transmises dans le cadre de la sous-traitance;

2° une description précise des tâches et des responsabilités de chacune des parties;

3° une clause selon laquelle le pharmacien hospitalier ou le titulaire de l'autorisation de préparation à qui la sous-traitance est confiée n'agit que sur instruction du pharmacien hospitalier qui confie la sous-traitance et, en sa qualité de responsable du traitement des données, agit exclusivement sur ordre du responsable du traitement et peut uniquement traiter des données aux fins desquelles il a été informé et ne peut fournir des données à des tiers.

§ 3. Le pharmacien hospitalier qui sous-traite, communique au moins les données suivantes au pharmacien hospitalier ou à la personne responsable du titulaire de l'autorisation de préparation auquel il demande la préparation, la stérilisation des dispositifs médicaux ou la préparation :

1° le nom du pharmacien hospitalier qui demande la sous-traitance, l'adresse et le numéro de téléphone de la pharmacie hospitalière;

2° la date de la demande;

3° indication du type de préparation ou de stérilisation en indiquant, le cas échéant, la composition qualitative et quantitative.

En cas de sous-traitance de préparations magistrales, celle-ci se fait sur base d'un ordre écrit pour un groupe de patients sur la base de prescriptions individuelles, ou d'une prescription pour un patient déterminé. L'ordre écrit doit porter les mêmes mentions obligatoires qu'une prescription.

§ 4. De ziekenhuisapotheker of de verantwoordelijke persoon van de titularis van de bereidingsvergunning aan wie de bereiding of de sterilisatie van medische hulpmiddelen uitbesteedt wordt, maakt een protocol op in twee exemplaren. Een kopie van het door hem ondertekende protocol wordt samen met het resultaat van zijn werk bezorgd aan de ziekenhuisapotheker die de uitbesteding heeft gevraagd.

Dit protocol vermeldt minstens de volgende gegevens:

1° de naam van de ziekenhuisapotheker of van de verantwoordelijke persoon van de titularis van de bereidingsvergunning die de bereiding of de sterilisatie uitvoert alsook adres en telefoonnummer van de ziekenhuisapotheek of van de vergunninghouder;

2° de datum van de bereiding of de sterilisatie;

3° de aanduiding van het type van bereiding of de sterilisatie met, in voorkomend geval, opgave van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en de farmaceutische vorm;

4° de uitgevoerde controles alsook de beschikbare gegevens inzake de vervaldatum;

5° de te nemen voorzorgsmaatregelen, inzonderheid maatregelen voor bewaring, manipulatie, gebruik en transport.

Art. 23. Indien de ziekenhuisfunctie wordt gedeeld op grond van een geformaliseerd samenwerkingsverband tussen zorginstellingen op grond van de toepasselijke wetgeving, zijn de volgende bepalingen van toepassing:

1° de gedeelde ziekenhuisapotheek valt onder de registratieplicht zoals bedoeld in artikel 6;

2° iedere ziekenhuisapotheker-titularis blijft verantwoordelijk ten aanzien van zijn eigen verzorgingsinstelling en ten aanzien van derden voor de verrichtingen uitgevoerd in het kader van het geformaliseerd samenwerkingsverband voor wat hun verzorgingsinstelling betreft;

3° er wordt één ziekenhuisapotheker-titularis aangeduid die verantwoordelijk is voor de gedeelde ziekenhuisapotheek;

4° de verrichtingen uitgevoerd in het kader van het geformaliseerd samenwerkingsverband gebeuren in overeenstemming met de bepalingen van dit besluit en Bijlagen I, IIa, IIb en III;

5° in afwijking van artikel 9, mogen de magistrale bereidingen, de sterilisatie van medische hulpmiddelen en eenheidsverpakkingen die in het kader van het geformaliseerd samenwerkingsverband werden bereid, enkel worden afgeleverd ten behoeve van personen die in het kader van een behandeling, profylaxie of een diagnostisch onderzoek beroep doen op een verzorgingsinstelling die deel uitmaakt van het geformaliseerd samenwerkingsverband.

Hoofdstuk V. — Specifieke bepalingen

Art. 24. In de ziekenhuisapotheek mogen niet af te leveren producten worden bijgehouden, op voorwaarde dat zij worden bewaard op een afzonderlijke en uitsluitend daartoe bestemde plaats, duidelijk voorzien van het opschrift "NIET AF TE LEVEREN", in afwachting van hun terugzending en hun vernietiging.

De ziekenhuisapotheker is verantwoordelijk voor de verwijdering, de terugzending en de vernietiging van de niet af te leveren producten conform de geldende wetgeving.

Art. 25. In geval van sluiting of fusie van de ziekenhuisapotheek moet de ziekenhuisapotheker-titularis de nodige maatregelen nemen inzake overdracht of vernietiging van de stock van geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, grondstoffen, documenten, registers en andere producten van deze ziekenhuisapotheek conform de toepasselijke wetgeving.

Onverminderd de bepalingen van andere wetgeving, stuurt de ziekenhuisapotheker-titularis een overzicht van alle geneesmiddelen en grondstoffen die worden overgedragen of vernietigd, aan de inspecteurs van het FAGG. Dit overzicht specificeert de producten, de hoeveelheden en de persoon aan wie wordt overgedragen en wordt gedateerd en ondertekend door de ziekenhuisapotheker die overdraagt en door de persoon aan wie ze worden overgedragen of door het bedrijf dat voor de vernietiging instaat.

§ 4. Le pharmacien hospitalier ou la personne responsable du titulaire de l'autorisation de préparation à qui la préparation, la stérilisation des dispositifs médicaux est déléguée, établit un protocole en deux exemplaires. Une copie du protocole signé par lui est fournie avec le résultat de son travail au pharmacien hospitalier qui a demandé la sous-traitance.

Ce protocole mentionne au moins les données suivantes :

1° le nom du pharmacien hospitalier ou de la personne responsable du titulaire de l'autorisation de préparation qui établit la préparation ou la stérilisation ainsi que l'adresse et numéro de téléphone de la pharmacie hospitalière ou du titulaire de l'autorisation;

2° la date de la préparation ou de la stérilisation;

3° l'indication du type de préparation ou de stérilisation en indiquant, le cas échéant, la composition qualitative et quantitative et la forme pharmaceutique;

4° les contrôles effectués ainsi que les données disponibles relatives à la date de péremption;

5° les mesures de précaution à prendre, notamment des mesures de conservation, de manipulation, d'usage et de transport.

Art. 23. Si la fonction hospitalière est partagée en vertu d'un accord de collaboration formalisé entre établissements de soins en vertu de la législation applicable, les dispositions suivantes s'appliquent :

1° la pharmacie hospitalière partagée relève de l'obligation d'enregistrement telle que visée à l'article 6;

2° chaque pharmacien hospitalier titulaire reste responsable vis-à-vis de son propre établissement de soins et vis-à-vis de tiers pour les opérations effectuées dans le cadre de l'accord de collaboration formalisé en ce qui concerne leur établissement de soins;

3° un pharmacien hospitalier titulaire qui est responsable de la pharmacie hospitalière partagée est désigné;

4° les opérations effectuées dans le cadre de l'accord de collaboration formalisé doivent se faire conformément aux dispositions du présent arrêté et à l'Annexes I, IIa, IIb et III;

5° par dérogation à l'article 9, les préparations magistrales, la stérilisation des dispositifs médicaux et les présentations unitaires qui ont été préparés dans le cadre de l'accord de collaboration formalisé, peuvent être distribués uniquement au profit des personnes qui, dans le cadre d'un traitement, de prophylaxie ou d'un examen diagnostic, font appel à un établissement de soins qui fait partie de l'accord de collaboration formalisé.

Chapitre V. — Dispositions spécifiques

Art. 24. Dans la pharmacie hospitalière des produits à ne pas délivrer peuvent être détenus en attente de leur renvoi et destruction, à condition qu'ils soient conservés dans un endroit distinct clairement identifié par la mention « À NE PAS DÉLIVRER » et réservé exclusivement à cet effet.

Le pharmacien hospitalier est responsable de la mise à l'écart, du renvoi ou de la destruction des produits à ne pas délivrer et ce conformément à la législation en vigueur.

Art. 25. En cas de fermeture ou fusion de la pharmacie hospitalière, le pharmacien hospitalier titulaire doit prendre les mesures nécessaires de cession ou de destruction du stock de médicaments, de dispositifs médicaux, de matières premières, des documents, des registres et d'autres produits de cette officine hospitalière conformément à la législation qui leur est applicable.

Sans préjudice des dispositions de l'autre législation, le pharmacien hospitalier titulaire envoie un relevé des médicaments, des dispositifs médicaux et des matières premières qui sont cédés ou détruits, aux inspecteurs de l'AFMPS. Ce relevé spécifie les produits, les quantités et la personne à qui ils sont cédés et est daté et signé par le pharmacien hospitalier qui cède et par la personne à qui ils sont cédés ou par l'entreprise responsable de la destruction.

Hoofdstuk VI. — *De registratie van gegevens met betrekking tot de aflevering en toediening*

Art. 26. § 1. In elke ziekenhuisapotheek houdt de ziekenhuisapotheker, met behulp van een geïnformatiseerd systeem, een register waarin hij de gegevens zoals omschreven in de artikelen 29 en 30 registreert met betrekking tot:

1° de afgeleverde geneesmiddelen met inbegrip van de magistrale bereidingen;

2° afzonderlijk, de aflevering van geneesmiddelen die één of meerdere stoffen bevatten zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 6 september 2017 houdende regeling van verdrovende middelen en psychotrope stoffen;

3° de aflevering van implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen.

§ 2. Het geïnformatiseerd systeem, zoals bedoeld in paragraaf 1, omvat een systeem met inbegrip van logging en registratie van iedere wijziging van gegevens.

§ 3. Voor elke aflevering bedoeld in paragraaf 1 registreert de ziekenhuisapotheker tevens in voorkomend geval of de aflevering betrekking heeft op:

1° de aflevering aan personen die gehuisvest zijn in instellingen als bedoeld in artikel 6, § 2, eerste lid, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen of in instellingen aangewezen overeenkomstig artikel 6, § 2, tweede lid, van dezelfde wet;

2° de aflevering van geneesmiddelen, implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen bestemd voor de spoedkasten;

3° de aflevering van geneesmiddelen voor menselijk gebruik ingevoerd overeenkomstig artikel 6^{quater}, § 1, 4°, tweede lid, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, en artikel 105 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik;

4° de aflevering van producten, waarvan de bereiding, de sterilisatie van medische hulpmiddelen of de bereiding werd uitbesteed overeenkomstig artikel 22 of 23.

§ 4. Voor de toepassing van paragraaf 3, 1°, worden, overeenkomstig artikel 6, § 2, tweede lid, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, volgende instellingen aangeduid: een centrum voor dagverzorging, een tehuis voor mindervaliden, een tehuis voor de plaatsing van kinderen en een forensisch psychiatrisch centrum.

Art. 27. Bij de inschrijving in het register bedoeld in artikel 26 moet worden voldaan aan de volgende vereisten:

1° de gegevens worden dagelijks, juist en volledig geregistreerd;

2° alle gegevens zoals bedoeld in artikel 29 moeten worden opgenomen;

3° het moet mogelijk zijn een selectie uit te voeren van de gegevens, zoals opgesomd in artikel 26, § 1, 1° tot en met 3°, in voorkomend geval met een aanduiding dat het afleveringen betreft zoals bedoeld in artikel 26, § 3, 1° tot en met 4°, alsook met een aanduiding van de gegevens opgesomd in artikel 28;

4° de ingebrachte gegevens voorzien in artikel 26, moeten te allen tijde aan de inspecteur kunnen worden overgemaakt of op zijn verzoek worden afgedrukt op papier of op een informatiedrager in een ISO-gecertificeerd formaat worden overgebracht;

5° de back-up van de gegevens voorzien in artikel 26 moet gebeuren door het opslaan van die gegevens op een informatiedrager op beveiligde wijze.

Art. 28. In geval een elektronisch document wordt gebruikt ter vervanging van het voorschrift, dienen de registratiegegevens te worden geauthentificeerd overeenkomstig de bepalingen vastgesteld door de Koning overeenkomstig artikel 42, tweede lid van de gecoördineerde wet van 10 mei 2015 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen.

Chapitre VI. — *L'enregistrement des données relatif à la délivrance et l'administration*

Art. 26. § 1^{er}. Dans chaque officine hospitalière, le pharmacien hospitalier tient, à l'aide d'un système informatique un registre dans lequel il encode les données telles que décrites aux articles 29 et 30 relatives à :

1° les médicaments y compris les préparations magistrales;

2° séparément, la délivrance des médicaments visés à l'arrêté royal du 6 septembre 2017 réglementant les substances stupéfiantes et psychotropes;

3° la délivrance des dispositifs médicaux implantables et des dispositifs médicaux invasifs.

§ 2. Le système informatisé, tel que visé au paragraphe 1^{er}, comprend un système, y compris l'enregistrement de chaque modification de données.

§ 3. Pour chaque délivrance visée au paragraphe 1^{er}, le pharmacien hospitalier enregistre également, le cas échéant, si la délivrance concerne :

1° la délivrance aux personnes hébergées dans les institutions, telle que visées conformément à l'article 6, § 2, alinéa 1^{er}, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ou dans des institutions désignées par l'article 6, § 2, alinéa 2, de la même loi;

2° la délivrance des médicaments, des dispositifs médicaux implantables et des dispositifs médicaux invasifs destinés aux armoires d'urgence;

3° la délivrance de médicaments à usage humain importés conformément à l'article 6^{quater}, § 1^{er}, 4°, alinéa 2, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, et de l'article 105 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire;

4° la délivrance des produits dont la préparation, la stérilisation des dispositifs médicaux ou la préparation a été sous-traitée conformément à l'article 223 ou 23.

§ 4. Pour l'application du paragraphe 3, 1°, les institutions suivantes sont désignées, conformément à l'article 6, § 2, alinéa 2, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments : un centre de soins de jour, une maison pour personnes invalides, une maison de placement d'enfants et un centre de psychiatrie légale.

Art. 27. Lors de l'inscription dans le registre visé à l'article 26, les exigences suivantes doivent être rencontrées :

1° les données sont introduites quotidiennement, exactement et complètement;

2° toutes les données telles que visées à l'article 29 doivent être introduites;

3° il doit être possible de réaliser une sélection des données énumérées à l'article 26, § 1^{er}, 1° à 3°, le cas échéant avec l'indication qu'il s'agit des délivrances telles que visées à l'article 26, § 3, 1° à 4°, ainsi qu'avec l'indication des données énumérées à l'article 28;

4° les données introduites visées à l'article 26, doivent pouvoir à tout moment être transmises à l'inspecteur ou, à sa demande, être imprimées sur papier ou transférées sur un support informatique à un format ISO certifié;

5° la sauvegarde des données visées à l'article 26 doit être faite par l'enregistrement de ces données sur un support informatique de manière sécurisée.

Art. 28. Dans le cas d'utilisation d'un document électronique remplaçant la prescription, les données d'enregistrement sont authentifiées conformément à les dispositions établies par le Roi conformément à l'article 42, alinéa 2 de la loi coordonnée de 10 mai 2015 relative à l'exercice des professions des soins de santé.

Voor elk afgeleverd product worden de volgende gegevens vermeld in het register bedoeld in artikel 26, § 1, 1° tot en met 3°, in voorkomend geval met een aanduiding dat het afleveringen betreft zoals bedoeld in artikel 26, § 3, 1° tot en met 4°:

- 1° de datum van aflevering;
- 2° identificatie van de voorschrijver;
- 3° identificatie van de patiënt, volgens het administratieve systeem van de verzorgingsinstelling;
- 4° de identificatie van het product en, in het geval van geneesmiddelen: het unieke identificatiekenmerk, of bij gebreke daaraan de unieke barcode, of bij gebreke daaraan het CNK-nummer, om traceerbaarheid toe te laten, alsook de toedieningsvorm en de sterkte;
- 5° de afgeleverde hoeveelheid;
- 6° het lotnummer.

Art. 29. De ziekenhuisapotheker-titularis maakt jaarlijks onder elektronische vorm een overzicht van alle geneesmiddelen en grondstoffen en hun aantal eenheden op die op dat tijdstip in hun ziekenhuisapotheek voorradig zijn.

Het jaarlijkse overzicht wordt gedateerd en ondertekend door de ziekenhuisapotheker-titularis en wordt te allen tijde ter beschikking gehouden van de inspecteurs van het FAGG.

Art. 30. § 1. De ziekenhuisapotheker stelt een toedieningsschema op in de vorm van een uurtijdstabel van alle bij de patiënt tijdens zijn verblijf in de verzorgingsinstelling te gebruiken geneesmiddelen en implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen, alsook deze die werden gebruikt voor zijn verblijf en waarbij per product de volgende gegevens worden opgenomen:

- 1° de naam van het product;
- 2° de naam en de voornaam van de patiënt met zijn uniek nummer hem toegekend door de verzorgingsinstelling;
- 3° de hem toe te dienen dosis;
- 4° de farmaceutische vorm;
- 5° de wijze en het tijdstip van toediening;
- 6° de duur van de behandeling met het product.

§ 2. Voor iedere patiënt houdt de ziekenhuisapotheker een farmaceutisch patiëntendossier bij, waarin de volgende gegevens worden opgenomen:

- 1° het toedieningsschema, zoals bedoeld in paragraaf 1;
- 2° de anamnese van de thuismedicatie met de opmerkingen;
- 3° de weergave van de bij de patiënt tijdens zijn verblijf in de verzorgingsinstelling gebruikte geneesmiddelen en implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen;
- 4° de waargenomen en geregistreerde ongewenste bijwerkingen;
- 5° de adviezen aan de behandelende arts en aan de apotheker van een voor het publiek opengestelde apotheek.

Voor de toepassing van paragraaf 2, 2° wordt verstaan onder thuismedicatie, de geneesmiddelen en de medische hulpmiddelen die de patiënt bij zijn opname in de verzorgingsinstelling gebruikt of recent heeft gebruikt voor een aandoening of ter preventie van een ziekte.

Art. 31. § 1. De registers en de informatiedragers voorzien in dit Hoofdstuk alsook de voorschriften, de bestelbons voor de bestelling van verdovende en psychotrope middelen, de documenten bedoeld in artikel 13, de bestelbons, documenten, mandaten, de maandelijke individuele verzamelstaten, de dossiers bedoeld in artikel 10, de bereidingsverslagen, de protocollen bedoeld in artikel 22, en de jaarlijkse overzichten bedoeld in artikel 29, worden, onverminderd strengere bepalingen, gedurende minstens tien jaar in de apotheek bewaard, op zodanige wijze dat niets van de opgeslagen gegevens verloren gaat.

Pour chaque produit délivré, les données suivantes sont mentionnées dans le registre visé à l'article 26, § 1^{er}, 1° à 3°, le cas échéant avec l'indication qu'il s'agit des délivrances telles que visées à l'article 26, § 3, 1° à 4°:

- 1° la date de délivrance;
- 2° l'identification du prescripteur;
- 3° l'identification du patient selon le système administratif de l'institution de soins;
- 4° l'identification du produit et, dans le cas de médicaments, l'identifiant unique ou, à défaut de celui-ci, le code-barres unique ou, à défaut de celui-ci, le numéro CNK, ainsi que la forme d'administration et le dosage unitaire;
- 5° la quantité délivrée;
- 6° le numéro de lot.

Art. 29. Le pharmacien hospitalier titulaire dresse annuellement sous forme électronique un relevé de tous les médicaments et les matières premières et leurs nombre d'unités présents dans son officine hospitalière à ce moment.

Le relevé annuel est daté et signé par le pharmacien hospitalier titulaire et est tenu à la disposition des inspecteurs de l'AFMPS à tout moment.

Art. 30. § 1^{er}. Le pharmacien hospitalier établit un schéma d'administration sous forme d'un tableau horaire de tous les médicaments et dispositifs médicaux implantables et invasifs à utiliser par le patient lors de son séjour dans l'établissement de soins, ainsi que ceux qui ont été utilisés avant son séjour et dont les données suivantes sont reprises par produit :

- 1° le nom du produit;
- 2° le nom et le prénom du patient avec son numéro unique qui lui est attribué par l'établissement de soins;
- 3° la dose à lui administrer;
- 4° la forme pharmaceutique;
- 5° le mode et le moment d'administration;
- 6° la durée du traitement avec le produit.

§ 2. Pour chaque patient, le pharmacien hospitalier tient un dossier pharmaceutique du patient dans lequel sont reprises les données suivantes :

- 1° le schéma d'administration, tel que visé au paragraphe 1^{er};
- 2° l'anamnèse de la médication à domicile avec les remarques;
- 3° l'indication des médicaments et dispositifs médicaux implantables et invasifs utilisés par le patient pendant son séjour;
- 4° les effets indésirables observés et enregistrés;
- 5° les avis au médecin traitant et au pharmacien d'une officine ouverte au public.

Pour l'application du paragraphe 2, 2°, est considéré comme médication à domicile, les médicaments et les dispositifs médicaux utilisés par le patient à son admission à l'établissement des soins ou qu'il a utilisés récemment pour une maladie ou pour la prévention d'une maladie.

Art. 31. § 1^{er}. Les registres et supports informatiques prévus dans ce Chapitre, ainsi que les prescriptions, les bons de commande pour la commande de stupéfiants et psychotropes, les documents visés à l'article 13, les bons de commande, les documents, les mandats, les relevés mensuels individuels, les dossiers visés à l'article 10, les rapports de préparations, les protocoles visés à l'article 22 et les relevés annuels visés à l'article 29, sont conservés pendant au moins dix ans, sans préjudice des dispositions plus strictes, de manière à ce qu'aucune donnée ne soit perdue.

§ 2. In geval van sluiting van de ziekenhuisapotheek, maakt de ziekenhuisapotheker-titularis de documenten bedoeld in paragraaf 1, eerste lid, over aan een andere ziekenhuisapotheek die de activiteiten van deze ziekenhuisapotheek overneemt, teneinde deze te bewaren gedurende de daarin bepaalde termijn.

In geval van fusie van ziekenhuisapotheken maakt de ziekenhuisapotheker-titularis de documenten bedoeld in paragraaf 1, eerste lid, over aan de bestaande ziekenhuisapotheek na fusie, teneinde deze te bewaren gedurende de daarin bepaalde termijn.

Art. 32. Gedurende tien opeenvolgende jaren bewaart de ziekenhuisapotheker in de ziekenhuisapotheek onder elektronische vorm of schriftelijk de gegevens die nodig zijn voor de opspoorbaarheid van de geneesmiddelen en de medische hulpmiddelen, waarin voor elke aankoop van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen volgende gegevens zijn vermeld:

- 1° de datum van aankoop;
- 2° de benaming en farmaceutische vorm van het geneesmiddel en de benaming van het medisch hulpmiddel;
- 3° de verworven hoeveelheid;
- 4° de naam en het adres van de leverancier;
- 5° het lotnummer of het serienummer.

Hiertoe mogen ook handelsdocumenten worden gebruikt.

Hoofdstuk VII. — Slotbepalingen

Art. 33. Opgeheven worden:

1° Het koninklijk besluit van 31 mei 1885 houdende goedkeuring der nieuwe onderrichtingen voor de geneesheren, de apothekers en de drogisten;

2° Het koninklijk besluit van 19 oktober 1978 houdende regelen betreffende de officina's en de geneesmiddelendepots in verzorgingsinrichtingen, behoudens artikel 3, § 3, en artikel 4;

3° Het ministerieel besluit van 10 december 1987 houdende goedkeuring van de lijst van geneesmiddelen die steeds, in vereiste hoeveelheden in bulk en/of onder farmaceutische vorm, waarvan zij het enig werkzaam bestanddeel uitmaken, moeten voorhanden zijn in de officina's opengesteld voor het publiek, en in deze van verzorgingsinstellingen.

Art. 34. In artikel 24 van het koninklijk besluit van 6 september 2017 houdende regeling van verdovende middelen en psychotrope stoffen worden de woorden "artikel 33 van het koninklijk besluit van 31 mei 1885 houdende goedkeuring der nieuwe onderrichtingen voor de geneesheren, de apothekers en de drogisten" vervangen door de woorden "artikel 26 van het koninklijk besluit van xxx houdende de bereiding en de aflevering van geneesmiddelen, en het gebruik, en de distributie van medische hulpmiddelen, binnen de verzorgingsinstellingen".

Art. 35. Artikel 2 van het koninklijk besluit van 15 juli 1997 betreffende de actieve implanteerbare medische hulpmiddelen, zoals vervangen door het koninklijk besluit van 21 januari 2009, wordt vervangen als volgt:

"Art. 2. De artikelen 1, § 2, 3, §§ 1, 2 en 4, tweede lid, 5, 6, § 1, eerste, derde, vierde, elfde, twaalfde, dertiende en veertiende lid, § 1bis, negende en twaalfde lid, § 1quinquies, eerste, vijfde en zesde lid, en § 2, 6quater, § 3, 3°, 6sexies, 6septies, eerste, vierde en zevende lid, 7, § 1, 7ter, 8, 8bis, 9, § 1, eerste, vijfde en zesde lid en § 2, eerste lid, 11, 12, 12bis, § 1, eerste, tweede, derde, zesde, negende, tiende, elfde en twaalfde lid, 12ter, eerste, tweede, vierde, vijfde, zevende, elfde en dertiende lid, 12sexies, § 1, eerste, tweede, vijfde en zesde lid, § 2, eerste, tweede, vijfde, zevende, achtste, negende en tiende lid, § 3, eerste, tweede, zesde, zevende en achtste lid, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19ter en 19quater van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen zijn van toepassing op de actieve implanteerbare medische hulpmiddelen."

Art. 36. Artikel 2 van het koninklijk besluit van 19 december 1997 betreffende de controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apothekers gebruikt worden wordt vervangen als volgt:

"Art. 2. De artikelen 2, 3, 6, eerste lid, 6ter, § 1, 7, 7ter, 8, 9, 10, 12bis, 13, 14, 15 en 16 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen zijn van toepassing op de grondstoffen."

Art. 37. Artikel 22 van het koninklijk besluit van 18 maart 1999 betreffende de medische hulpmiddelen wordt vervangen als volgt:

"Art. 22. De artikelen 1, § 2, 3, §§ 1, 2 en 4, 5, 6, § 1, eerste, derde, vierde, elfde, twaalfde, dertiende en veertiende lid, § 1bis, negende en twaalfde lid, § 1quinquies, eerste, vijfde en zesde lid, en § 2, 6quater, § 3, 3°, 6sexies, 6septies, eerste, vierde en zevende lid, 7, § 1, 7ter, 8, 8bis, 9, § 1, eerste, vijfde en zesde lid en § 2, eerste lid, 11, 12, 12bis, § 1, eerste,

§ 2. En cas de fermeture de la pharmacie hospitalière, le pharmacien hospitalier titulaire transmet les documents visés au paragraphe 1^{er}, alinéa 1^{er}, à la pharmacie hospitalière qui reprend les activités de cette officine hospitalière, afin de les conserver pendant la période y visée.

En cas de fusion des pharmacies hospitalières, le pharmacien hospitalier titulaire transmet les documents visés au paragraphe 1^{er}, alinéa 1^{er} à la pharmacie hospitalière existante après fusion, afin de les conserver pendant la période y visée.

Art. 32. Pendant dix années consécutives, le pharmacien hospitalier conserve au sein de la pharmacie hospitalière sous forme électronique ou par écrit les données nécessaires à la traçabilité des médicaments et des dispositifs médicaux, lesquelles reprennent pour chaque achat de médicament et de dispositif médical les données suivantes :

- 1° la date d'achat;
- 2° la dénomination et la forme pharmaceutique du médicament et la dénomination du dispositif médical;
- 3° la quantité acquise;
- 4° le nom et l'adresse du fournisseur;
- 5° le numéro de lot ou le numéro de série.

À cette fin, les documents commerciaux peuvent aussi être utilisés.

Chapitre VII. — Dispositions finales

Art. 33. Sont abrogés :

1° L'arrêté royal du 31 mai 1885 approuvant les nouvelles instructions pour les médecins, pour les pharmaciens et pour les droguistes;

2° L'arrêté royal du 19 octobre 1978 réglementant les officines et les dépôts de médicaments dans les établissements de soins, sauf l'article 3, § 3, et l'article 4;

3° L'arrêté ministériel du 10 décembre 1987 approuvant la liste des médicaments qui doivent se trouver en tout temps et en quantités requises dans les officines ouvertes au public et dans les officines des établissements de soins en vrac et/ou sous forme pharmaceutique dont ils constituent le seul principe actif.

Art. 34. Dans l'article 24 de l'arrêté royal du 6 septembre 2017 réglementant les substances stupéfiantes et psychotropes, les mots « l'article 33 de l'arrêté royal du 31 mai 1885 approuvant les nouvelles instructions pour les médecins, pour les pharmaciens et pour les droguistes » sont remplacés par les mots « l'article 26 de l'arrêté royal du xxx portant sur la préparation et la délivrance des médicaments, et le traitement et la distribution des dispositifs médicaux, dans les établissements de soins ».

Art. 35. L'article 2 de l'arrêté royal du 15 juillet 1997 relatif aux dispositifs médicaux implantables actifs, remplacé par l'arrêté royal du 21 janvier 2009, est remplacé comme suit :

« Art. 2. Article 1^{er}, § 2, 3, §§ 1, 2 et 4, 4, alinéa 2, 5, 6, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 3, 4, 11, 12, 13 et 14, , § 1bis, alinéas 9 et 12, § 1quinquies, alinéa 1^{er}, 5 et 6 et § 2, 6quater, § 3, 3°, 6sexies, 6septies, alinéas 1^{er}, 4 et 7, 7, § 1^{er}, 7ter, 8, 8bis, 9, § 1, alinéas 1^{er}, 5 et 6 et § 2, alinéa 1^{er}, 11, 12, 12bis, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 2, 3, 6, 9, 10, 11 et 12, , 12ter, alinéas 1^{er}, 2, 4, 5, 7, 11 et 13, 12sexies, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 2, 5 et 6, 6 2, alinéas 1^{er}, 2, 5, 7, 8, 9 et 10, § 3, alinéas 1^{er}, 2, 6, 7 et 8, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19ter et 19quater de la loi du 25 mars 1964 relative aux médicaments s'appliquent aux dispositifs médicaux implantables actifs. » .

Art. 36. L'article 2 de l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine est remplacé comme suit :

« Art. 2. Les articles 2, 3, 6, alinéa 1^{er}, 6ter, § 1^{er}, 7, 7ter, 8, 9, 10, 12bis, 13, 14, 15 et 16 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments sont applicables aux matières premières. » .

Art. 37. L'article 22 de l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux est remplacé comme suit :

« Art. 22. Articles 1, § 2, 3, §§ 1, 2 et 4, 5, 6, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 3, 4, 11, 12, 13 et 14, , § 1bis, alinéas 9 et 12, § 1quinquies, alinéas 5 et 6, , et § 2, 6quater, § 3, 3°, 6sexies, 6septies, alinéas 1^{er}, 4 et 7, 7, § 1^{er}, 7ter, 8, 8bis, 9, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 5 et 6, et § 2, alinéas 1^{er}, 11, 12, 12bis, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 2, 3, 6, 9, 10, 11 et 12, , 12ter, alinéas 1^{er}, 2, 4, 5, 7, 11 et 13,

tweede, derde, zesde, negende, tiende, elfde en twaalfde lid, 12ter, eerste, tweede, vierde, vijfde, zevende, elfde en dertiende lid, 12sexies, § 1, eerste, tweede, vijfde en zesde lid, § 2, eerste, tweede, vijfde, zevende, achtste, negende en tiende lid, § 3, eerste, tweede, zesde, zevende en achtste lid, , 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19ter en 19quater van bovenvermelde wet van 25 maart 1964 zijn van toepassing op de medische hulpmiddelen.”.

Art. 38. Artikel 2/1 van het koninklijk besluit van 14 november 2001 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek, ingevoegd bij koninklijk besluit van 5 november 2012, wordt vervangen als volgt:

“Art. 2/1. De artikelen 3, 6, § 1, eerste, derde, vierde, elfde, twaalfde, dertiende en veertiende lid, § 1quinquies, eerste, vijfde, zesde en zevende lid, 6septies, eerste, vierde en zevende lid, 7, § 1, 7ter, 8, 8bis, 9, § 1, eerste, vijfde en zesde lid, en § 2, eerste lid, 11, 12bis, § 1, eerste, tweede, derde, zesde, negende, tiende, elfde en twaalfde lid, 12ter, eerste, tweede, vierde, vijfde, zevende, elfde en dertiende lid, 12sexies, § 1, eerste, tweede, vijfde en zesde lid, § 2, eerste, tweede, vijfde, zevende, achtste, negende en tiende lid, § 3, eerste, tweede, zesde, zevende en achtste lid, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19ter en 19quater van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen zijn van toepassing op de medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek.”;

Art. 39. Artikel 1,19° van het koninklijk besluit van 21 januari 2009 houdende onderrichtingen voor de apothekers wordt aangevuld met de woorden “, alsook personen die worden behandeld in centra voor dagverzorging;”.

Art. 40. De aanvraag tot registratie van de ziekenhuisapotheek die wordt uitgebaat op de dag van inwerkingtreding van dit besluit, dient te worden ingediend binnen een termijn van drie maanden vanaf de inwerkingtreding, overeenkomstig de bepalingen van artikel 9, § 1, eerste lid. Als datum van indiening geldt de datum van afgifte aan de post.

Art. 41. Het register bedoeld in artikel 27 gehouden met behulp van een geïnformatiseerd systeem mag, voor de afleveringen tot en met 31 december 2021 geheel of gedeeltelijk vervangen worden door één of meerdere registers onder elektronische vorm of schriftelijk.

Het overzicht bedoeld in artikel 30 kan tot en met 31 december 2021 ook manueel worden opgemaakt.

De back-up bedoeld in artikel 28, 5°, kan tot en met 31 december 2021 vervangen worden door het afdrukken ervan op papier. In dit geval moet de informatie ingebracht na de laatste maandelijke afdruk op ieder ogenblik op papier kunnen worden afgedrukt. Deze bladzijden maken dan deel uit van het register.

Art. 42. De artikelen 22 en 29 treden in werking op de datum door de minister bepaald en uiterlijk op 1 januari 2022. Binnen één jaar na de inwerkingtreding van dit besluit moet elke ziekenhuisapotheker-titularis een actieplan hebben ingediend bij het FAGG met het oog op de toepassing ervan. Voor wat de samenwerkingsverbanden bedoeld in artikel 24 betreft, moeten de ziekenhuisapothekers-titularissen eveneens een actieplan voor het samenwerkingsverband in zijn geheel indienen bij de daartoe bevoegde overheden.

Artikel 21, § 2, treedt in werking op de datum door de minister te bepalen en uiterlijk op 1 januari 2023.

Artikel 16 treedt in werking op de datum door de minister bepaald en uiterlijk op 1 januari 2021.

Art. 43. Artikel 8, zevende lid, van de wet van 10 mei 2015 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen treedt in werking op de dag van inwerkingtreding van dit besluit.

Art. 44. De minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft, is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 30 september 2020.

FILIP

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,
M. DE BLOCK

12sexies, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 2, 5 et 6, § 2, alinéas 1^{er}, 2, 5, 7, 8, 9 et 10, §3, alinéas 1^{er}, 2, 6, 7 en 8, , 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, , 19bis, 19ter et 19quater de la loi du 25 mars 1964 précitée sont applicables aux dispositifs médicaux. ».

Art. 38. L'article 2/1 de l'arrêté royal du 14 novembre 2001 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, inséré par l'arrêté royal du 5 novembre 2012, est remplacé par le texte suivant :

« Art. 2/1. Les articles 3, 6 § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 3, 4, 11, 12, 13 et 14, § 1quinquies, alinéas 1^{er}, 5, 6 et 7, 6septies, alinéas 1^{er}, 4 et 7, 7, § 1, 7ter, 8, 8bis, 9, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 5 et 6, et § 2, alinéa 1^{er}, 11, 12bis, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 2, 3, 6, 9, 10, 11 et 12, 12ter, alinéa 1^{er}, 2, 4, 5, 7, 11 et 13, , 12sexies, § 1^{er}, alinéas 1^{er}, 2, 5 et 6, § 2, alinéas 1^{er}, 2, 5, 7, 8, 9 et 10, § 3, alinéas 1^{er}, 2, 6, 7 et 8, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19ter et 19quater de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments sont applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. ».

Art. 39. L'article 1, 19° de l'arrêté royal du 21 janvier 2009 portant instructions pour les pharmaciens est complété par les mots « , ainsi que les personnes qui sont traitées au sein des centres de soins de jour; ».

Art. 40. La demande d'enregistrement d'une pharmacie hospitalière qui est exploitée le jour de l'entrée en vigueur du présent arrêté, doit être introduite dans un délai de trois mois à partir de l'entrée en vigueur conformément aux dispositions de l'article 9, § 1^{er}, alinéa 1^{er}. La date de remise à la poste fait foi de la date d'introduction.

Art. 41. Le registre visé à l'article 27 tenu à l'aide d'un système informatique peut, pour les délivrances jusqu'au 31 décembre 2021, être remplacé entièrement ou partiellement par un ou plusieurs registres sous forme électronique ou par écrit.

Le relevé visé à l'article 30 peut jusqu'au 31 décembre 2021 être dressé manuellement.

La sauvegarde des données visées à l'article 28, 5°, peut être remplacée jusqu'au 31 décembre 2021 par l'impression de ces données sur papier. Dans ce cas, les données introduites après la dernière impression mensuelle doivent pouvoir être imprimées sur papier à tout moment. Ces pages font alors partie du registre.

Art. 42. Les articles 22 et 29 entrent en vigueur à la date fixée par le ministre et au plus tard le 1^{er} janvier 2022. Dans l'année suivant l'entrée en vigueur du présent arrêté chaque pharmacien hospitalier titulaire doit avoir introduit un plan d'action auprès de l'AFMPs en vue de son application. En ce qui concerne les groupements de collaboration visé à l'article 24, les pharmaciens hospitaliers titulaires doivent également soumettre un plan d'action pour le groupement de collaboration dans son intégralité.

L'article 21, § 2, entre en vigueur à la date fixée par le ministre et au plus tard le 1^{er} janvier 2023.

L'article 16 entre en vigueur à la date fixée par le ministre et au plus tard le 1^{er} janvier 2021.

Art. 43. Article 8, alinéa 7, de la loi du 10 mai 2015 relative à l'exercice des professions des soins de santé entre en vigueur le jour de l'entrée en vigueur du présent arrêté.

Art. 44. Le ministre qui a la Santé publique dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 30 septembre 2020.

PHILIPPE

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique,
M. DE BLOCK

BIJLAGE I

ALGEMENE PRINCIPES EN RICHTSNOEREN

In het belang van de veiligheid en de kwaliteit van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, dienen alle ziekenhuisapothekers een kwalitatief hoogstaande dienstverlening aan te bieden.

De ziekenhuisapotheker-titularis legt een kwaliteitssysteem vast dat procedures, protocollen, werkinstructies, verslagen, inspecties en zelfevaluaties beschrijft die verband houden met deze gids. Dit kwaliteitssysteem voldoet op elk niveau aan alle wettelijke eisen en wordt aangepast in functie van hun evolutie.

A. Kwaliteitsbeheer

Algemeen

De ziekenhuisapotheker-titularis is verantwoordelijk voor de implementatie en de handhaving van een kwaliteitssysteem dat verband houdt met de veiligheid en de kwaliteit van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. Dit systeem garandeert een efficiënte manier van werken die ertoe leidt dat steeds producten worden geleverd die beantwoorden aan de vastgestelde vereisten.

Het kwaliteitssysteem bestaat minstens uit een kwaliteitshandboek, basisprocedures, werkinstructies en een niet-conformiteitenregister. Andere documenten kunnen worden toegevoegd.

Het kwaliteitshandboek beschrijft het kwaliteitssysteem in algemene lijnen. Het omvat de missie, de visie, het toepassingsgebied, het organigram, het volledige plan van de ziekenhuisapotheek met ieders bevoegdheden en verantwoordelijkheden, een beschrijving van de structuur van het documentbeheersysteem en een overzicht van de interacties tussen de verschillende processen.

Basisprocedures beschrijven op algemene wijze de belangrijke processen binnen het kwaliteitssysteem en het beleid inzake geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. Volgende procedures zijn minstens aanwezig: procedure over het beheer van procedures en werkinstructies, procedure voor behandeling en opvolging van niet-conformiteiten, klachten en incidenten, een procedure voor terugtrekking en traceerbaarheid en een procedure voor zelfevaluatie en evaluatie van het kwaliteitssysteem.

Procedures en werkinstructies beschrijven op een logische en coherente wijze de uit te voeren handelingen, de te nemen maatregelen, de technische middelen en de te gebruiken documentatie om op reproduceerbare wijze een handeling of een reeks van handelingen (een proces) te kunnen uitvoeren. Alle procedures worden periodiek geëvalueerd en goedgekeurd.

Waar nodig worden de processen onderbouwd door risicoanalyses teneinde de veiligheid en relevantie ervan te garanderen.

De ziekenhuisapotheker-titularis of de apotheker die hij afvaardigt, is verantwoordelijk voor het kwaliteitssysteem. Wanneer taken worden uitbesteed (bv. reiniging, transport, onderhoud) binnen de verzorgingsinstelling worden "Service Level Agreements" opgesteld en goedgekeurd door de betreffende diensten en door alle actoren.

Alle personeelsleden van de ziekenhuisapotheek zijn vertrouwd met het kwaliteitssysteem. Zij worden opgeleid en kunnen de voor hen relevante documenten vlot raadplegen. De verzamelde gegevens zijn beschikbaar voor het personeel teneinde op basis van analyses verbeteringen in het systeem of de processen voor te stellen.

Het kwaliteitssysteem bepaalt de behoeften aan een basisopleiding en permanente bijscholing van het personeel dat betrokken is in de farmaceutische processen.

Het kwaliteitssysteem ondersteunt de processen van farmacovigilantie en materiovigilantie.

In geval van uitbesteding van bereidingen, de verdeling van geneesmiddelen en de sterilisatie van herbruikbare medische hulpmiddelen, dient de ziekenhuisapotheker-titularis de uniformiteit van deze processen en de traceerbaarheid van producten doorheen de volledige keten te garanderen.

Beheer van de niet-conformiteiten, klachten en incidenten

Bij melding van een niet-conformiteit die verband houdt met de kwaliteit van geneesmiddelen en/of medische hulpmiddelen, of bij melding van een klacht of incident met betrekking tot deze geneesmiddelen en/of medische hulpmiddelen, onderzoekt de ziekenhuisapotheker deze zorgvuldig. Hij neemt onmiddellijk maatregelen om gevolgen voor de patiënt te vermijden en formuleert verbeteracties. Deze maatregelen en deze acties worden gedocumenteerd in het niet-conformiteitenregister.

De procedure voor de behandeling van niet-conformiteiten, klachten en incidenten beschrijft minstens het meldsysteem, de wijze en de modaliteiten van de kennisgeving aan de verschillende betrokken partijen en/of comités.

Er worden preventieve en correctieve maatregelen genomen om het beoogde kwaliteitsniveau te behouden.

De genomen maatregelen worden opgevolgd teneinde te controleren of de vooropgestelde doelen worden behaald.

Minstens jaarlijks gebeurt een analyse van de meldingen teneinde trends en risico's te analyseren met het oog op het formuleren van verbeteracties.

Bij klachten of niet-conformiteiten met betrekking tot herbruikbare medische hulpmiddelen, gesteriliseerd door de Centrale Sterilisatie-Afdeling, alsook in het geval van uitbesteding, wordt tevens het voormelde traject gevolgd.

Zelfevaluatie

Zelfevaluatie is een essentieel onderdeel van kwaliteitsbeheer en wordt jaarlijks uitgevoerd.

Hiervoor voorziet de ziekenhuisapotheker een auditplan, waarin elk proces beschreven in het kwaliteitssysteem minstens om de 3 jaar wordt onderzocht.

De procedure van zelfevaluatie beoogt:

- het personeel te sensibiliseren in het streven naar kwaliteit en veiligheid van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen;
- de praktische uitvoering van het kwaliteits- en veiligheidsaspect van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen in de ziekenhuisapotheek te verzekeren;
- aanleiding te geven tot de nodige correctieve en preventieve maatregelen.

Elke zelfevaluatie resulteert in een rapport van de bevindingen en eventueel geformuleerde maatregelen. Er wordt voorzien in een opvolging van de voorziene maatregelen om na te gaan of het beoogde effect wordt bereikt.

Het auditplan, de rapporten, de voorstellen voor correctieve en preventieve maatregelen en de opvolging zijn beschikbaar in het kwaliteitssysteem.

De inspecteurs van het FAGG kunnen op elk moment de voormelde documenten opvragen.

Documentatie

Aangepaste documentatie, op papier of in elektronische vorm, is een essentieel element van het kwaliteitssysteem en kan betrekking hebben op elk onderdeel van de farmaceutische processen.

Documentatie heeft tot doel te voorkomen dat geneesmiddelen en medische hulpmiddelen die niet de vereiste kwaliteit bezitten, worden afgeleverd en fouten te vermijden bij de aflevering. Ze waarborgt ook een optimale toepassing van de farmaceutische zorg in verband met de veiligheid van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.

Door documentatie van de gestelde farmaceutische handelingen, uitgevoerde controles en activiteit- en kwaliteitsindicatoren wordt traceerbaarheid verzekerd en worden fouten veroorzaakt door verkeerde informatie of miscommunicatie, vermeden. Dit kan door gebruik te maken van onder meer procedures, afpuntiijsten, handleidingen, werkinstructies en nota's.

Voor de bereidingen en het sterilisatieproces kan door documentatie het proces worden gereconstrueerd met behulp van de gegevens van de verschillende fases en uitgevoerde controles zodat een constante kwaliteit van de eindproducten kan worden gegarandeerd.

De documenten, die geïnformatiseerd mogen zijn, maken deel uit van het kwaliteitssysteem en worden zo gearchiveerd dat ze eenvoudig terug te vinden zijn.

De toegang tot de geregistreerde gegevens is voorbehouden aan door de ziekenhuisapotheker-titularis aangeduide personen.

Documenten zijn gevalideerd, duidelijk leesbaar en geven geen aanleiding tot een interpretatie of verwarring bij de gebruiker. Ze worden op regelmatige basis gereviseerd. Een historiek van de aanpassingen is beschikbaar. Belangrijke wijzigingen worden gecommuniceerd aan de betrokken medewerkers en, indien nodig, wordt hen een opleiding aangeboden.

De (elektronische) documenten moeten voldoende beveiligd zijn tegen elke niet-toegelaten wijziging en gegevensverlies. De opgeslagen (elektronische) gegevens blijven gedurende hun hele termijn van bewaring toegankelijk. Dit is zo georganiseerd dat de gegevens, op verzoek van de bevoegde overheden, gemakkelijk op te zoeken zijn. De gegevens zijn altijd toegankelijk en beschikbaar voor het betrokken personeel. De archivering van de elektronische medische voorschriften beantwoordt aan de vereisten van het koninklijk besluit van 7 juni 2009 tot regeling van het elektronisch document ter vervanging, binnen de ziekenhuizen, van de voorschriften van de bevoegde geneesheer en van de bevoegde beoefenaar van de tandheelkunde, in uitvoering van artikel 21, tweede lid van het koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen.

Verouderde documenten worden bewaard, maar ontoegankelijk gemaakt voor de eindgebruikers. De personen die een taak uitvoeren, beschikken enkel over de actuele versie.

B. Structurele bepalingen

De organisatie van het werk

De bevoegdheden van elkeen zijn duidelijk vastgelegd in regels en procedures die onderdeel uitmaken van het kwaliteitssysteem. Er is een duidelijke en evenwichtige werkplanning beschikbaar voor alle medewerkers.

Een zelfevaluatie op regelmatige tijdstippen garandeert de duurzaamheid van de toepassing van de principes en richtsnoeren van deze gids.

De ziekenhuisapotheker documenteert de werking van de ziekenhuisapotheek in het jaarverslag. De evolutie per onderdeel van het farmaceutisch proces wordt weergegeven door middel van relevante kwaliteits- en activiteitsindicatoren, een overzicht van de verwezenlijkingen, doelstellingen en geplande projecten.

Regels inzake hygiëne en kledij

De ziekenhuisapotheker bepaalt in het kwaliteitssysteem de regels inzake hygiëne en kledij in de ziekenhuisapotheek en kijkt toe op de naleving ervan.

Deze regels inzake hygiëne en aangepaste kledij worden opgesteld in functie van de zones of lokalen en de uitgevoerde taken. Ze zijn een weerspiegeling van de actuele kennis en houden rekening met de mogelijke risico's. Ze hebben tot doel de kwaliteit van de geneesmiddelen en medische hulpmiddelen te garanderen, het risico op microbiologische verontreiniging en kruisbesmetting van producten te verminderen en verontreiniging van de omgeving door risicovolle producten te vermijden. De algemene en persoonlijke beschermingsmiddelen alsook de juiste instructies voor gebruik worden ter beschikking gesteld.

Het aantal personen in de verschillende zones van de apotheek is aangepast aan de daar verrichte taken en aan de classificatie van de lokalen.

Buiten de hiertoe bestemde zones is het verboden te drinken, te eten en te roken.

Enkel het personeel van de apotheek heeft toegang tot de zones van de ziekenhuisapotheek waar de geneesmiddelen en medische hulpmiddelen worden opgeslagen en afgeleverd, en waar de bereidingen worden uitgevoerd (bv.: aflevering, magistrale bereidingen, sterilisatie).

Eventuele bezoekers, het technisch personeel en het onderhoudspersoneel hebben enkel toegang tot de voorbehouden zones na toelating van de ziekenhuisapotheker-titularis. Deze bezoeken worden bijgehouden in een register.

Lokalen

De lokalen van de ziekenhuisapotheek zijn voldoende ruim, aangepast aan en aangeboden op een manier waarop de kwaliteit van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen op geen enkel moment in het gedrang komt. De vereiste bewaaromstandigheden moeten worden gegarandeerd en in overeenstemming zijn met de geldende regelgeving.

De ontvangstzone, opslagzone, bereidingszone en de afleveringszone zijn gescheiden en worden zo ingericht dat een efficiënte doorstroom van stoffen en personen is verzekerd zodat het risico op verwarring, fouten of verontreiniging van welke aard minimaal is. Deze zones zijn niet toegankelijk voor niet-personeelsleden van de ziekenhuisapotheek.

Regels en procedures inzake netheid, hygiëne, ontsmetting en verluchting van de lokalen zijn beschikbaar in het kwaliteitssysteem. Er worden voorzorgsmaatregelen getroffen om te verhinderen dat de geneesmiddelen en medische hulpmiddelen worden aangetast of verontreinigd door externe factoren.

Een procedure voor regelmatige schoonmaak en een poetsplan van de lokalen zijn opgenomen in het kwaliteitssysteem.

In de lokalen en de zones die bijzondere omstandigheden vereisen (bv.: voor opslag, bereiding) worden de omstandigheden met betrekking tot temperatuur, vochtigheidsgraad, lichtsterkte, luchtkwaliteit en hygiëne gegarandeerd. Deze parameters worden periodiek geregistreerd en geverifieerd teneinde de bewaring en de adequate bereiding van de farmaceutische producten te waarborgen.

Een preventief controlesysteem voor bescherming tegen ongedierte wordt opgesteld.

De toegang tot de ziekenhuisapotheek is verboden voor dieren.

De archiefzones staan onder de verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker-titularis en laten een adequate bewaring van de opgeslagen documenten toe.

De administratieve zones en de ontspanningszones van de apotheek zijn gescheiden van de ontvangstzone, opslagzone, bereidingszone en afleveringszone.

Uitrusting

De uitrusting van de ziekenhuisapotheek voldoet aan de wettelijke vereisten en is aangepast aan de geneesmiddelen en medische hulpmiddelen die er worden bewaard, bereid en afgeleverd, alsook aan de farmaceutische zorg die wordt verleend aan de patiënten, om de veiligheid en kwaliteit van deze producten te garanderen.

Alle uitrusting is onderworpen aan een procedure voor indienststelling, onderhoud, schoonmaak en periodieke controle. Voor de toestellen is er een gebruiksaanwijzing en een onderhoudslogboek beschikbaar.

De apparatuur voor metingen, weegtoestellen en controletoeestellen zijn aangepast in functie van de vereiste nauwkeurigheid. Ze zijn gekalibreerd en gevalideerd overeenkomstig de procedures opgenomen in het kwaliteitssysteem en overeenkomstig met de toepasselijke wettelijke bepalingen. Zij worden op geregelde tijdstippen opnieuw gevalideerd.

Toestellen die defect zijn, worden, in afwachting van hun herstelling voorzien van een vermelding “BUITEN GEBRUIK”.

De ziekenhuisapotheek beschikt over een afdoend informaticasysteem, aangepast aan haar activiteiten en beveiligd. Het systeem is gebruiksvriendelijk en ondersteunt het beheer van de ziekenhuisapotheek en de uitvoering en opvolging van de farmaceutische zorg. Een procedure beschrijft de toegang en toelatingen voor het beheer van het systeem.

De ziekenhuisapotheker heeft vlot toegang tot geactualiseerde praktische en wetenschappelijke informatie en naslagwerken.

C. Het farmaceutisch proces

Het proces van verdeling van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen in een verzorgingsinstelling bestaat uit verschillende opeenvolgende fases in welke verschillende zorgbeoefenaars en logistiek ondersteunende diensten betrokken zijn. In samenwerking met het MFC en het CMM bewaakt de ziekenhuisapotheker dit proces teneinde de mogelijke risico's voor de patiënt te minimaliseren. De taken en verantwoordelijkheden van alle betrokkenen alsook de controles doorheen het proces zijn duidelijk vastgelegd en in overeenstemming met de wettelijke bepalingen.

Het volledige proces vanaf de ontvangst tot aan de aflevering of het vervoer in de zorgafdelingen van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen wordt de verdeling genoemd. De aflevering is een essentieel onderdeel van dit proces en betreft de intellectuele en fysieke handeling gesteld door de ziekenhuisapotheker of onder zijn

rechtstreeks en effectief toezicht bij het ter beschikking stellen van voorgeschreven geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.

De traceerbaarheid en identificeerbaarheid van de producten wordt verzekerd vanaf de aankoop tot aan de aflevering aan patiënten, en dit zoals beschreven in de wetgeving.

De verschillende fases van het proces:

- a) De aankoop
- b) De ontvangst
- c) Centrale opslag
- d) Validatie van het medisch voorschrift
- e) Bereiding van de medicatie
- f) Aflevering
- g) Spoedkasten
- h) Vervoer
- i) Reconstitutie, toevoeging aan een infuusvloeistof en pletting van geneesmiddelen
- j) De organisatie van het distributietraject
- k) Intrekkingen
- l) Opvolging medicatiegebruik

a) De aankoop

Enkel de ziekenhuisapotheker mag geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aankopen waarvoor hij de verantwoordelijkheid draagt.

In de leveranciersevaluatie gaat de ziekenhuisapotheker na of de leverancier over de wettelijk vereiste vergunningen en meldingen beschikt.

De ziekenhuisapotheker verzekert de continuïteit van de zorg, met inbegrip van beheer van stockbreuken. De relevante wijzigingen in de beschikbaarheid van producten worden kenbaar gemaakt aan de betrokken gezondheidszorgbeoefenaars.

b) De ontvangst

De ziekenhuisapotheker is verantwoordelijk voor de kwalitatieve en kwantitatieve controle bij de ontvangst van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. De controle van de conformiteit kan uitsluitend gebeuren door een gekwalificeerd personeelslid van de ziekenhuisapotheek.

In geval van hoogdringendheid, gedefinieerd in een procedure, kan de ziekenhuisapotheker uitzonderlijk de ontvangst en controle van medische hulpmiddelen delegeren aan een bekwaam personeelslid van de verzorgingsinstelling. Deze personen zijn bij naam gekend en werken volgens de procedure beschreven in het kwaliteitssysteem.

Een procedure beschrijft de bij ontvangst uit te voeren controles, hun grenswaarden en de te ondernemen acties in geval van afwijking. Hierin worden zeker opgenomen: de conformiteit, de integriteit, de kwaliteit, de veiligheid, de hygiëne en de correcte bewaring van de geneesmiddelen en de medische hulpmiddelen.

Voor elk ontvangen geneesmiddel of medisch hulpmiddel product worden de relevante gegevens geregistreerd (lotnummer, de uiterste gebruiksdatum, ...) met het oog op traceerbaarheid.

Voor teruggenomen, niet-conforme of vervallen producten zijn duidelijk herkenbare zones voorzien en dit om elk accidenteel gebruik ervan te vermijden.

e) Centrale opslag

De indeling van de opslagzones moet duidelijk herkenbaar zijn om elk risico op verwarring, fouten of verontreiniging van geneesmiddelen, grondstoffen en medische hulpmiddelen te vermijden.

Er is een proces voor periodieke controle van de kwaliteit en veiligheid van de opgeslagen geneesmiddelen, grondstoffen en medische hulpmiddelen.

Voor de opslag van risicohoudende geneesmiddelen, grondstoffen en andere producten (bv.: cytostatica, radiofarmaca, vluchtige producten, gesteriliseerde medische hulpmiddelen, ...) worden bijzondere voorzorgsmaatregelen getroffen.

Onder risicohoudende geneesmiddelen en grondstoffen moet worden begrepen: ieder(e) geneesmiddel of grondstof die teratogeen, mutageen of carcinogeen kan zijn of die een ander gezondheidsrisico kan inhouden voor de personen die in het kader van hun beroepsuitoefening ermee in contact komen, met inbegrip van ieder(e) geneesmiddel of grondstof die ioniserende stralingen uitzenden;

Verdovende middelen worden bewaard in een afgesloten ruimte en zijn onderworpen aan een permanente inventaris.

De ziekenhuisapotheker kijkt toe op de veilige bewaring van medische gassen, zowel in bulk als in transportflessen.

In alle opslagzones worden de temperatuur, vochtigheidsgraad en lichtsterkte op geregelde tijdstippen gecontroleerd om een adequate bewaring van de geneesmiddelen, grondstoffen en medische hulpmiddelen te verzekeren. Een procedure beschrijft de modaliteiten van deze controle en de registratie van gegevens, alsook de grenswaarden en de te nemen maatregelen in geval van afwijking.

Een efficiënt voorraadbeheer garandeert dat de in het formularium opgenomen geneesmiddelen, grondstoffen en medische hulpmiddelen steeds beschikbaar zijn in afdoende hoeveelheden die beantwoorden aan de diagnostische en therapeutische noden van de verzorgingsinstelling.

d) Validatie van het medisch voorschrift

Voorafgaand aan de aflevering, valideert de ziekenhuisapotheker het voorschrift na een farmaceutische analyse. In geval van twijfel over het voorschrift overlegt de ziekenhuisapotheker met de voorschrijver en geeft hij zijn farmaceutisch advies. Deze uitwisseling van informatie wordt gedocumenteerd in het farmaceutisch dossier.

e) Bereiding van de medicatie

1) Bereidingen.

Wat de bereidingen betreft, moet worden verwezen naar de PIC/S-normen.

2) Eenheidsverpakkingen

Wat betreft de eenheidsafleveringsverpakkingen, dient te worden verwezen naar de PIC/S-normen.

3) Sterilisatie van herbruikbare medische hulpmiddelen

Wat betreft de sterilisatie van herbruikbare medische hulpmiddelen, moet worden verwezen naar Bijlage IIa.

f) Aflevering

Aflevering van geneesmiddelen en implanteerbare medische hulpmiddelen gebeurt op basis van een medisch voorschrift op naam en in overeenstemming met de geldende wetgeving. Deze voorschriften worden gevalideerd door de ziekenhuisapotheker.

De periode waarvoor de ziekenhuisapotheker geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aflevert, is in verhouding met de duur van de behandeling van de patiënt (bv. snelwisselende evolutie in hematologie versus zeer stabiel in psychiatrie versus ambulante patiënten). De ziekenhuisapotheker moet kunnen aantonen dat de periode waarvoor wordt afgeleverd geen enkel risico inhoudt, noch voor patiënten noch voor de betrokken geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. Deze periode mag niet langer zijn dan zeven dagen.

Voor de spoedkasten gebeurt de aanvulling op basis van voorschriften op naam. De aanvulling gebeurt in functie van de activiteit van de betrokken zorgafdeling en minstens één keer per week, bij voorkeur voor het weekend.

Bij aflevering aan patiënten verstrekt de ziekenhuisapotheker het benodigde farmaceutisch advies aan de patiënt of zijn gemachtigde.

Specifieke maatregelen worden gedefinieerd en toegepast voor de aflevering van verdovende middelen, potentieel toxische stoffen en medicatie onderworpen aan aanvullende monitoring.

De ziekenhuisapotheker organiseert de aankoop en de verdeling van de medische gassen. Hij verzekert de conformiteit, de kwaliteit en de beschikbaarheid van de medische gassen, zowel in bulk als in transportflessen of transportcontainers.

Na belangrijke werken aan het leidingnet of bij nieuwbouw geeft de apotheker de installatie vrij na controle van de conformiteit. Hij kan deze taken onder zijn verantwoordelijkheid delegeren aan experts.

g) Spoedkasten

De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de spoedkasten van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen wordt bepaald en minstens jaarlijks herzien door de ziekenhuisapotheker en de verantwoordelijke arts van de zorgafdeling en dit op basis van de noden van de afdeling.

De frequentie van aanvullen van deze voorraden op basis van medische voorschriften op naam wordt bepaald door de ziekenhuisapotheker op basis van criteria die verband houden met de veiligheid en de kwaliteit van de voorraad en wordt minstens eenmaal per week uitgevoerd, bij voorkeur voor het weekend.

De voorraad aan steriele medische hulpmiddelen voor frequent gebruik (spuiten, naalden, kompressen, ...) wordt afgestemd op de noden van de dienst. Aanvulling gebeurt op schriftelijk verzoek. De opslag van steriele en niet-steriele producten gebeurt bij voorkeur in afgescheiden zones.

De opslagzone wordt zo ingericht dat de geneesmiddelen en medische hulpmiddelen beschermd zijn tegen diefstal, beschadiging, verontreiniging en schadelijke invloeden van externe factoren. Wanneer de voorraden op de zorgafdelingen niet onder het direct toezicht van de zorgverstrekkers staan, worden ze afgesloten.

Voorraden op naam van patiënten worden zo opgeslagen dat een goede bewaring en de veiligheid van de geneesmiddelen en medische hulpmiddelen is gewaarborgd.

Specifieke maatregelen worden gedefinieerd en toegepast voor de bewaring van verdovende middelen, potentieel toxische stoffen en medicatie onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verdovende middelen worden opgeslagen in een afgesloten kast en zijn onderhevig aan een permanente inventaris.

De omgevingstemperatuur, de temperatuur van de koelkasten en diepvriezen, en de inventaris van de verdovende middelen worden gedocumenteerd en geregistreerd in het kwaliteitssysteem. Elke afwijking of onregelmatigheid wordt onmiddellijk gemeld aan de ziekenhuisapotheker-titularis teneinde preventieve of correctieve maatregelen te kunnen treffen.

De ziekenhuisapotheker implementeert een procedure voor het beheer van de spoedkasten. Voor het beheer van de spoedkasten werkt de ziekenhuisapotheker samen met de hoofdverpleegkundige en de verantwoordelijke arts van de zorgafdeling. De procedure beschrijft minstens: de evaluatie van de samenstelling van de voorraad, de wijze van bevoorrading, de ontvangst en ordening van de producten, de terugname van niet-gebruikte producten, de intrekkingen, het nazicht van de vervaldata en het melden van niet-conformiteiten.

h) Vervoer

Bij vervoer van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen worden de voorwaarden met betrekking tot bewaaromstandigheden, hygiëne, conformiteit, veiligheid (bv. afgesloten verpakking, bescherming tegen diefstal, ...) gerespecteerd. De vereisten en opvolging van het vervoer worden opgenomen in een door de ziekenhuisapotheker gevalideerde procedure.

De verantwoordelijke voor het vervoer van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen die werkt onder de verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker-titularis is bij naam gekend. Het ingeschakelde personeel beschikt over de nodige competenties.

Voor risicohoudende producten (bv.: medische gassen, radiofarmaceutica) worden bijzondere voorzorgsmaatregelen opgesteld.

Het vervoer van verdovende middelen tussen de verschillende sites van dezelfde verzorgingsinstelling gebeurt onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker.

De traceerbaarheid van het vervoer wordt gegarandeerd.

i) Reconstitutie, toevoeging aan een infuusvloeistof en pletting van geneesmiddelen

De ziekenhuisapotheker levert de geneesmiddelen voor parenterale toediening bij voorkeur af reeds klaar voor toediening.

In het geval waarin een reconstitutie van het geneesmiddel dient te worden uitgevoerd door het verpleegkundig personeel in de zorgafdeling, gebeurt de reconstitutie volgens een door de ziekenhuisapotheker gevalideerde procedure op een speciaal daarvoor bestemde plaats en onder omstandigheden die de kwaliteit van de geneesmiddelen garandeert.

De geneesmiddelen blijven ook na reconstitutie en toevoeging aan een infuusvloeistof identificeerbaar en traceerbaar tot op het ogenblik van toediening aan de patiënt.

Bij slikproblemen van de patiënt bij de toediening van orale geneesmiddelen worden de geneesmiddelen door de ziekenhuisapotheker voorbereid, rekening houdend met de eigenschappen van het betrokken geneesmiddel.

De geneesmiddelen blijven ook na bereiding identificeerbaar en traceerbaar tot op het ogenblik van toediening aan de patiënt.

j) De organisatie van het distributietraject

Bij wijze van veiligheidsmaatregel wordt de distributie van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen zo georganiseerd dat elk geneesmiddel en gesteriliseerd herbruikbaar medisch hulpmiddel identificeerbaar blijft tot aan het gebruik ervan bij een patiënt.

Elke toediening van een geneesmiddel of gebruik van een implanteerbaar medisch hulpmiddel wordt vastgelegd in het farmaceutisch dossier en bevat minstens de identiteit van de zorgverstreker en van de patiënt, het moment van toediening en het toegediende product. Deze documentatie ondersteunt het proces van farmacovigilantie en materiovigilantie.

Er wordt een procedure vastgelegd die de traceerbaarheid van de toediening van medische gassen beschrijft.

k) Intrekkingen

De patiënt moet worden beschermd tegen risico's ten gevolge van het gebruik van vervallen of niet-conforme producten.

Vanaf de vaststelling van de niet-conformiteit of van het vervallen zijn van het product, worden deze producten ingetrokken van de voorraden van de ziekenhuisapotheek, de zorgafdelingen, de medisch-technische diensten en de raadgevingen, en onmiddellijk in quarantaine geplaatst of vernietigd.

Wanneer deze producten toch werden gebruikt vóór de intrekking wordt de ernst van het risico geëvalueerd. De verantwoordelijke arts wordt hierover geïnformeerd teneinde de betrokken patiënten te kunnen opvolgen.

Intrekking van producten kan gebeuren door de ziekenhuisapotheker bij een vermoeden van risico voor de gezondheid en/of niet-conformiteit. Deze informatie kan komen uit meldingen van overheid en bedrijven, uit literatuur en uit analyse van de incidentmeldingen binnen de verzorgingsinstelling. Bij een terugtrekking op eigen initiatief van de ziekenhuisapotheker voor redenen van volksgezondheid, informeert de ziekenhuisapotheker de bevoegde overheid (FAGG).

De ziekenhuisapotheker-titularis implementeert een procedure voor de intrekking van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.

De apotheker voorziet te dien einde een adequaat geïdentificeerde quarantainezone.

Er wordt voorzien in een duidelijke communicatie naar de betrokken zorgverstrekkers.

Wanneer een intrekking leidt tot een stockbreuk, zorgt de ziekenhuisapotheker voor een alternatief teneinde de continuïteit van zorg te garanderen.

I) Opvolging medicatiegebruik

Om de veiligheid van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen te garanderen, zorgt de ziekenhuisapotheker voor de opvolging van medicatiegebruik.

Hierin wordt aandacht besteed aan kwaliteit en continuïteit van farmaceutische zorg, optimalisatie van geneesmiddelentherapie, vermijden van medicatiefouten en bijwerkingen en opvolging van patiënttevredenheid.

D. Traceerbaarheid

Het traceerbaarheidssysteem laat toe farmaceutische producten snel terug te vinden en hun traject in de verzorgingsinstelling te kennen zodat, bij niet-conformiteit of een klacht, snel de nodige maatregelen kunnen worden getroffen om de producten in te trekken en/of de betrokken leveranciers of patiënten te identificeren.

Elke aankoop wordt geregistreerd met minstens volgende gegevens: de aankoopdatum, de naam van het product, de ontvangen hoeveelheid, het lotnummer, de houdbaarheidsdatum, de naam en het adres van de leverancier.

Om het best de rapportage in het kader van farmacovigilantie en materiovigilantie te garanderen, worden minstens volgende gegevens geregistreerd in het farmaceutisch dossier voor elke aflevering aan de patiënt van geneesmiddelen en implanteerbare medische hulpmiddelen: de identiteit van de patiënt en de zorgverstreker(s), de identificatie het product, het aantal en het lotnummer of het serienummer.

Bij aflevering van implanteerbare medische hulpmiddelen aan een zorgverstreker waarbij de patiënt vooraf niet gekend is, worden minstens volgende gegevens geregistreerd: de identiteit van de zorgverstreker, de identificatie het product, het aantal en het lotnummer of het serienummer.

E. Uitbesteding

De uitbesteding van de bereiding en fractionering van geneesmiddelen, alsook de sterilisatie van herbruikbare medische hulpmiddelen moeten beantwoorden aan de geldende reglementaire bepalingen.

De traceerbaarheid van grondstoffen en bereidingen dient te worden gegarandeerd vanaf de aankoop tot de toediening.

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 30 septembre 2020.

FILIP

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,
M. DE BLOCK

BIJLAGE IIa

GOEDE GEBRUIKEN VOOR DE STERILISATIE VAN HERBRUIKBARE MEDISCHE HULPMIDDELEN

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ACDP TSE	Advisory Committee on Dangerous Pathogens Transmissible Spongiform Encephalopathy
CSA	Centrale sterilisatieafdeling
DIN	Deutsches Institut für Normung
EO	Ethyleenoxide
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
HGR	Hoge Gezondheidsraad
IMS	Independant monitoring system
IMH	Invasieve medische hulpmiddelen
IQ	Installation qualification
KB	Koninklijk Besluit
MH	Medische hulpmiddelen
OQ	Operational qualification
PCD	Process Challenge device
PQ	Performance qualification
SAL	Sterility assurance level

Hoofdstuk I : Algemeen


1. Sterilisatie

De CSA mag alleen MH behandelen die conform zijn aan de geldende wetgeving. Het gebruik van herbruikbare MH houdt de toepassing in van gedocumenteerde behandelingsvoorschriften. MH kunnen worden onderverdeeld in drie groepen naargelang het gebruik en het risico op overdracht van infectieuze agentia: niet-kritieke, semikritieke en kritieke MH. De Spaulding classificatie doet dienst als een rode draad doorheen de toe te passen behandelingsprocedures:

- **niet-kritiek MH** (in contact met intacte huid): zorgvuldig reinigen, eventueel desinfecteren en drogen;
- **semi-kritiek MH** (contact met slijmvliezen of licht beschadigde huid): zorgvuldig reinigen, desinfecteren, drogen en eventueel steriliseren;
- **kritiek MH** (contact met steriel weefsel of steriele holle ruimte): zorgvuldig reinigen, desinfecteren, drogen daarna verplichte aangepaste sterilisatie.

De MH die in de CSA behandeld worden, zijn voor het merendeel kritieke MH. Ze worden gesteriliseerd na een adequate reiniging en desinfectie.

Alle bepalingen van deze bijlage hebben tot doel de conformiteit en kwaliteit van de herbruikbare MH en het gebruik ervan te waarborgen via maximale veiligheidsvoorwaarden.

Eenmalig te gebruiken MH (single use) met het pictogram  zijn niet onderhevig aan de bepalingen van deze bijdrage.

Doelstellingen

De reiniging heeft als doel de zichtbare en onzichtbare contaminanten te verwijderen. De desinfectie heeft als doel om de bioburden te reduceren.

De sterilisatie omvat een reeks processen, die tot de steriliteit van de behandelde MH leiden. Steriliteit wordt gedefinieerd als de afwezigheid van levensvatbare micro-organismen op deze MH. De sterilisatie van een voorwerp heeft dus tot doel het doden of het op onomkeerbare wijze inactiveren van micro-organismen die zich in of op dat voorwerp bevinden, zodat de kans op overleving maximum één micro-organisme per miljoen (10^{-6}) behandelde eenheden is (Europese Farmacopee 8.0, punt 5.1.1.). Deze status moet behouden blijven tot bij gebruik van het MH.

Het is onontbeerlijk om de procedures en apparaten te valideren en alle procedures te blijven beheersen door controles. De voorafgaande en correct gevalideerde reinigings- en desinfectieprocedures zijn onontbeerlijk om een doeltreffende sterilisatie te waarborgen.

2. Praktische organisatie van de sterilisatie

2.1. Centralisatie van sterilisatieactiviteiten

De sterilisatieactiviteiten in het ziekenhuis worden centraal beheerd. De processen worden uitgevoerd volgens reproduceerbare en gevalideerde protocollen.

De ziekenhuisapotheker is verantwoordelijk voor de sterilisatieactiviteiten binnen de CSA. In de ziekenhuisapothek zijn alle noodzakelijke middelen en vaardigheden aanwezig. Deze is zo gelegen dat de logistieke processen op een optimale wijze verlopen, met een duidelijke scheiding tussen de verschillende zones (zone gecontamineerd materiaal, zone zuiver materiaal, verpakkingszone, zone steriel materiaal)

De centralisatie garandeert een standaardisatie van de procedures en een performant beheer, uitgevoerd onder toezicht van en door gekwalificeerd en permanent bijgeschoold personeel.

2.2. Personeel

De ziekenhuisapotheker, bij naam aangeduid als verantwoordelijke voor de sterilisatieactiviteiten, dient de dagelijkse activiteiten rond de centrale sterilisatie kwalitatief te waarborgen. Operationele wijzigingen kunnen niet worden uitgevoerd zonder voorafgaandelijke instemming van de ziekenhuisapotheker.

Er is een hoofdverpleegkundige aangesteld en aanwezig voor de dagdagelijkse werking en coördinatie van de CSA. Deze heeft een specifieke opleiding in CSA-management gevolgd, erkend door de overheid.

De sterilisatiemedewerkers hebben minimaal een basisopleiding van secundair beroepsonderwijs. Het personeel heeft een door de overheid erkende specifieke opleiding in sterilisatietechnieken gevolgd. Permanente vorming is noodzakelijk, zeker bij implementatie van gewijzigde of nieuwe processen.

Er is toezicht van een sterilisatiedeskundige (personeelslid met specifieke opleiding sterilisatie) noodzakelijk bij elk sterilisatieproces. De vrijgave van steriele MH maakt deel uit van een procedure. In geval van twijfel, is het enkel de afdelingsverantwoordelijke en/of de ziekenhuisapotheker die over de vrijgave mag beslissen. Bij afwezigheid van de bovenvermelde, wordt het MH in quarantaine geplaatst of doorloopt het opnieuw de gehele sterilisatieprocedure.

Het aantal personeelsleden in de CSA moet in verhouding staan tot het aantal en de aard van de chirurgische ingrepen en andere activiteiten in het ziekenhuis. Het werkrooster van de dienst wordt aangepast volgens de werklast, de ziekenhuisactiviteit en het beschikbare opgeleide personeel.

Er wordt technisch personeel aangewezen voor het onderhoud en de herstellingswerken van de toestellen in de CSA. Deze persoon moet een specifieke opleiding voor de CSA-toestellen bij de fabrikanten hebben gevolgd.

Het personeel dat instaat voor implementatie en onderhoud van informatica en traceersysteem moet gevormd zijn.

Alle procedures dienen te worden goedgekeurd door het Comité voor Ziekenhuishygiëne.

3. Flow

Bij de inrichting, uitrusting en organisatie van de CSA moet het kruisen van de verschillende flows (personen en MH) vermeden worden door de volgende maatregelen:

- bestaan van verschillende zones met toegangsprocedures met scheiding van de behandeling van bevulde, reine en steriele MH;
- naleven van het principe van voorwaartse flow voor MH (bevuild, proper, steriel);
- toegang beperken tot bevoegde personen;
- naleven van elementaire hygiëneregels (zoals handhygiëne, algemene preventieregels, kledij, enz.) voor personeel en bezoekers.

3.1. Lokalen

De oppervlakte van de dienst laat toe om de lokalen van elkaar te scheiden en het principe van voorwaartse flow in acht te nemen met ruimte voor de geschikte apparatuur en de noodzakelijke voorraden (verbruiksmaterialen). De vereiste oppervlakte moet aangepast zijn aan de activiteiten, de uitrusting en de werkorganisatie. Een minimale oppervlakte van 250 m² is vereist.

Het architectuurontwerp zorgt voor een onderscheid tussen drie zones:

- **de reinigings- en desinfectiezone** : sorteren, reinigen en desinfecteren van MH en transportsystemen;
- **de conditioneringszone** : controleren, samenstellen, verpakken, steriliseren;
- **de vrijgavezone** : controleren van de vrijgave, cooldown, opslag.

Voor het personeel vormen enerzijds de reinigings- en desinfectiezone en anderzijds de conditioneringszone en vrijgavezone twee verschillende entiteiten. De personentoegang verloopt via een sas specifiek voor de reinigings- en desinfectiezone en een sas voor de conditioneringszone en vrijgavezone.

Luchtbeheersing

De kenmerken van klasse ISO 8 in rust zijn vervuld in de conditioneringszone met periodieke controles uitgevoerd volgens de bepalingen in ISO-norm 14644-1, vooral in het kader van nieuwe installaties of renovaties. Om klasse ISO 8 te bereiken is er een passende verversing van behandelde lucht nodig (min 15 luchtverversingen per uur). De luchttoevoer bestaat uit (ten minste) 20 % verse lucht. Om een overdruk te waarborgen van minimaal 15Pa (NF S 90-351), moet een sas voorzien worden tussen enerzijds de reinigings- en desinfectiezone en anderzijds de conditioneringszone. De twee deuren kunnen niet op hetzelfde moment worden geopend.

De druk binnen de CSA wordt als volgt verdeeld:

- maximale overdruk (30 Pascal) in de conditioneringszone van MH en vrijgavezone;
- overdruk (15 Pascal) in de conditioneringszone voor linnen, opslagzone en in het sas;
- atmosferische druk in de ontvangst- en sorteerzone van het linnen, reinigings- zone, vestiaires en in de aanpalende zones.

Indien linnen wordt gesteriliseerd, moet het inpakken ervan in een ander lokaal gebeuren dan waar MH worden ingepakt om partikels te vermijden.

De lucht uit de reinigings- en desinfectiezone mag gerecupereerd worden mits behandeling. Zo niet moet deze naar buiten worden afgevoerd. Er moeten minimaal 6 luchtwisselingen per uur plaatsvinden.

3.2. Minimale uitrusting

Op de CSA moeten de volgende toestellen in voldoende aantallen aanwezig zijn om de gebruikte MH binnen aanvaardbare termijnen te behandelen:

- automatisch dubbel deur reinigings- en desinfectietoestellen tussen de reinigings- en desinfectiezone en de conditioneringszone;
- automatisch dubbel deur sterilisatoren tussen de conditioneringszone en de vrijgavezone;
- bijkomende uitrusting (ultrasoon toestellen, lasapparaat, enz.).

De capaciteit moet voldoende groot zijn om de continuïteit van de processen te waarborgen.

3.3. Hygiëne

De hygiënevoorschriften vastgelegd door de dienst “ziekenhuishygiëne” (zoals handhygiëne, persoonlijke beschermingsmiddelen, kleding, toegang tot de lokalen, enz.) moeten door de CSA-medewerkers, technisch personeel, onderhoudspersoneel en bezoekers worden nageleefd.

De vestimentaire basisuitrusting van het personeel mag dezelfde zijn voor de verschillende zones zolang ze aangepast is aan de werkzaamheden.

In de reinigings- en desinfectiezones wordt er bij het behandelen van MH gebruikt gemaakt van persoonlijke beschermingsmiddelen. Het personeel moet zich beschermen tegen elke vorm van contaminatie of toevallige verwonding tijdens het hanteren van bevuild materiaal. Hiertoe beschikt men over de nodige middelen: handschoenen met lange manchetten, beschermingsschorten, beschermingsbrillen (of beschermingsschermen), aangepast schoeisel, enz. Bij het naar buitengaan van dit lokaal worden deze beschermingsmiddelen weggegooid of ontsmet en is het verplicht om de handen te wassen in een specifiek hiertoe bestemde spoelbak.

Voor de toegang van de conditionerings- en vrijgavezones, is het verplicht adequaat de handen te wassen en met een hydroalcoholische oplossing te desinfecteren. Dit gebeurt volgens de voorschriften voor handhygiëne gevalideerd door het Comité van Ziekenhuishygiëne. De minimale eisen voor conditionerings- en vrijgavezones zijn de vestimentaire basisuitrusting, het dragen van een muts en de beschikking van hydroalcoholische oplossingen voor een regelmatige en voldoende handontsmetting volgens de aanbevelingen van de fabrikant en het dragen van handschoenen.

De aanbevelingen voor handontsmetting zijn van toepassing bij de manipulatie van MH op de CSA (HGR9344, 2017).

Eten, drinken en roken is uitdrukkelijk verboden in de lokalen die zijn voorbehouden voor het behandelen van MH.

3.4. Onderhoud lokalen

De lokalen worden dagelijks onderhouden volgens een door het Comité van Ziekenhuishygiëne gevalideerde procedure.

3.5. Vereisten voor de instrumentennetten

De netten worden gebruikt om de MH veilig en ergonomisch te vervoeren, vanaf de reiniging tot het gebruik. Afhankelijk van het type verpakking voor sterilisatie, worden 2 modellen gebruikt:

- **voor verpakking met vellen:** geperforeerde of fijnmazige vlakbodem en wand;
- **voor de containers:** net met verhoogde geperforeerde vlakbodem en wand.

De netten mogen in geen geval het reinigings- en sterilisatieproces belemmeren. Het staande of hangende net mag geen uitstekende of scherpe randen of pootjes hebben.

Materiaal

De netten moeten bestaan uit roestvrij staal (RVS). De netten bestaan niet uit kunststof, omwille van de beperkte levensduur en gezien de gevoeligheid voor reinigingsproducten en hoge temperaturen (degradatie en fragiliteit van kunststof).

Afmetingen en gewicht

Het vlakbodemnet heeft een DIN of ISO maatvoering of een afgeleide daarvan. Om ergonomische redenen is het aanbevolen om een maximaal gewicht van 8,5 kg voor het net met inhoud toe te laten.

Belading

Per net mag slechts 1 laag instrumenten / implantaten liggen.

In bepaalde gevallen is het mogelijk om één of twee inhangnetten boven elkaar te plaatsen op voorwaarde dat ze verplaatst kunnen worden met een enkele beweging. De totale hoogte van de netten mag de mechanische werking van de wasarmen niet belemmeren.

De MH moeten zo in de netten geplaatst worden dat ze bereikbaar zijn voor water en chemische producten en dat spoelschaduwten vermeden worden. De machine mag niet overladen worden.

Fixatie

MH worden enkel gefixeerd indien nodig (overzicht over het geheel, klein, fragiel, scherp, enz.).

De fixaties voor MH moeten zo ontworpen zijn dat de reiniging en desinfectie niet in het gedrang komen. Er moet een minimaal contact zijn tussen het MH en het fixatiemateriaal.

Voorbeelden van mogelijke fixaties:

- fixatiepunten;
- radiale fixatie of een vergelijkbaar systeem;
- scheiding met metalen banden.

De fixatie met een siliconen mat mag het reinigings-en desinfectieproces niet beïnvloeden.

Extra aandacht moet besteed worden aan MH en IMH uit titanium omwille van corrosie door galvanisatie bij contact met INOX roestvrij staal.

4. Procesbeheersing

4.1. Inleiding

In de onderstaande paragraaf gelden volgende definities:

- klant: dienst die geniet van de activiteit van de CSA (operatiekwartier, zorgenheid, enz.);
- proces: elke activiteit die inkomende elementen omzet tot uitgaande elementen (product). De uitgaande elementen van een proces vormen vaak de inkomende elementen van een volgend proces.

Omdat de controle van het eindproduct niet mogelijk is, is het noodzakelijk de sterilisatieprocessen vóór hun toepassing te valideren. De gevalideerde processen dienen routinematig te worden gecontroleerd en de uitrusting dient op aangepaste manier te worden onderhouden. Het continu evalueren van de processen en een consequente uitvoering ervan zijn noodzakelijk om de kwaliteit van het eindproduct te verzekeren.

Een effectieve beheersing van de bioburden is essentieel en kan enkel worden bekomen door reinigings- en desinfectiemethoden die vooraf gevalideerd zijn. Dit gebeurt tevens door het beheersen van de omgevingsfactoren (lokale, omgevingslucht, personeel, enz.). Deze zijn niet alleen van belang bij de voorbereiding van de MH maar ook bij de bewaring van zowel de eindproducten als de verbruiksgoederen, in het bijzonder het verpakkingsmateriaal.

4.2. Validatie

De validatie bestaat uit het verifiëren, registreren en interpreteren van de testresultaten om te garanderen dat het proces binnen de vooraf afgebakende grenzen verloopt en dat er een product conform de eisen wordt afgeleverd (gedesinfecteerd, steriel, enz.).

Samengevat bestaat deze validatie van apparatuur in CSA uit: de installatie- kwalificatie (IQ), operationele kwalificatie (OQ) en performantiekwalificatie (PQ). De fabrikant moet voor elke kwalificatie een testprotocol hebben opgesteld overeenkomstig de bestaande normen. Doorgaans worden de volgende elementen teruggevonden voor de verschillende stappen:

- IQ : goed aangesloten volgens de specificaties van de fabrikant;
- OQ : functioneert correct;
- PQ : te behalen kwaliteitsniveau wordt bereikt.

De PQ wordt door een externe partner uitgevoerd; de IQ en de OQ kunnen door de producent/leverancier worden uitgevoerd.

Deze drie kwalificaties worden uitgevoerd vooraleer het toestel in gebruik wordt genomen. Vervolgens moeten routinetesten worden uitgevoerd, om een constante kwaliteit te garanderen. De gekozen routinetesten moeten dezelfde zijn als gebruikt tijdens de PQ. De aard en de frequentie van deze testen moeten in een procedure worden vastgelegd, die volgens de geldende normen gevalideerd en gemotiveerd werd. Onder de routinetesten vallen de jaarlijkse rekwalificatie en de periodieke testen.

De apparatuur moet bovendien worden onderhouden overeenkomstig een preventief onderhoudsplan zoals bepaald door de fabrikant.

4.3. Kwaliteitsmanagementsysteem

4.3.1. Inleiding

Idealiter is de CSA volgens de norm EN ISO 13485 gecertificeerd. De CSA is minstens opgenomen in het kwaliteitsbeleid en het kwaliteitszorgproces van de ziekenhuisinstelling. De ziekenhuisapotheker is, in het kader van zijn functies, verantwoordelijk voor het opzetten en in stand houden van een kwaliteitssysteem specifiek voor de CSA. De directie moet een lid van het CSA kader benoemen die zal instaan voor het invoeren van het kwaliteitszorgproces, verslag zal uitbrengen naar de directie over het kwaliteitsmanagementsysteem en ervoor zal zorgen dat er rekening wordt gehouden met de regelgevingsvereisten en de eisen van de klanten.

Hieronder wordt een beknopt overzicht gegeven van de verschillende elementen waaruit het kwaliteitsmanagementsysteem bestaat, zoals beschreven in de norm EN ISO 13485 voor MH.

4.3.2. Algemeen

Een kwaliteitssysteem bestaat uit het invoeren, documenteren en registreren van de gegevens en het zodanig uitvoeren van een proces dat er gegarandeerd een product ontworpen en vervaardigd wordt volgens een bepaald eiseniveau. Het documentatiesysteem moet alle productie-elementen omvatten en moet worden opgevolgd (goedkeuring, revisie, versie, enz.).

Alle hieronder vermelde elementen moeten gedocumenteerd worden. Alle registraties moeten bewaard worden (minimum 10 jaar) om het bewijs te leveren van conformiteit met de eisen en van de doeltreffende werking van het kwaliteitsmanagementsysteem.

Het documentatiesysteem biedt een overzicht van de structuur van alle gebruikte documentatie, definieert het toepassingsgebied, verwijst naar de procedures en beschrijft de verbanden tussen de processen van het kwaliteitsmanagementsysteem.

4.3.3. Verantwoordelijkheid

De directie verbindt zich ertoe om de ontwikkeling van het kwaliteitsmanagementsysteem in de instelling te ondersteunen. De directie stelt een kwaliteitsbeleid op, maakt middelen vrij, bepaalt de te behalen kwaliteitsdoelstellingen conform de huidige wetgeving, duidt verantwoordelijken aan die haar vertegenwoordigen binnen de diensten en ziet toe op een goede communicatie.

De directiebeoordeling wordt jaarlijks uitgevoerd. Hierdoor kan de directie het kwaliteitszorgproces evalueren door verschillende elementen van het kwaliteitsmanagementsysteem te raadplegen (auditverslag, klanttevredenheid, verklaring van ongewenste voorvallen, enz.).

4.3.4. Middelenbeheer

De CSA moet over de nodige personeelsgerelateerde en infrastructurele middelen (lokalen, apparatuur, logistiek, verbruiksgoederen, werkomgeving) beschikken om het kwaliteitsmanagement uit te voeren en te voldoen aan de regelgevingsvereisten en de eisen van de klant. Steeds met het verkrijgen van een conform, kwaliteitsvol product als doel.

4.3.5. Procesbeheer

De kwaliteitsdoelstellingen en producteisen moeten het voorwerp uitmaken van gedocumenteerde processen en registraties die bewijzen dat het MH hieraan beantwoordt.

Er wordt een goede communicatie opgezet met de klant en zijn eisen betreffende het MH worden vastgelegd.

Naar analogie met de norm EN ISO 13485 die de stappen van ontwerp en aankoop van het MH omschrijft, moet de aanpak van MH in de CSA in gedocumenteerde en gevalideerde procedures worden opgenomen (type MH, demontering, reinigingsmethode, sterilisatiemethode, regelgeving, verbruiksgoederen).

Het productieproces moet in een gesloten systeem verlopen. De cruciale stappen van dit proces moeten gecontroleerd en gevalideerd worden met behulp van meetinstrumenten. Het kan gaan over validatie van de apparatuur, processen, infrastructuren of de opleiding van het personeel. De meetinstrumenten worden geïdentificeerd, gedocumenteerd en zo nodig gekalibreerd.

Alle registraties in verband met de productie moeten in een traceerbaarheidssysteem worden opgenomen. De informatie over de toestand van het MH, de behandeling, verwerking en levering moet geïdentificeerd worden in het traceerbaarheidssysteem.

4.3.6. Maatregelen, analyse en verbetering

De CSA zet controlesystemen op om te garanderen dat het MH van constante kwaliteit blijft in de tijd door regelmatige interne audits en procescontroles. De conformiteit betreffende de eisen gesteld aan de MH wordt beoordeeld volgens de beschreven procedures. De niet-conforme MH moeten worden gedetecteerd en indien nodig worden verwijderd.

De controlegegevens worden gedocumenteerd en geanalyseerd om de processen te verbeteren door corrigerende en preventieve acties.

De CSA ziet erop toe dat er aan de eisen van de klant wordt voldaan door regelmatig de klanttevredenheid te checken.

4.4. Risicoanalyse

De doelstellingen van een risicoanalyse zijn, naast het identificeren van de oorzaken en effecten van een mogelijk falen van een proces of productiemiddel, ook het identificeren van de acties die dat mogelijk falen kunnen uitsluiten (of minstens de impact en/of de frequentie ervan kunnen beperken).

Deze risicoanalyse bestaat uit het bedenken van storingen of tekortkomingen die tot fouten of afwijkingen kunnen leiden nog voordat ze zich voordoen. Het is dus voornamelijk een voorspellende methode.

Het ontwikkelingsproces van de risicoanalyse moet gedocumenteerd worden.

In het geval van sterilisatie worden de basisbehoeften bepaald (bv.: water, elektriciteit, netwerk, enz.). Elk van deze behoeften wordt in het kader van het algemeen functioneren van het sterilisatieproces vervolgens geanalyseerd om de grootste risico's te identificeren. Voorstellen tot verbeteringen worden geformuleerd en opgenomen in de procedures. Daarna wordt er ook een risicoanalyse van de specifieke processen uitgevoerd (bv. risico op een niet-steriel MH na een onopgemerkte storing van de wasmachine).

Eén van de methoden voor de evaluatie van mogelijke storingen is de FMECA-methode (**f**ailure **m**ode, **e**ffects and **c**riticality **a**nalysis).

Hoofdstuk II. Reiniging en desinfectie

1. Inleiding

Reiniging en desinfectie van herbruikbare MH zijn zeer belangrijke stappen voorafgaand aan het sterilisatieproces. Ze zorgen er ook voor dat het MH veilig kan worden behandeld door het personeel in de daarop volgende zones.

Een MH dat bij een patiënt werd gebruikt moet altijd als potentieel gecontamineerd worden beschouwd en behandeld. De aard van de potentiële contaminatie en de soms hoge bevuilingsgraad maken het noodzakelijk de manuele handelingen voorafgaand zoveel mogelijk te beperken. Een correct onderhouden machinepark van de reinigings- en desinfectiezones en gevalideerde processen (EN ISO 15883) verzekeren bij conforme belading een goed reinigingsresultaat en desinfectie.

De machinale reiniging geldt als de standaard reinigingsmethode wegens reproduceerbaar, verifieerbaar en documenteerbaar. De manuele reiniging en desinfectie zijn voorbehouden voor uitzonderingen.

Elke handeling tijdens het reinigen en desinfecteren van gebruikte MH vereist aangepaste beschermingsmaatregelen voor de medewerker.

2. Beheer van bevuild MH

In het operatiekwartier zorgt men ervoor dat een instrumentenset met MH bij vertrek volledig is, gesorteerd is, ontdaan is van scherpe voorwerpen, geen afval of eenmalig te gebruiken MH bevat, enz.

Het gebruikte MH wordt droog en zo snel mogelijk in een gescheiden circuit, of als dit niet mogelijk is in een gesloten systeem, naar de CSA vervoerd. Corrosieve stoffen moeten zo snel mogelijk worden verwijderd.

Reiniging en desinfectie worden uitgevoerd in de CSA.

Het MH wordt niet in ontsmettingsvloeistof bewaard bij vervoer naar de CSA.

3. Methoden van reiniging en desinfectie

3.1. Voorbehandeling

Het MH zal, indien vereist, worden geopend of gedemonteerd om een maximaal contact met de detergenten en ontsmettingsmiddelen te waarborgen.

Het ultrasontoestel wordt gebruikt voor het losmaken van verontreiniging op moeilijk bereikbare plaatsen voor waterstralen en borstels. Ook voor mechanisch kwetsbare instrumenten (microchirurgie, tandheelkundige instrumenten) worden ultrasoonbehandelingen toegepast. Het MH moet compatibel zijn met een ultrasoonbehandeling (conform de voorschriften van de fabrikant).

Voor een optimale ultrasone werking moeten de volgende punten in acht worden genomen:

- Het ultrasoonbad moet volgens de aanwijzingen van de fabrikant worden gevuld.
- Aan het water moet een geschikt reinigings- en/of desinfectiemiddel (conform de Europese verordening 2017/745) worden toegevoegd.
- De concentratie, de temperatuur en de tijd van de ultrasoonbehandeling moeten volgens de aanwijzingen van de fabrikant op elkaar zijn afgestemd.
- Het bad wordt met warm water (40°C en 45°C) gevuld. De waterkwaliteit (minimum verzacht water) is van groot belang voor de kwaliteit van de behandeling en de levensduur van de MH. Temperaturen boven 50 °C kunnen bloedincrustaties door eiwitdenaturatie tot gevolg hebben. Het vervangen van het water in het ultrasoonbad dient tijdig te gebeuren om de werking niet te beïnvloeden, met een minimum van 1x per dag.

De frequentie varieert tussen 35 en 80 kHz in functie van het te reinigen en ultrasonerende MH. Bij een lage frequentie zijn de cavitaties groter en het effect krachtiger. Omgekeerd verkleint een hogere frequentie de afmeting van de cavitaties en dus het risico op degradatie van fragiele MH.

De behandelingsduur met ultrasoongolven varieert tussen 3 en 5 minuten afhankelijk van de kracht van de elektroden, het aantal elektroden en de frequentie van de golven. Hoe hoger de frequentie, hoe langer de duur.

De goede werking van het toestel moet minstens 1x per week worden getest met de op de markt beschikbare Process Challenge Devices (PCD).

3.2. Machinaal reinigen en desinfecteren

In een gestandaardiseerd reinigings- en desinfectieproces heeft de machinale behandeling de voorkeur. Een goede reiniging en desinfectie is van groot belang, zowel voor de levensduur van de MH als voor een succesvol sterilisatieproces. Op grond van de internationale norm (EN ISO 15883) en nationale richtlijnen mogen uitsluitend gevalideerde machinale reinigings- en desinfectieprocessen worden gebruikt. De algemene eisen met betrekking tot de reinigings- en desinfectie-apparaten worden beschreven in deel 1 van de EN ISO 15883.

De kwaliteit van het reinigingsproces en van de desinfectie wordt bepaald door de volgende parameters: mechanisch effect van het reinigen, gebruik van aangepaste detergenten, temperatuur- en inwerkingstijd en waterkwaliteit.

Voor het reinigingsproces in combinatie met thermische desinfectie worden volgende detergenten gebruikt:

- Alkalische detergent;
- Enzymatische detergent.

Optionele producten te gebruiken na de reiniging:

- Neutralisator;
- Droogmiddel (let op sommige kunststoffen kunnen beschadigd geraken door deze middelen).

Deze moeten CE-gemarkeerd zijn en geclassificeerd als MH conform de Europese Verordening 2017/745.

Om een correct reinigingsresultaat te bekomen dient de belading van het reinigings- en desinfectietoestel zodanig te gebeuren dat elk instrument alle procesparameters maximaal ondergaat. Dit kan d.m.v. daartoe ontwikkelde wasprogramma's, de nodige aansluitingen of specifieke laadwagen.

Reiniging- en desinfectiecyclus

Een volledige cyclus omvat ten minste de volgende fases: voorspoelen, reinigen, naspoelen, desinfecteren en drogen.

De thermische desinfectie gebeurt met reversed osmose water.

Zoals in het F_0 -concept, gebruikt om de sterilisatiewaarde te bepalen, werd in de norm EN 15883 voor de thermische desinfectie het A_0 -concept opgenomen. "A" wordt gedefinieerd als de overeenstemmende tijd in seconden bij een temperatuur van 80°C om een bepaald desinfecterend effect te bereiken. Als de temperatuur 80°C bedraagt en de Z-waarde gelijk is aan 10 wordt de term "A₀" gebruikt.

$$A_0 = 10^{\frac{(T-80)}{Z}} * \Delta t$$

Z = 10°C (thermische vernietigingsfactor)
T = vastgestelde temperatuur
Δ t = tijdsduur ontsmetting (seconden)

Tabel 1 geeft een aantal temperaturen met de overeenstemmende tijden die kunnen gebruikt worden om een betrouwbare thermische desinfectie te bekomen.

Tabel 1. Richtwaarden voor temperatuur en inwerkingstijd voor thermische desinfectie

Temperatuur In C°	A ₀ = 600		A ₀ = 3.000	
	Tijd in seconden	Tijd in minuten	Tijd in seconden	Tijd in minuten
80	600	10	3.000	50
90	60	1	300	5
93	30	0,50	150	2,5

Een A₀-waarde van minimum 600 is vereist voor een MH dat na desinfectie een sterilisatie zal ondergaan.

Een A_0 -waarde van minimum 3.000 is vereist voor een MH dat na desinfectie geen sterilisatie zal ondergaan.

Een cyclus bestaande uit reinigen en chemische desinfectie is voorbehouden voor de machinale behandeling van warmtegevoelige MH (bv. Dopplersonde, soepele uteruscoop, enz.). De sequentie van cyclusfasen is dezelfde als voor de reinigingscyclus met thermische desinfectie.

De desinfectiefase wordt uitgevoerd door het mengen van gedemineraliseerd of osmosewater met een gevalideerd desinfectiemiddel (conform de Europese richtlijn) voor machinaal gebruik.

De graad van de desinfectie hangt af van het spectrum van het product, de temperatuur, de concentratie en de contacttijd. Het spoelen gebeurt met osmosewater.

3.3. Manueel reinigen en desinfecteren

Aangezien manueel reinigen en desinfecteren niet reproduceerbaar, verifieerbaar, of documenteerbaar is, is dit voorbehouden voor uitzonderlijke gevallen. Manueel reinigen mag enkel worden toegepast op MH die niet machinaal kunnen worden gereinigd.

Voor MH die niet machinaal kunnen worden gereinigd dient de leverancier een gevalideerde reinigings- en desinfectieprocedure beschikbaar te stellen. De verantwoordelijke ziekenhuisapotheker oordeelt of het MH kan worden gereprocessed binnen de CSA.

Het manueel gereinigde MH dient achteraf nog een chemische desinfectie te ondergaan. Het is belangrijk dat vooraf bepaalde en gevalideerde contacttijden gerespecteerd worden. Het chemische desinfectiemiddel moet aan de Europese normen voldoen (ISO, CEN) en de doeltreffendheid moet zijn aangetoond ten opzichte van ziekteverwekkers die mogelijk in ziekenhuizen worden aangetroffen. Het gebruikte product moet compatibel zijn met het MH volgens de aanbevelingen van de fabrikant.

Na de chemische desinfectie, wordt het MH gespoeld en gedroogd. Voor de droging maakt men bij voorkeur gebruik van een daartoe ontwikkelde droogkast. Alternatieven zijn medische perslucht of pluisvrije wegwerpdoeken.

Alle hulpmiddelen voor reiniging, zoals doeken, borstels, e.d., zijn bij voorkeur voor éénmalig gebruik, zoniet moeten deze minstens dagelijks gereinigd en gedesinfecteerd worden.

3.4. Validatie

Een validatieplan is nodig voor alle geautomatiseerde reinigings- en desinfectieprocessen. Daarbij moeten de eisen uit de norm EN ISO 15883 worden nageleefd met IQ, OQ, PQ en routinetesten. Deze verplichte periodieke controles bieden een garantie op de kwaliteit en de conformiteit (zie Tabel 2).

Tabel 2. Uitvoering en periodiciteit van de testen in het kader van de validatie van de reiniging en desinfectie

VALIDATIEPLAN

Bij installatie			
Onderwerp	Beschrijving	Frequentie	Uitvoerder
IQ	Bepaalt of de machine operationeel is	1	Fabrikant

OQ	Bepaalt of de machine correct functioneert	1	Fabrikant
PQ	Bepaalt of de machine de performantiedoelstellingen haalt	1	Gebruiker/ gekwalificeerde maatschappij externe
In routine			
Onderwerp	Beschrijving	Frequentie	Uitvoerder
Water-kwaliteit	Analyse van het laatste spoelwater	1 tot 4x/jaar	Gebruiker/ gekwalificeerd extern bedrijf
Product-dosering	Dosering van alle detergents en desinfectia	1 tot 4x/jaar	Gebruiker/ gekwalificeerde externe maatschappij
Doeltreffende reiniging	Beoordeling van het reinigingsresultaat met behulp van bevuilingstesten	1 tot 4x/jaar	Gebruiker/ gekwalificeerde externe maatschappij
Thermometrie	Beoordeling van de thermische desinfectie	1 tot 4x/jaar	Gebruiker/ gekwalificeerd extern bedrijf
Deuren	Het openen van de deur tijdens een cyclus is onmogelijk	1 tot 4x/jaar	Gebruiker/ gekwalificeerd extern bedrijf

De frequentie van de routinetesten is afhankelijk van de betrouwbaarheid van de installatie en de analyse van het risico.

Bij een periodieke controle van de reinigingsresultaten kunnen allerhande hulpmiddelen worden gebruikt zoals een swabtest, een bevuilingstest of microbiologische controle. Al deze middelen geven vlug en op een eenvoudige manier weer of de gewenste kwaliteit behouden blijft.

Naast dit validatieplan zijn permanente controles van de resultaten onontbeerlijk. Een visuele controle onmiddellijk na het reinigen- en desinfecteren maakt het mogelijk om na te gaan of het MH droog, rein en vrij van chemicaliën is

De procesparameters van elke machinale reinigings- en desinfectiecyclus worden geregistreerd en automatisch gecontroleerd.

De dagelijkse controle van de machines (filters, wasarmen) garandeert de goede werking ervan; deze controles worden in procedures beschreven.

Hoofdstuk III. Conditionering

1. Controle en onderhoud van MH

Elk MH wordt gecontroleerd voordat het wordt verpakt. In elk geval moeten de aanbevelingen van de fabrikant van MH strikt worden nageleefd.

1. De MH moeten visueel rein zijn.

Mogelijke hulpmiddelen zijn o.a. een lamp met een vergrootlens, een vergrotende camera, een microscoop, enz. Bij twijfel omtrent de reinheid van het MH, dient dit opnieuw te worden gereinigd.

2. De MH moeten onderhouden worden.

De MH met scharnieren moeten indien nodig worden gesmeerd, bij vaste optica worden de distale en proximale lenzen gereinigd met een zacht doekje gedrenkt in alcohol.

De onderhoudsproducten bestemd voor MH moeten beantwoorden aan de volgende eisen, ze moeten:

- biocompatibel zijn overeenkomstig de van kracht zijnde Europese Farmacopee;
- geschikt zijn voor sterilisatie met de gekozen sterilisatiemethode en doorlatend zijn voor het steriliserend agens;
- conform de voorschriften van de fabrikant van MH zijn.

NB. MH mogen niet met siliconenoliehoudende onderhoudsmiddelen worden behandeld. De MH kunnen hierdoor stroever functioneren en de werking van de stoomsterilisatie kan ongunstig worden beïnvloed.

De onderhoudsmaatregelen worden uitgevoerd voor de functionele controle. De wrijving van metaal op metaal wordt zo vermeden en bijgevolg de corrosie door contact. De goede werking van MH wordt aldus gevrijwaard.

3. De integriteit van MH wordt gecontroleerd.

Dit omvat:

- De intactheid van de coating van de instrumenten
- De stroefheid van het scharnierende deel
- De controle op de aanwezigheid van corrosie, klauwen, fissuren, enz.

4. De functionaliteit van MH moet gecontroleerd worden.

De controle omvat onder andere:

- het snijdend vermogen van scharen;
- het grijp- en vasthoudend vermogen van naaldvoerders, pincetten, klemmen, enz.;
- de integriteit van de optieken;
- de werking van de kabels.

De demonteerbare MH moeten voor de functiecontrole opnieuw gemonteerd worden.

2. Vervanging van MH

Alle niet-conforme herbruikbare instrumenten (bijvoorbeeld: afwezigheid van CE-markering) of instrumenten waarvan de kwaliteit niet meer gegarandeerd is moeten worden hersteld, verwijderd of vervangen. Nieuwe MH of MH na reparatie moeten minstens een volledige reinigings- en desinfectiecyclus ondergaan.

3. Samenstelling van de sets

Bij de samenstelling van sets kunnen enkele regels in acht worden genomen:

- operatieverloop;
- eisen van de gebruikers;
- gelijksoortige MH worden samen geplaatst;
- zware MH worden onder de lichtere of fragielere geplaatst;
- scherpe en fragiele MH worden beschermd;

- het gehele MH (bv. lumina) moet toegankelijk zijn voor het steriliserend agens.

Slechts zoveel MH als nodig voor één behandeling of verzorging mogen in dezelfde gebruiksverpakking aanwezig zijn.

Om ergonomische redenen is het aanbevolen om een maximaal gewicht van 8,5 kg voor het net met inhoud toe te laten.

4. Verpakking

Het MH moet zo verpakt worden dat de steriliteit gewaarborgd is tot op het moment van het gebruik en een aseptische presentatie toelaat.

De verpakking vormt het onderwerp van een validatie, vanaf de uitvoering van de verpakking tot aan het gebruik.

De keuze van het verpakkingsmateriaal en de wijze van verpakken zijn steeds afhankelijk van de toe te passen sterilisatiemethode, de aard van de te steriliseren MH en de omstandigheden waaronder deze worden vervoerd, opgeslagen en gebruikt.

4.1. Algemeen

4.1.1. Normen

De verpakking moet voldoen aan de EN ISO normen: EN 868-1 tot 8 en 11607-1 en -2.

De ISO-norm 11607 beschrijft de eisen van het materiaal, de verpakkingssystemen, met inbegrip van de kwalificatie van het ontwerp van het verpakkingssysteem en de beoordeling van het ontwerp. Het tweede deel behandelt de validatie van het verpakkingproces. Het verpakkingssysteem volgens de definitie in norm 11607 bestaat uit een systeem van een steriele barrière en een beschermende verpakking. De beschermende verpakking wordt aangepast aan de opslag- en transportvoorwaarden. Het verpakkingssysteem moet de aseptische presentatie van steriele MH mogelijk maken. De organisatie voor normalisering heeft een richtinggevend document gepubliceerd (ISO TS 16775) dat de toepassing van de ISO 11607 toelicht.

De normen 868-1 tot 8 beschrijven de vereisten betreffende de verpakkingsmaterialen en -systemen.

4.1.2. Toepassing

De keuze van het steriel verpakkingssysteem vormt het onderwerp van een validatie. De beoordelingscriteria voor de keuze en de implementatie moeten gedocumenteerd worden.

De verpakking moet doorlaatbaar zijn voor lucht en het steriliserend agens. De verpakking moet het gekozen sterilisatieproces kunnen ondergaan zonder dat de eigenschappen van de verpakking essentieel gewijzigd worden.

De fabrikant van de verpakking moet een vervaldatum verstrekken, waarna de verpakking niet meer mag gebruikt worden. Bovendien moet een vervaldatum aangebracht worden bij de sterilisatie van het

verpakkingssysteem (overeenkomstig het productielot). Deze laatste datum mag de vervaldatum van de verpakking niet overschrijden.

Het verpakkingssysteem moet voorzien zijn van passage-indicatoren waardoor de gebruiker kan nagaan of het materiaal een sterilisatie-proces heeft ondergaan. Deze passage-indicatoren zijn geen garantie van de steriliteit van de MH.

Er wordt niets toegevoegd aan de buitenkant van de verpakking dat de werking van het steriliserend agens belemmert en de steriliteit in het gedrang brengt (correcte afmeting en plaatsing van het etiket, niets op de verpakking schrijven, kleven, enz.).

Geen enkele contaminant (papier, inkt, kompres, enz.) mag samen met MH in dezelfde set geplaatst worden. Een fysico-chemische indicator is geen contaminant.

De integriteit van het verpakkingssysteem moet gegarandeerd blijven vanaf de sterilisatie tot aan het gebruik van het MH. Een hervalidatie van het verpakkingssysteem en van het sterilisatieproces is nodig bij wijziging van verpakking of de verpakkingmethode indien deze de initiële validatie beïnvloedt.

4.2. Verpakkingmaterialen en – methoden

4.2.1. Algemeen

Het verpakkingssysteem bestaat uit een steriel barrièresysteem en een beschermingsverpakking. Deze moeten verschillend zijn. Het steriele barrièresysteem voorkomt de penetratie van micro-organismen in de gespecificeerde condities. Deze laat de aseptische opening toe. De beschermende verpakking is bedoeld om beschadiging van het steriele barrièresysteem en zijn inhoud te voorkomen vanaf zijn samenstelling tot het moment van gebruik.

Wanneer het transport het verpakkingssysteem compromitteert dringt een extra transportverpakking zich op.

Het verpakkingssysteem is aangepast aan het MH, aan de sterilisatiemethode, aan de opslagomstandigheden (afmeting van de rekken, ISO-classificatie van het opslaglokaal ...) aan de transportomstandigheden (open karren, gesloten karren, afstand tussen de sterilisatie en opslagplaats, enz.) en aan de bescherming van het personeel. Een bijzondere aandacht gaat uit naar het gewicht en de vorm van de steriele set.

4.2.2. Verpakking met behulp van vellen

De vellen kunnen uit papier of nonwoven bestaan en beantwoorden aan de vereisten van microbiologische barrières. De vellen zijn voorzien van een lotnummer.

Plooitechnieken

De gevalideerde plooitechnieken zijn opgenomen in aanbeveling ISO TS 16775. De uiteinden van het vel moeten elkaar goed overlappen. Het vel mag echter niet te groot zijn om een te groot aantal plooiën te vermijden, die de penetratie van het steriliserend agens en het drogen zouden kunnen vertragen en het aseptisch aanbieden van het voorwerp belemmeren. De meest gebruikte plooitechnieken zijn envelopmethode, pakketmethode (Chinese plooi of parallelmethode) of rolmethode (pasteur).

De verpakking moet gesloten worden met een zelfklevende tape en moet voorzien zijn van een passage-indicator (conform EN 867-1 klasse A). De tape moet van een zodanige kwaliteit zijn en goed aangebracht worden zodat de verpakking zowel tijdens als na het sterilisatieproces gesloten blijft.

4.2.3. Verpakking met behulp van zakken

De zakken of rollen kunnen vervaardigd zijn uit een combinatie van papier-laminaat of polypropyleen-laminaat of andere polymeren die compatibel zijn met de sterilisatiemethode. Deze zijn voorzien van een lotnummer. Bij voorkeur worden laminaatzakken gebruikt. Dergelijke zakken worden ook peel off-zakken genoemd. Deze maken de inhoud zichtbaar en laten toe het verpakte materiaal aseptisch aan te bieden.

De afmetingen van de zakken moeten aangepast zijn aan de grootte en vorm van de MH. De inhoud mag niet meer dan 75 % van de poreuze oppervlakte bedragen. Bij gebruik van een dubbele verpakking moeten de afmetingen van de zakken zo gekozen worden dat de binnenzak in de buitenzak vrij kan bewegen om een goede penetratie van het steriliserend agens tussen de lagen te waarborgen en het eventueel aan elkaar kleven van de lagen te vermijden. Het plooiën van de binnenste verpakking moet vermeden worden.

De zak wordt gesloten door middel van een gevalideerd lastoestel, dat dagelijks moet worden getest met een geschikte test (EN 11607). Elke lasnaad moet worden gecontroleerd alvorens te steriliseren.

4.2.4. Containers

Containers moeten voldoen aan en gevalideerd zijn volgens de normen: EN 868-8, EN 16775, EN ISO 11607-1 en -2.

De containers moeten na elk gebruik gereinigd, gedesinfecteerd en gecontroleerd worden op integriteit. De container maakt deel uit van een onderhoudsplan volgens de specificaties van de fabrikant.

Overeenkomstig de algemene vereisten mag de container niet kunnen worden geopend zonder dat dit zichtbaar is voor de gebruiker. Er wordt een aangepast verzegelingssysteem gebruikt.

4.2.5. Textiel

Woven textiel is niet toegelaten voor het opzetten van een steriele verpakkingssysteem

5. Etikettering

Om een optimale traceerbaarheid te garanderen, bevat het etiket de volgende elementen:

- de productiedatum;
- de naam van de instelling;
- de sterilisatiewijze;
- de vermelding "steriel indien verpakking niet beschadigd is";
- het lotnummer;
- het unieke identificatienummer van de set, dat toelaat de samenstelling van de set terug te vinden;
- de vervaldatum;

- de naam van de klant, de naam van de set;
- de opslagplaats;
- de barcode, data matrix, enz.

Hoofdstuk IV. Sterilisatieprocessen

De sterilisatie van MH gebeurt volgens verschillende processen afhankelijk van de thermische resistentie van het te steriliseren MH. Men onderscheidt hoge temperatuur sterilisatie en lage temperatuur sterilisatie.

Verskillende sterilisatiemethodes zijn erkend:

- sterilisatie door fysische vernietigingsprocessen (verhitting of straling);
- sterilisatie door chemische processen (gas);
- sterilisatie door verwijderingsprocessen (filtratie).

Hete lucht sterilisatie en formaldehyde/stoomsterilisatie worden niet langer aanbevolen.

In de huidige situatie, worden alleen de hierna vermelde sterilisatieprocessen toegepast voor de sterilisatie van MH in ziekenhuizen:

- sterilisatie met verzadigde stoom;
- sterilisatie met waterstofperoxide (H₂O₂);
- sterilisatie met ethyleenoxide (EO). Deze methode kan enkel worden toegestaan wanneer wordt voldaan aan de milieu-reglementeringen, NBN EN1422, en de EO concentratie binnen de limieten blijft (ontploffingsgevaar). Gezien de beperkingen en de risico's verbonden aan deze sterilisatiemethode worden ze niet aanbevolen in ziekenhuizen.

Alle alternatieve sterilisatieprocessen moeten aan de eisen uit de algemene ISO-norm 14937 voldoen, waarvan de belangrijke aspecten onder punt 3 worden vermeld.

1. Sterilisatie met gefractioneerd vacuüm en verzadigde stoom

1.1. Inleiding

De sterilisatie door middel van vochtige hitte met verzadigde stoom onder druk is aanbevolen omdat dit proces het meest betrouwbaar, gemakkelijkst te valideren en te controleren is. Het is bijgevolg de eerste keuze voor MH die bestand zijn tegen vacuüm, vocht, hoge temperaturen en hoge druk.

1.2. Principe

Het MH wordt bij een bepaalde temperatuur en gedurende een bepaalde inwerkingstijd aan verzadigde stoom onder druk blootgesteld. De verdelging van micro-organismen gebeurt door condensatie van de verzadigde stoom. Stoomsterilisatie berust op een thermodynamisch evenwicht tussen druk en temperatuur dat gedurende de verschillende fasen van het sterilisatieproces dient aangehouden te worden en dat slechts bereikt wordt als de stoom verzadigd is (zie tabel 3).

Tabel 3. Tabel van Regnault

Werkelijke druk	Absolute druk	Temperatuur	Werkelijke druk	Absolute druk	Temperatuur
Bar	Bar	°C	Bar	Bar	°C

1,00	2,013	120,42	2,00	3,013	133,69
1,05	2,063	121,21	2,05	3,063	134,25
1,10	2,113	121,96	2,10	3,113	134,82
1,15	2,163	122,73	2,15	3,163	135,36
1,20	2,213	123,46	2,20	3,213	135,58
1,25	2,263	124,18	2,25	3,263	136,43
1,30	2,313	124,90	2,30	3,313	136,98

NB: 1 bar stemt overeen met 10^5 Pascal, of 100 kPa.

Absolute druk = Werkelijke druk + luchtdruk

1.3. Procesverloop

1.3.1. Verpakkingsmethode

Het verpakkingssysteem moet doorlaatbaar zijn voor lucht en voor stoom (Norm EN ISO 11607).

1.3.2. Laden van de sterilisator

Het beladen is een essentiële fase in de sterilisatiecyclus. Het steriliserend medium moet alle te steriliseren oppervlakken kunnen bereiken. Bij het beladen dienen de voorschriften te worden nageleefd, welke door de fabrikant van de sterilisator verstrekt zijn. De beladingsprocedure maakt deel uit van de validatie van de sterilisatiecyclus.

Om een slechte penetratie van de stoom in de lading, een onvoldoende calorietransmissie of een weinig controleerbare stoomcondensatie op het MH te vermijden, mag de limiet van 8,5 kg niet worden overschreden.

Omwille van condensatiebelasting moeten de zware MH, gelamineerde of in kunststof verpakte MH onderaan worden geplaatst.

Contact met de kamerwanden moet steeds vermeden worden. Er moet voldoende ruimte zijn tussen de verpakkingssystemen (niet stapelen).

De textielpakketten worden gesteriliseerd in een specifieke en gevalideerde sterilisatiecyclus. De droogfase van het textiel duurt immers langer dan de standaardcyclus en omvat meerdere drukwisselingen.

1.3.3. Cyclus verloop

(a) Preconditionering: verwijderen van lucht en voorverwarming

Een adequate luchtverwijdering is essentieel voor een goede sterilisatiecyclus. Indien de lucht niet volledig verwijderd werd, wordt het thermodynamisch evenwicht temperatuur/verzadigde stoomdruk verstoord en kan de steriliteit niet gegarandeerd worden. De lucht wordt uit de kamer verwijderd door opeenvolgende vacua (gefractioneerd vacuüm) telkens gevolgd door injecties van verzadigde stoom. Er moet een vacuüm van ten minste 70 mBar bereikt worden.

Deze preconditionering zorgt ervoor dat de MH opgewarmd worden en de vooraf bepaalde richtwaarden inzake temperatuur en druk in de kamer bereikt worden.

(b) Sterilisatieplateau

Volgens norm EN 285 begint, zodra dit evenwicht bereikt wordt, de eigenlijke sterilisatiefase waarvan de minimale richtwaarden van het sterilisatieplateau respectievelijk worden vastgesteld op:

- 15 minuten bij een temperatuur van 121°C, wat overeenstemt met een absolute verzadigde stoomdruk van 2.063 mbar;
- 3 minuten bij een temperatuur van 134°C, wat overeenstemt met een absolute verzadigde stoomdruk van 3.063 mbar.

(c) Droging

Op het einde van de plateaufase moet het condensaat op het MH verwijderd worden door een combinatie van vacuüm, restwarmte en luchtinlaat (steriele gefilterde lucht).

1.3.4. Ontlading en vrijgave van de lading

De parametrische vrijgave is de conformiteitsverklaring van de sterilisatie van de producten op basis van de meting en de evaluatie van fysische parameters (tijd, druk, temperatuur). De parametrische vrijgave van de ladingen is slechts toegelaten als de sterilisator gevalideerd is.

Bovenop de parametrische vrijgave moeten de permanente controles uitgevoerd worden (zie punt controle 1.5.2.).

De lading kan pas vrijgegeven worden als alle parameters voldaan zijn. Als aan één van deze parameters niet is voldaan, moet de lading opnieuw worden verpakt en gesteriliseerd.

Het uitladen wordt gevolgd door een acclimatisatieperiode (“cooldown”). De MH worden pas gedistribueerd zodra ze de omgevingstemperatuur bereikt hebben.

1.4. Storingen

De oorzaken van non-conformiteit bij stoomcycli zijn:

- de aanwezigheid van lucht en niet-condenseerbare gassen in de lading als gevolg van onvoldoende verwijdering van de lucht of lekkage;
- of slechte stoomkwaliteit;
 - o oververzadigde (natte) stoom (druk > temperatuur);
 - o oververhitte (droge) stoom (druk < temperatuur);
 - o vervuilde stoom (partikels);
- een niet-conforme temperatuur tijdens de plateaufase.

1.5. Controles

1.5.1. Dagelijkse controle

De doeltreffendheid van het vacuüm en de stoompenetratie van verzadigde stoom in de sterilisatielading moet dagelijks gecontroleerd worden door een Bowie & Dick test (cyclus van 3,5 minuten bij een

temperatuur tussen 134 °C en 137°C). Deze test wordt bij het begin van de productie uitgevoerd in een lege opgewarmde sterilisator en na elke technische interventie.

Om deze test uit te voeren, kan men gebruik maken van:

- De gebruiksklare proefpakketten: indicatoren van klasse 2. De Bowie & Dick proefpakketten moeten beantwoorden aan de specificaties zoals beschreven in de normen EN 285, EN 17665 (554), EN 11140-3 en EN 867-4.
- Andere alternatieven (zoals elektronische tests): deze worden enkel gebruikt als de fabrikant een bewijs van performantie met de methoden beschreven in de norm EN 11140-4 kan geven.

Bij een niet conforme Bowie & Dick test, wordt de oorzaak van het falen bepaald. De productie kan pas opstarten na een conforme Bowie & Dick test.

1.5.2. Permanente controle

De permanente controle gebeurt vóór de vrijgave van de lading. Worden gecontroleerd:

- de cyclusparameters d.w.z. temperatuur, druk en tijd;
- het omslaan van de fysico-chemische sterilisatie-indicatoren;
- de droogte van de lading;
- de integriteit van de verpakkingen.

Als één van de resultaten van deze controles niet conform is, worden de producten als niet steriel beschouwd.

1.5.2.1. Controle van de cyclusparameter

Elke sterilisator wordt uitgerust met registratieapparatuur voor temperatuur en druk in functie van de tijd om de parameters van de cyclus te kunnen controleren. Op de grafiek moet gecontroleerd worden: het niveau en het aantal vacua, het sterilisatieplateau (temperatuur, druk, tijd) en de droogfase. Het verloop van de grafiek moet identiek zijn aan deze uitgevoerd tijdens de validatie.

De controle op de steriliserende kwaliteit van de verzadigde stoom berust op de “druk/temperatuur” verhouding van de tabel van Regnault (zie tabel 3). Bij de plateau fase van de sterilisatie moet de stoom een temperatuur hebben die overeenstemt met zijn theoretische stoomdruk.

De bepaalde sterilisatievoorwaarden moeten op een erkende tijd/temperatuur verhouding berusten.

1.5.2.2. Controle door middel van fysico-chemische indicatoren

De indicatoren klasse 1 worden gebruikt voor dit type van controle. Deze passage-indicatoren zijn aangebracht op tapes of op verpakkingsmateriaal en reageren alleen op de “temperatuur” en dit slechts bij benadering; ze geven geen aanwijzing van tijd. De kleurverandering duidt aan dat het MH een sterilisatiecyclus heeft ondergaan. Deze waarborgt niet de doeltreffendheid van het proces en bewijst in geen geval dat alle aanwezige micro-organismen zijn vernietigd.

1.5.2.3. Droogtecontrole

De controle op de droogte gebeurt visueel. Elke vochtige lading is niet conform.

1.5.2.4. Controle van de integriteit van de verpakking

De integriteit van de verpakking is de enige waarborg voor de bewaring in steriele toestand. Een beschadigde verpakking is niet conform.

1.5.3. Wekelijkse controle

De wekelijkse controle bestaat uit een fysieke controle van de vacuümdichtheid. Deze test laat toe om te controleren, nadat een vacuüm bereikt is dat lager of gelijk is aan 70 mbar, of dit vacuüm bij dezelfde drukwaarde behouden blijft.

Een maximale verhoging van 13mbar / 10 minuten is toegelaten. Deze test controleert of er een lek is aan de deurafdichting, of de kamer lekvrij is, enz. (Norm EN 285).

NB : Controle door middel van biologische indicatoren

Volgens de huidige kennis en praktijken is het niet langer aangewezen om de microbiologische testen uit te voeren. De F_0 van een biologische test is gebaseerd op 15 min op 121°C, terwijl die van de gebruikte cyclussen F_0 60 is voor een cyclus van 3 min op 134°C en F_0 360 is voor een cyclus van 18 min op 134°C is.

1.5.4. Validatie

(a) Referentiekader

De stoomsterilisatoren moeten de CE-markering dragen, gepaard gaande met het nummer van het genotificeerd organisme. De volgende normen zijn van toepassing :

- De norm EN 285 (herzien in 2016) bepaalt de vereisten en tests voor grote stoomsterilisatoren.
- De norm EN 13060 bepaalt de vereisten die van toepassing zijn op stoomsterilisatoren waarvan de capaciteit van de sterilisatorkamer lager is dan 60 liter (kleine sterilisatoren).
- De norm EN ISO 17665 (2006) specificeert de eisen voor het ontwikkelen, het valideren en het routinematig controleren van een sterilisatieproces van MH.

Een validatieplan is voor alle stoomsterilisatoren nodig. Daarbij moeten de eisen uit de normen EN ISO 17665 en EN ISO 285 worden nageleefd met IQ, OQ, PQ en routinetesten. Deze verplichte periodieke controles bieden aan de goede praktijken een garantie op de kwaliteit en de conformiteit.

(b) Ingebruikstelling van de sterilisator (IQ)

De IQ van de sterilisator bij de ingebruikstelling wordt uitgevoerd op een lege kamer en biedt zekerheid dat het geleverde toestel geïnstalleerd wordt en functioneert volgens het lastenboek, de specificaties en technische parameters die de fabrikant voorzien heeft. Deze stap wordt door een technicus van de leverancier uitgevoerd.

Het lastenboek beschrijft in detail de gebruikte apparatuur en haar beperking bij gebruik, de installatieprocedure, de voorop ingestelde programma's, de ijking, het onderhoud, enz. Alle meetinstrumenten en registratieapparatuur voor de belangrijke parameters worden gekalibreerd om precieze en reproduceerbare gegevens te bekomen. De sterilisator wordt ook geleverd met specificaties over de ruimte en de omgeving waarin de sterilisator mag/moet worden geplaatst. Deze

voorwaarden moeten ervoor zorgen dat het sterilisatieproces doeltreffend, reproduceerbaar en éénvormig is op alle plaatsten in de kamer.

(c) Validatie van de werking (OQ)

De OQ gebeurt na de installatie van het toestel door de technicus van de leverancier. De bedoeling ervan is na te gaan of de sterilisator, overeenkomstig de specificaties, de verwachte steriliteit van het MH oplevert.

Het lastenboek betreffende de validatie van de sterilisatoren moet een nauwkeurige beschrijving geven van de gevraagde tests:

1. temperatuurprofiel bij een lege cyclus;
2. Bowie & Dick cyclus;
3. lektest;
4. kwalificatie van één type lading, de validatietest moet in de normale voorziene gebruiksomstandigheden van het toestel gebeuren;
5. controle van elk type sterilisatiecyclus (plaats van de sondes, opvolging van de parameters, keuze en plaats van de fysisch-chemische of bacteriologische indicatoren, enz.);
6. controle van de droogte. De uiteindelijke droogte van de lading is vastgelegd door norm EN 285: “de toename van de relatieve vochtigheid wordt gemeten door het wegen van de lading vóór en na sterilisatie en herleid tot het gewicht van de lading vóór sterilisatie”. Voor een metalen lading moet de gewichtstoename lager zijn dan 0,2 %, voor een lading van linnen lager dan 1,1 %.

De reproduceerbaarheid wordt verzekerd door het drievoudig herhalen van de gecontroleerde cycli.

(d) Validatie van de prestatie (PQ)

Het doel van PQ is aan te tonen dat het sterilisatieproces in staat is om een vooraf bepaald niveau van Sterility assurance level (SAL) te bereiken voor de betrokken lading, en dit telkens opnieuw (ISO 17665). De PQ moet aantonen dat de lading effectief blootgesteld werd aan de condities voor sterilisatie die bepaald werden tijdens de OQ.

De efficiëntie van de sterilisatie met verzadigde stoom wordt mee bepaald door de lading, want die beïnvloedt de temperatuur en de contacttijd. Het is daarom noodzakelijk de sterilisatie te verificatie en te valideren aan de hand van een lading die representatief is voor de ladingen die routinematig in de sterilisator geplaatst worden.

Het verloop van de temperatuur in de kamer van de sterilisator kan bepaald worden met meetsondes die verdeeld zijn over de kamer en de lading. De verzadigde stoompenetratie moet nagegaan worden door de temperatuur te meten in de ladingen of in “referentiepakken” die geplaatst worden in de koudste zones van de sterilisatorkamer. Deze koudste zones werden bepaald door de fabrikant en aan de hand van eerdere stappen in de validatie van het toestel.

De PQ moet minstens drie opeenvolgende cycli beslaan, die telkens moeten aantonen dat de procedure beantwoordt aan de vereisten voor sterilisatie.

De documentatie van alle initiële testen moet bewaard blijven zolang de sterilisator in gebruik is.

Deze validatie dient uitgevoerd te worden door een derde gekwalificeerde partij (niet de leverancier/fabrikant).

(e) Routinecontrole

Er is een onderhoudsplan voor het toestel nodig om de goede werking te handhaven. Periodieke routinetesten door de gebruiker uitgevoerd, waarborgen de bij de validatie gemeten omstandigheden.

Tabel 4 somt de minimaal uit te voeren testen op, wie deze moet/kan uitvoeren en de periodiciteit conform EN 17665 en EN 285.

Tabel 4. Uitvoering en periodiciteit van de testen in het kader van de validatie van sterilisatie met verzadigde stoom (EN-17665)

VALIDATIEPLAN

BIJ INSTALLATIE

Voorwerp	Beschrijving	Frequentie	Uitvoerder
IQ	Bepaalt of de machine gebruiksklaar is	1	Fabrikant
OQ	Bepaalt of het toestel de verwachte sterilisatie oplevert	1	Fabrikant
PQ	Bepaalt of de lading correct is blootgesteld aan het sterilisatieproces	1	Gekwalificeerd gebruiker / extern bedrijf

IN ROUTINE

Voorwerp	Beschrijving	Frequentie	Uitvoerder
Kwaliteit van de stoomkwaliteit	Analyse van de watertoevoer volgens de normvereisten	1x/jaar	Gekwalificeerd extern bedrijf
Bowie & Dick test	Evaluatie van de effectieve luchtextractie en de goede penetratie van de stoom	Elke dag	Gebruiker
Vacuümlekttest	Evaluatie van de dichtheid van de kuip van de sterilisator	1x/week	Gebruiker
Thermometrische test	Evaluatie van de sterilisatie bij een routinelading	1x/jaar	Gekwalificeerd gebruiker/ extern bedrijf

2. Sterilisatie met waterstofperoxide (H₂O₂)

2.1. Inleiding

Dit sterilisatieproces is binnen de ziekenhuizen één van de huidige alternatieven voor sterilisatie bij lage temperatuur. Er bestaat geen specifieke norm voor dit proces, maar wel een algemene norm ISO 14937, die de algemene eisen definieert om een sterilisatieproces voor een MH te ontwikkelen, te karakteriseren, te valideren en routinematig te controleren. Alle door de norm beschreven gegevens en deze die voortkomen uit het ontwikkelen van dit proces, moeten worden gedocumenteerd en ter beschikking worden gesteld van de gebruiker door de fabrikant van de sterilisator.

Waterstofperoxidesterilisatie (lage temperatuur sterilisatie) is in ziekenhuizen aangewezen voor sterilisatie van hittegevoelige MH. Er zijn een aantal beperkingen aan deze methode: aard van het MH, lumenclaim, droogheid MH, afwezigheid van cellulose.

De fabrikant van het MH biedt, in samenwerking met de fabrikant van de sterilisator, de garantie aan de gebruiker dat een MH kan worden gesteriliseerd in de door hen bepaalde omstandigheden (ISO 16664). De richtlijnen van de fabrikanten dienen strikt gevolgd te worden.

2.2. Principe

Onder diep vacuüm en preconditioneren (verhoging van temperatuur en droging) wordt het MH aan injecties van H₂O₂ onderworpen, gevolgd door een diffusiefase. De sterilisatie vloeit voort uit de blootstelling aan H₂O₂ dat door oxidatie de membranen/wanden van virussen en bacteriën vernietigt, alsook geleidelijk aan de eiwitten aantast.

De letale werking van H₂O₂ moet bewezen worden voor representatieve micro-organismen waarbij de kinetiek van hun inactivatie wordt aangetoond. Op basis van de resultaten van deze testen, adviseert de fabrikant een referentie micro-organisme voor biologische testen. Op het einde van het proces mogen er geen residuen van H₂O₂ achterblijven en het vrijkomen ervan mag geen gevaar vormen voor de gebruiker en omgeving.

De fabrikant levert aan de gebruiker documenten waarin de parameters beschreven staan die het proces beïnvloeden. De gebruiker vergewist zich ervan dat voor elke cyclus de parameterwaarden binnen de grenzen blijven, zodat de doeltreffendheid van het proces gegarandeerd wordt. Onder deze parameters behoren: de druk, de temperatuur, contacttijd met H₂O₂, concentratie van H₂O₂, volume van de kamer, te steriliseren oppervlakte, maximaal laadgewicht, materiaalsoort, enz.

De doeltreffendheid van het proces moet worden aangetoond door omstandigheden te gebruiken die minder letaal zijn dan die bij het routinematige proces (1/2 cyclus bijvoorbeeld).

2.3. Procesverloop

2.3.1. Verpakking

Het MH moet verpakt worden in een verpakkingssysteem compatibel met de sterilisatiemethode met H₂O₂. Deze compatibiliteit moet gevalideerd worden door de fabrikant van de sterilisator.

2.3.2. Belading van de sterilisator

Het beladen is een essentiële fase in het sterilisatieproces. Het steriliserend medium moet alle te steriliseren oppervlakken kunnen bereiken. De voorschriften van de fabrikant van de sterilisator moeten bij het beladen worden nageleefd.

2.3.3. Cyclusverloop

Schematisch kan een sterilisatiecyclus met H₂O₂ als volgt weergegeven worden:

1. het onder vacuüm brengen om de lucht uit de lading te halen;
2. H₂O₂ injecteren dat geïmpregneerd wordt en daarna over de lading verspreid wordt (diffusie);
3. het opnieuw onder druk plaatsen door injectie van gefilterde lucht in de kamer;
4. onder geforceerd vacuüm plaatsen om elk residueel product te verwijderen gevolgd door een plateaufase;
5. tot slot opnieuw onder atmosferische druk brengen.

De fases 1-2-3 vertegenwoordigen als zodanig het sterilisatiegedeelte van de cyclus. Bepaalde processen herhalen dit een of meerdere malen om de steriliteit te waarborgen, in tegenstelling tot de validatiecyclus waar een enkele sterilisatiefase gebruikt wordt.

2.3.4. Ontladen en vrijgave van de lading

Biologische en/of chemische indicatoren kunnen gebruikt worden om de lading vrij te geven. In voorkomend geval bepaalt de fabrikant van de sterilisator hoe de verkregen resultaten te interpreteren.

Een parametrische vrijgave kan ook uitgevoerd worden om de lading vrij te geven. Een parametrische vrijgave is een “Verklaring dat een product steriel is, op basis van registraties die aantonen dat de procesparameters nageleefd werden binnen de gespecificeerde marges”. “*Dit is enkel mogelijk wanneer alle procesparameters gespecificeerd, gecontroleerd en rechtstreeks gemonitord worden. De registraties van de procesparameters moeten bewaard worden.*” Een IMS (*independent monitoring system*) maakt het mogelijk om tegemoet te komen aan de vereisten van de norm. De werkwijze om de lading op deze manier vrij te geven moet vastgelegd worden door de fabrikant van de sterilisator. De kritische parameters die het proces beïnvloeden moeten gespecificeerd, gecontroleerd en rechtstreeks gemonitord worden. Elk rapport moet geregistreerd en bewaard worden. Bovenop de parametrische vrijgave moeten de permanente controles uitgevoerd worden (zie punt controle 2.5.2.).

2.4. Storingen

Meerdere parameters kunnen het resultaat beïnvloeden. Mogelijke storingen:

- achterblijvend vocht dat de aanvang of het einde van de cyclus verhindert;
- absorberend vermogen van het MH;
- slechte verspreiding van H₂O₂;
- te volumineuze lading;
- achtergebleven residu op de lading op het einde van de cyclus.

2.5. Controles

De werking van de sterilisator en de technische uitrusting moet duidelijk beschreven worden in de documentatie die de fabrikant aan de gebruiker verstrekt. Een software om de parameters te monitoren

die het proces beïnvloeden moet ter beschikking worden gesteld en worden ontwikkeld volgens een kwaliteitsmanagementsysteem. Het toestel moet zo ontworpen zijn dat er geen enkel defect kan leiden tot een verkeerde registratie van de procesparameters en een foutieve interpretatie van de resultaten. Dit kan gebeuren door het gebruik van onafhankelijke controle- en monitorsystemen of door een verificatie tussen de controle en de monitoring die alle afwijkingen en defecten aanwijst. Dit laat met name een parametrische vrijgave toe.

Het handhaven van de doeltreffendheid van het proces moet gewaarborgd worden door routinecontroles. Het kan gaan om het periodiek gebruik van biologische en/of chemische indicatoren of een PCD. De instrumenten voor het meten van de parameters die het proces beïnvloeden moeten regelmatig geïjkt worden.

Het onderhoud van de sterilisator vindt periodiek plaats volgens een vastgelegd onderhoudsplan zoals voorzien door de fabrikant.

Het sterilisatieproces kan gecontroleerd worden door:

- **Biologische indicatoren:** (conform ISO 11138-1). Het micro-organisme dat als referentie bepaald wordt ten opzichte van het proces, moet gebruikt worden om deze indicatoren samen te stellen.
- **Chemische indicatoren:** (conform ISO 11140-1).
- **PCD:** Het moet de eigenschappen van een lading MH nabootsen die het moeilijkst te steriliseren is, wegens de impact op de parameters die het proces beïnvloeden (gewicht, oppervlak, materialen, enz.). Chemische en/of biologische indicatoren kunnen in een PCD geplaatst worden om te meten of de sterilisatietoestand bereikt is.

De fabrikant van de sterilisator bepaalt het gebruik van de controlemiddelen.

2.5.1. Permanente controle

De permanente controle gebeurt vóór de vrijgave van de lading. Worden gecontroleerd:

- de cyclusparameters;
- het omslaan van de fysico-chemische sterilisatie-indicatoren;
- de integriteit van de verpakkingen;
- biologische indicatoren als er geen parametrische vrijgave kan gedaan worden.

Als één van de resultaten van deze controles niet conform is, worden de MH als niet steriel beschouwd.

2.5.2. Andere controles

Andere controles zijn afhankelijk van het type toestel en de gegevens van de fabrikant.

2.5.3. Validatie

Zoals voor elke sterilisator moet er een IQ en een OQ plaatsvinden. Vervolgens toont een PQ aan dat de sterilisator in staat is om een steriel product te leveren bij een gebruik in routine. Biologische indicatoren, chemische indicatoren en PCD's kunnen hiervoor gebruikt worden. De testcyclussen tijdens de PQ worden uitgevoerd in omstandigheden die minder letaal zijn dan tijdens het routinematig proces (1/2 cyclus).

Drie opeenvolgende sterilisatiecycli moeten worden uitgevoerd.

De documentatie van alle initiële testen moet bewaard blijven zolang de sterilisator in gebruik is.

Er is een onderhoudsplan voor het toestel nodig om de goede werking te handhaven.

Dankzij de tests die door de gebruiker periodiek worden uitgevoerd, kan gegarandeerd worden dat de bij de validatie gemeten omstandigheden behouden blijven.

Tabel 5. Voorstel van uitvoering en periodiciteit van de testen in het kader van de validatie van sterilisatie met H₂O₂ volgens de norm EN ISO14937

Validatieplan			
Bij installatie			
Voorwerp	Beschrijving	Frequentie	Uitvoerder
IQ	Bepaalt of de machine gebruiksklaar is	1	Fabrikant
OQ	Bepaalt of het toestel de verwachte sterilisatie oplevert	1	Fabrikant
PQ	Bepaalt of de lading correct is blootgesteld aan het sterilisatieproces	1	Gekwalificeerd gebruiker / extern bedrijf
In routine			
Voorwerp	Beschrijving	Frequentie	Uitvoerder
Gedefinieerde testen	Aanbevolen testen door de fabrikant	1x/jaar	Gekwalificeerd Gebruiker / extern bedrijf

3. Ethyleenoxidesterilisatie

Het gebruik van de ethyleenoxidesterilisatie wordt niet aangeraden in ziekenhuizen vanwege de risico's en beperkingen. Indien ethyleenoxide toch wordt gebruikt, moet dit conform EN ISO 11135.

4. Andere sterilisatieprocessen

Voor alle nieuwe sterilisatieprocessen, tenzij er een specifieke norm voor is, bestaat er een algemene norm ISO 14937, die de algemene eisen bepaalt om een sterilisatieproces van MH te ontwikkelen, te karakteriseren, te valideren en te controleren. Alle door de norm beschreven gegevens en deze die voortkomen uit het ontwikkelen van zo'n proces moeten gedocumenteerd worden en ter beschikking gesteld worden van de gebruiker door de fabrikant van de sterilisator. De in deze norm bepaalde vereisten zijn dezelfde als die beschreven in het hoofdstuk sterilisatie met waterstofperoxide.

De fabrikant moet dus aan de gebruiker alle informatie verstrekken omtrent:

- het verpakkingssysteem compatibel met de methode;
- het gebruikte steriliserend agens;
- de werking van de uitrusting;
- het MH dat gesteriliseerd kan worden;
- de details van het proces en indien nodig de chemische en biologische indicatoren of de PCD's die voor het monitoren gebruikt kunnen worden;

- de validatie en de routinecontroles;
- de vrijgave van het MH.

Het gebruikte toestel moet op voorhand als sterilisator geregistreerd worden bij een nationaal of internationaal agentschap en als MH bij een genotifieerde organisme volgens de *Europese Verordening 2017/745*.

Bij een wijziging van de sterilisatiemethode moet de compatibiliteit met de nieuwe methode worden nagegaan bij de fabrikant van het hersteriliseerbaar MH.

Hoofdstuk V. Bewaaromstandigheden van steriele MH

1. Transport

Geautoriseerd personeel moet instaan voor en toezien op het transport van het steriel MH van de CSA naar de opslag- en gebruikszones.

De karren bestemd voor het transport van steriele MH moeten verschillend zijn van die voor het ophalen van bevuilde MH of moeten tussen beide transporten machinaal gereinigd en gedesinfecteerd worden.

Als de transportkarren de gecontroleerde zone verlaten, is het nodig dat deze gesloten worden en onder toezicht gehouden worden. In elk geval moeten zelfs de gesloten karren opgeslagen worden in een afgesloten en bewaakt lokaal.

2. Opslaglokalen en -uitrustingen

2.1. Centrale lokalen en opslagplaatsen van steriele MH bestemd voor het operatiekwartier

De lokalen voor opslag van MH moeten o.a. aan volgende voorwaarden voldoen:

- De temperatuur van het lokaal moet tussen de 15 °C en 25 °C zijn;
- De vochtigheid moet rond de 60 % schommelen;
- De MH mogen niet in contact komen met rechtstreeks zonlicht (UV);
- Deze lokalen worden als semi-kritieke zones beschouwd, een drukgradiënt is nodig. De kenmerken van klasse 8 worden vervuld;
- De temperatuur, vocht en druk moeten gemonitord worden;
- De toegang tot deze zones moet beperkt worden tot bevoegde personen;
- De transportverpakking moet op voorhand in een nabijgelegen ruimte worden verwijderd;
- Het lokaal moet gemakkelijk te reinigen zijn;
- Er zijn geen open afvoeren, watertappunten en leidingen;
- Vloeren moeten glad, ondoordringbaar en onbeschadigd zijn;
- Het lokaal wordt zo uitgerust dat de MH vrij staan van de vloer, wanden en plafonds;
- Uitrustingen zoals rekken, kasten en transportmiddelen moeten van goed te reinigen materialen zijn gemaakt; deze moeten rein en droog zijn;
- Het “*first in, first out*” principe moet gemakkelijk kunnen worden toegepast.

De opslag en distributie van MH moeten de mogelijkheid geven tot een rotatie van MH volgens de goede praktijken van distributie en het behoud van de integriteit van de verpakkingen.

2.2. Opslag in verpleegeenheden, medisch-technische afdelingen en consultatiediensten

Op de diensten worden de steriele MH in gesloten kasten opgeslagen. Deze kasten staan op propere plaatsen die geen verhoogd besmettingsrisico inhouden.

De temperatuur van het lokaal moet tussen de 15 °C en 25 °C liggen, de vochtigheid moet rond de 60 % schommelen. De MH mogen niet in contact komen met rechtstreeks zonlicht (UV).

De opslag en distributie van MH moeten de mogelijkheid geven tot een rotatie van MH volgens de goede praktijken van distributie en het behoud van de integriteit van de verpakkingen.

3. Bewaaromstandigheden

De houdbaarheidstermijn van gesteriliseerde MH wordt bepaald aan de hand van een risicoanalyse en is afhankelijk van een aantal factoren zoals het verpakkingsmateriaal, de wijze van verpakken, de omstandigheden van opslag, het aantal en de aard van de manipulaties alsook de stabiliteit van de materialen waaruit ze zijn gemaakt.

De ISO 11607 norm beschrijft de nodige stappen voor de validatie van het verpakkingssysteem in zorginstellingen. Het validatiedossier bevat enerzijds alle informatie over de materialen verstrekt door de fabrikant en anderzijds over de testen uitgevoerd door de gebruiker in zijn werkomgeving. Het dossier rechtvaardigt de bewaarduur van het MH in steriele toestand op een correcte manier.

Hoofdstuk VI. Leensets

Er mee rekening houdend dat leveranciers MH ter beschikking stellen van ziekenhuisinstellingen en dat meerdere ziekenhuizen de MH gebruiken, is het belangrijk dat er organisatorische en onderhoudsprocedures opgezet worden en dat elke gebruiker (ziekenhuis) en tussenpersoon (handelsvennootschap) zich ertoe verbindt deze na te leven.

Met het oog op het verduidelijken van ieders plichten en rechten stelt het netwerk van het Comité voor Medisch Materiaal (CMM) een overeenkomst voor, conform de bepalingen van het KB van 18.03.1999 betreffende MH, waaraan de leensets moeten beantwoorden. Deze overeenkomst moet meer bepaald de onderstaande elementen opnemen. Sommige elementen vallen onder de verantwoordelijkheid van de leverancier, andere onder die van het ziekenhuis of onder de verantwoordelijkheid van beiden.

De leverancier verbindt zich ertoe de Europese richtlijnen, regelgeving en de Belgische KB's na te leven betreffende MH.

Het ziekenhuis zal elke niet-naleving van vernoemde teksten melden aan het FAGG met het meldingsformulier voor materiovigilantie.

1. Verplichtingen van de leverancier

- De leverancier identificeert nauwkeurig de leenset (naam en gebruik).
- De leverancier identificeert de onderdelen van de set met up-to-date foto's/beelden.
- De leverancier stelt in de gewenste taal een gebruiksaanwijzing ter beschikking van het personeel dat met de leenset zal werken, met daarin:
 - De gegevens betreffende de passende processen voor hergebruik, waaronder het reinigen, desinfecteren, verpakken en de sterilisatiemethode als het MH

- gehersteriliseerd moet worden, alsook elke restrictie wat betreft het aantal keer dat het MH mag hergebruikt worden;
- De modaliteiten voor montage en demontage, gedetailleerd en geïllustreerd met een schema of foto;
 - Informatie die in overeenstemming is met EN ISO-17664;
 - In de handleiding staan enkel de referenties volgens de normen, richtlijnen en processen die in België van toepassing zijn;
 - De leverancier verbindt zich ertoe te garanderen dat de gebruiker de passende reinigings- en sterilisatiemethodes kan toepassen.
- De leverancier is verantwoordelijk voor de functionaliteit, de integriteit en het onderhoud van elk MH en verifieert dit ook vóór de verzending.
 - De leverancier is ervoor verantwoordelijk dat de leensets op het afgesproken uur, intact, compleet, visueel rein en gedesinfecteerd geleverd worden.
 - De leverancier levert de leenset en de accessoires op een plaats afgesproken met de klant.
 - De levering gebeurt in een specifieke verpakking voor transport, verschillend van het verpakkingssysteem, en voorzien van alle nodige documenten. Deze transportverpakkingen moeten gesloten, rein en reinigbaar zijn en comfortabele ergonomische handvatten hebben. Indien de verpakkingen gestapeld op een palet geleverd worden, mogen de handvatten van de bovenste containers de hoogte van 140 cm niet overschrijden (ISO 11228 - 1). De instrumentennetten van de leensets moeten minstens aan de eisen van deze aanbevelingen voldoen. Als er "positie schema's" zijn weergegeven op de bodem van het net moeten de namen en de referenties van het MH of de afmeting van de proefprothese/implantaat geactualiseerd zijn.

2. Verplichtingen van het ziekenhuis

- De ontvangen leenset wordt beschouwd als een gecontamineerd MH, de standaard voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing.
- Het ziekenhuis verifieert de overeenstemming van de inhoud van de leenset ten opzichte van de leveringsbon.
- Het reinigen, desinfecteren en steriliseren van de set vindt plaats in de CSA en moet vóór het gebruik worden uitgevoerd. Voor de leenset gelden dezelfde vereisten als voor een MH eigendom van het ziekenhuis.
- Het reinigen en desinfecteren van de leenset na gebruik bij de patiënt moet in de CSA gebeuren, voordat de set terug naar de leverancier wordt gestuurd.
- Het ziekenhuis stuurt de leensets conform de levering terug.

3. Verplichtingen van beide partijen

- De sets worden uitgeleend onder de uitdrukkelijke voorwaarde dat ze niet bij autopsies en/of dierproeven gebruikt werden.
- De leenset moet minstens 12 werkuren (openingstijden van de CSA) vóór het gebruik geleverd worden en moet maximum 24 werkuren na de interventie teruggegeven worden, tenzij de overeenkomst anders vermeldt.

Hoofdstuk VII. Traceersysteem

De traceerbaarheid in een CSA draagt bij tot het goed beheer van het MH en de juridische bescherming van de instelling. Onder ‘traceerbaarheid’ wordt verstaan: het instellen van een systeem dat toelaat het MH in alle fasen van behandeling en gebruik op te volgen evenals het proactief sturen van de gewenste processen. Dit vormt een essentieel onderdeel van een kwaliteitssysteem. Elke verzorgingsinstelling voert een dergelijk systeem in, gebaseerd op de norm EN 13485. De traceerbaarheid van MH zal worden geïnformatiseerd.

Er dient rekening gehouden te worden met een aantal criteria bij de keuze van een geïnformatiseerd traceersysteem:

- antwoord bieden aan de eisen van de gebruiker;
- gebruiksvriendelijkheid;
- veiligheid;
- architectuur van de toepassing;
- gegevensbeheer;
- integratie in externe systemen (hardware en software);
- nieuwe ontwikkelingen;
- technische ondersteuning;
- prijs;
- koppelen van de procesgegevens van het verbruikte MH aan de patiënt.

1. Eisen van de gebruikers

Een informaticatoepassing moet inspelen op en aangepast zijn aan de noden van de gebruikers. De gebruikers dienen een lastenkohier op te maken met de vereisten voor het traceersysteem. Elke vereiste krijgt een gewicht in functie van belang en prioriteit om een doeltreffende vergelijking te kunnen maken tussen de aangeboden systemen.

2. Gebruiksvriendelijkheid

Een informaticatoepassing dient altijd te worden geëvalueerd op gebruiksvriendelijkheid. De gebruiksvriendelijkheid kan worden geëvalueerd op meerdere niveaus:

1. De applicatie vereist een eenvoudige lay-out. Dit betekent dat alle schermen eenvoudig te lezen zijn en dat de gebruikers hun weg makkelijk kunnen vinden doorheen de menu's, schermen en knoppen.
2. Het gebruik van “toetsenbord-” en “muisfuncties” moeten zoveel mogelijk worden beperkt. Dit betekent maximaal gebruik van barcodes, *Radio Frequency Identification Device* (RFID), *touch screen*, enz.
3. De applicatie laat opvolging toe van elke fase en interventie in het proces.
4. De applicatie beschikt over een koppeling met het planningsysteem van het operatiekwartier.

3. Veiligheid

Elke gebruiker van de applicatie wordt gedefinieerd met een aangepast profiel waarin rechten worden toegekend. Dit laat een goede registratie en rapportering van alle individuele acties toe.

4. Architectuur van de toepassing

Het systeem vereist een voldoende krachtige server en een voldoende grote database om een optimale performantie toe te laten. Deze dient eveneens mogelijkheden te bevatten om de gegevens te exporteren en de data te gebruiken.

5. Gegevensbeheer

De gegevens dienen op een eenvoudige wijze toegankelijk te zijn voor de verschillende gebruikers door:

1. rapportering (datamanagementsysteem);
2. communicatie via een web interface, voor het raadplegen en delen van informatie met klanten en partners van de CSA, bv. het operatieplanningssysteem, het digitale patiëntendossier, het apotheekbeheersysteem, enz.;
3. het verkrijgen van antwoorden op specifieke vragen over beheer van het MH.

6. Integratie met externe systemen

Het is noodzakelijk dat alle beschikbare procesgegevens van de toestellen (sterilisatoren, automatische reiniging- en desinfectiemachine, enz.) gekoppeld kunnen worden aan de database. Het systeem moet een tracering van het MH tot op patiëntniveau toe laten.

7. Nieuwe ontwikkelingen

Het traceersysteem moet nieuwe ontwikkelingen op vraag van de gebruiker en/of updates op initiatief van de producent toelaten.

8. Technische ondersteuning

Bij het afsluiten van een overeenkomst met een interne of externe software- ontwikkelaar dient de technische ondersteuning en onderhoud door de provider duidelijk gespecificeerd te worden:

- automatische back-up;
- ondersteuning in de taal van de gebruiker;
- online ondersteuning met de nodige beveiligingen;
- opleiding van de gebruikers;
- inspraak bij verdere ontwikkelingen;
- performantiebewaking door regelmatige updates.

Hoofdstuk VIII. Niet-conventionele overdraagbare agentia (prionen)

In het geval van vermoeden van contaminatie met een niet-conventioneel overdraagbaar agens, wordt het MH in quarantaine geplaatst en voorbehandeld met een inactiverend product, tot de infectieuze status van de patiënt bekend is. In het geval van een positief resultaat wordt het MH vernietigd. In het geval van een negatief resultaat doorloopt het MH het standaard sterilisatieproces.

Hoofdstuk IX Extra toelichtingen

1. FMECA-methode

Eén van de methoden ter evaluatie van mogelijke storingen, is de FMECA-methode (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*).

Deze methode bestaat altijd uit een **kwalitatieve** analyse:

- analyse van de **storingsoorzaken**;
- analyse van de **storingvormen**;
- analyse van de **storingseffecten**.

Vervolgens uit een **kwantitatieve** evaluatie:

- evaluatie van de **verschijningsfrequentie** van deze storingen;
- evaluatie van de **ernst** van deze storingen;
- evaluatie van de **probabiliteit** dat deze storingen onopgemerkt blijven.

Het is belangrijk om alle mogelijke actoren (techniek, personeel van de CSA, klanten, directie) op te nemen in deze risicoanalyse voor de sterilisatie.

Een eenvoudig middel om de risicograad van een voorval te meten, is de volgende berekening:

$$C = G \times F \times D$$

- *C* : *Criticality* (risicograad)
- *G* : *Gravity*
- *F* : *Frequency*
- *D* : *Detection*

Het berekende risiconiveau laat toe om de prioritair te nemen corrigerende of preventieve maatregelen te kiezen vanuit een collectieve visie en met de consensus van de verschillende betrokken partijen.

2. Berekening van de sterilisatiewaarde F_0 en equivalentie van de cycli voor sterilisatie met verzadigde stoom

Voor de **biologische indicator** om de sterilisatie met verzadigde stoom te valideren wordt er als stam gebruik gemaakt van de sporen van de *Bacillus stearothermophilus* van referentiestammen (ATCC 12980 pe) (Galtier, Eur. Farmacopee).

Waarden van deze referentiestam: $D_{120^\circ\text{C}} = 1,5$ min; $Z = 10$ °C.

Aantal kiemen bij aanvang: 106.

Volgens de 2 sterilisatiewetten:

1. $D_{120^\circ\text{C}} = 1,5$ min betekent dat er 1,5 min nodig zijn om 90 % van de kiemen te vernietigen die bij 120 °C aanwezig zijn.
Bij een contaminatie van 106 kiemen, zijn er $6 \times 1,5$ min = 9 min nodig om 1 kiem te verkrijgen.
Aangezien de SAL 10⁻⁶ is (SAL betekent de kans van 1 op 106 om een kiem te vinden), zijn er nog $6 \times 1,5$ min nodig om de SAL te bereiken.
Besluit : bij 120 °C zijn er 18 min nodig om de besmetting van 106 naar de SAL te brengen.
2. $Z = 10$ °C betekent dat als de temperatuur met 10 °C stijgt, de nodige tijd om hetzelfde aantal kiemen te doden 10 x korter is (wet van Arrhenius). $D_{130^\circ\text{C}} = 0,15$ min

Om de cycli op verschillende temperaturen met elkaar te vergelijken en hun gelijkwaardigheid te beoordelen is het nodig om de duur te vergelijken met de referentietemperatuur: hiervoor wordt de letaliteitsgraad L gebruikt.

“L”: dit is de relatie tussen de sterilisatiedoeltreffendheid van een behandeling bij een gegeven temperatuur ten opzichte van die van een behandeling bij een referentietemperatuur, hetzij 120 °C (Verenigd Koninkrijk) of 250 °F (121,1 °C Amerika).

A 120 °C, L= 1 (Angelsaksische tabel AS) A 120 °C, L= 0,774

A 121 °C, L= 1,25 A 121 °C, L= 1 (tabel VS 250 °F)

A 130 °C, L=10 A 131 °C, L= 10

A 134 °C, L= 25 A 134 °C, L= 20

Sterilisatiewaarde F_0 : dit is de tijd in minuten tijdens dewelke men steriliseert bij een temperatuur van 120 °C (AS) of 121 °C (VS), met een thermische vernietigingswaarde van $Z = 10$ °C om een steriliserend effect te verkrijgen.

Opmerking: verifieer in de programma's van de sterilisatoren of de Angelsaksische of Amerikaanse referentie gebruikt wordt voor de berekening van F_0 .

Berekening van de sterilisatiewaarde van een aantal cycli ten opzichte van de referenticyclus

Referenticyclus:

18 min op 120 °C is gelijkwaardig aan 15 min op 121 °C, d.w.z. $F_0 = 18$ min (AS) of 15 min (VS)

1 min op 120 °C is gelijkwaardig aan $1/25 = 0,04$ min op 134 °C;

1 min op 134 °C is gelijkwaardig aan 25 min op 120 °C of 20 min op 121 °C;

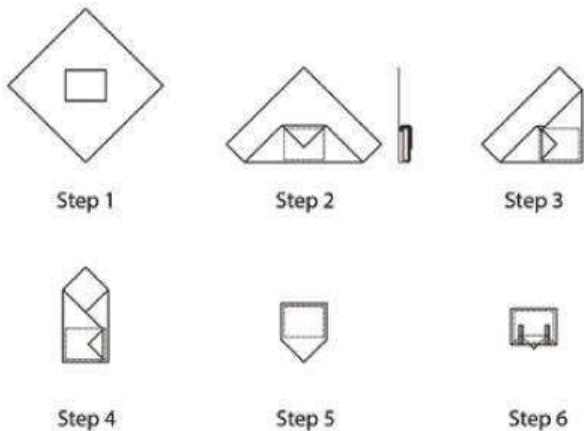
3 min op 134 °C is gelijkwaardig aan 75 min op 120 °C of 60 min op 121 °C;

18 min op 134 °C (prionencyclus) is gelijkwaardig aan 450 min op 120 °C of 360 min op 121 °C

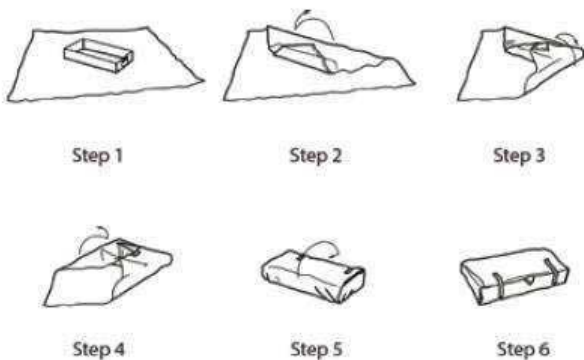
3. Verpakkingsmethoden

A. Envelope method

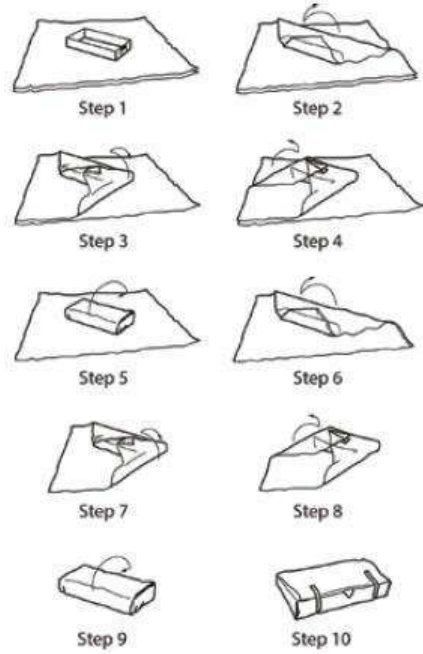
1. Envelope method step 1 to step 6



2. Envelope method simultaneous double wrapping

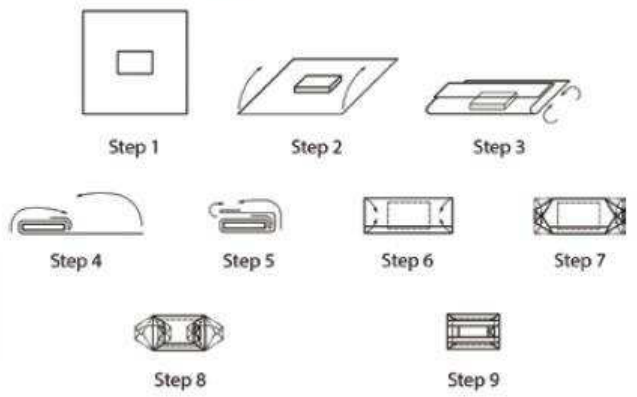


3. *Envelope method sequential double wrapping*

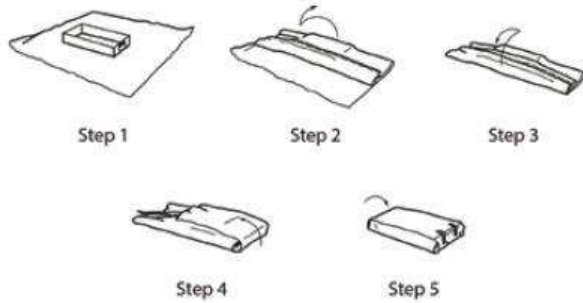


B. Parallel packaging / square fold method wrapping

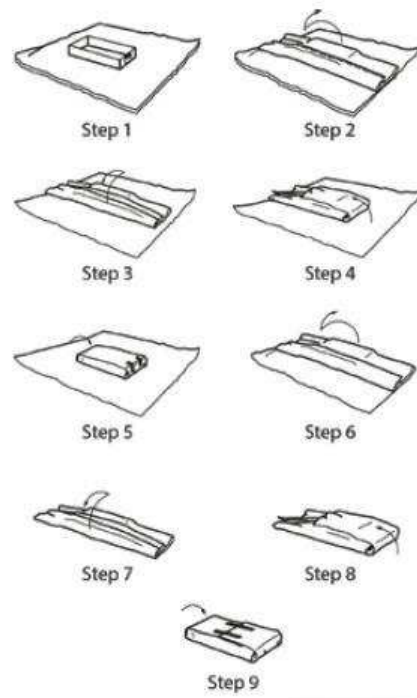
1. *Parallel packaging*



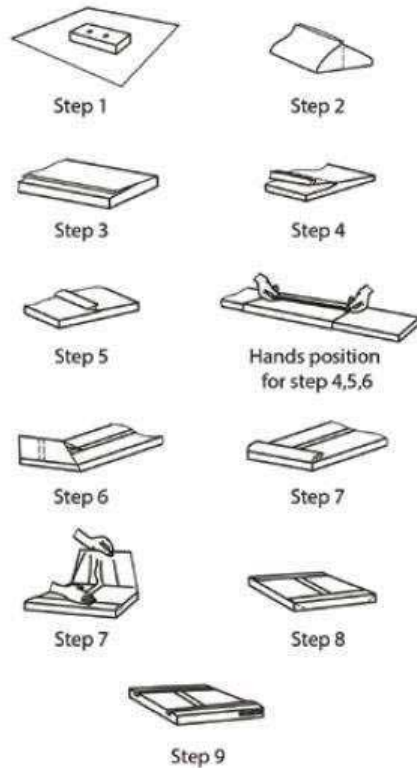
2. *Square fold method simultaneous double wrapping*



3. *Square fold method sequential double wrapping*



C. Pasteur or roll method



4. Indicatoren

De chemische indicatoren of indicatorsystemen die in deel drie van de norm ISO 11140 beschreven worden, zijn bestemd voor volgende toepassingen:

- a) om een onderscheid te kunnen maken tussen behandelde en onbehandelde items;
- b) in specifieke testen en/of processen, bijvoorbeeld de Bowie-Dick test;
- c) plaatsing binnen individuele ladingen om na te gaan of de procesparameters bereikt worden en of de respectievelijke parameter(s) bereikt worden op de plaats van plaatsing.

De zes indicatorotypen die in het hoofddeel van dit onderdeel van de ISO-norm 11140 worden beschreven, zijn ingedeeld volgens hun prestatie-eisen. Tabel 6 beschrijft drie categorieën op basis van het beoogde gebruik. De chemische indicatoren worden per categorie verder onderverdeeld volgens het sterilisatieproces waarvoor deze ontworpen zijn. Deze categorieën hebben geen hiërarchische betekenis. Het bereiken van het eindpunt van de chemische indicator mag niet beschouwd worden als een indicatie van het bereiken van een aanvaardbaar steriliteitsniveau, maar eerder als een van de vele factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij het beoordelen van de aanvaardbaarheid van een sterilisatieproces.

Tabel 6- categorieën volgens het beoogde gebruik

Beoogd gebruik	Klasse	Categorie	Beschrijving (beoogd gebruik)
Aangeven van blootstelling aan een proces om onbehandelde van behandelde items te kunnen	1	e1	“blootstelling” of procesindicator Vereisten volgens klasse 1

onderscheiden en/of aangeven van grove gebreken van een sterilisatieproces					
Indicatoren bestemd voor specifieke toepassingen, bv. Bowie & Dick-type test		2	s2	“speciale” indicator (bv. Bowie-Dick)	Vereisten volgens ISO 11140-3, ISO 11140-4 en ISO 11140-5
Indicatoren te plaatsen binnen individuele ladingen om te beoordelen of de kritische procesvariabelen bereikt worden op de plaats van plaatsing	Deze indicator reageert enkel op één kritische procesvariabele	3	i3	“interne” indicator	Unieke variabele indicator Vereisten volgens klasse 3
	Deze indicator reageert op meerdere kritische procesvariabelen	4	i4	“interne” indicator	Multivariabele indicator Vereisten volgens klasse 4
	Deze indicator reageert op alle kritische procesvariabelen	5	i5	“interne” indicator	Integrator Vereisten volgens klasse 5
	Deze indicator reageert op alle kritische procesvariabelen	6	i6	“interne” indicator	Emulatie indicator Vereisten volgens klasse 6

Klasse 1: procesindicatoren

Procesindicatoren zijn bedoeld voor gebruik met individuele units (bv. pakketten, containers) om aan te geven dat de unit rechtstreeks werd blootgesteld aan het sterilisatieproces en om een onderscheid te maken tussen de behandelde en onbehandelde units. Deze zijn ontworpen om te reageren op een of meerdere kritische procesvariabelen.

Klasse 2: indicatoren voor gebruik in specifieke testen

Klasse 2 indicatoren zijn bedoeld voor gebruik in specifieke testprocessen zoals bepaald in de relevante sterilisator-/sterilisatienormen.

Opmerking: de vereisten voor de specifieke testindicatoren (Klasse 2 indicatoren) zijn in de andere delen van de ISO-norm 11140 opgenomen.

Klasse 3: unieke variabele indicatoren

Een unieke variabele indicator is ontworpen om te reageren op een van de kritische variabelen en is bedoeld om de blootstelling aan een sterilisatieproces aan te geven in het licht van een referentiewaarde die voor de gekozen variabele bepaald werd.

Klasse 4: multivariabele indicatoren

Een multivariabele indicator is ontworpen om te reageren op twee of meerdere kritische variabelen en is bedoeld om de blootstelling aan een sterilisatiecyclus weer te geven in het licht van de referentiewaarden die voor de gekozen variabelen bepaald werden.

Klasse 5: integratieindicatoren

Integratieindicatoren zijn ontworpen om op alle kritische variabelen te reageren. De referentiewaarden zijn vastgelegd zodat ze gelijkwaardig zijn aan of hoger liggen dan de prestatie-eisen die in de normenreeks ISO 11138 voor biologische indicatoren worden bepaald.

Klasse 6: emulatieindicatoren

Emulatieindicatoren zijn cyclus verificatie indicatoren ontworpen om te reageren op alle kritische variabelen voor specifieke sterilisatiecyclussen. De referentiewaarden worden bepaald aan de hand van de kritische variabelen van het specifieke sterilisatieproces (Norm NEN-EN-ISO11140-1).

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 20 september 2020.

FILIP

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,

M. DE BLOCK

BIJLAGE IIb**GOEDE GEBRUIKEN INZAKE HET ONDERHOUD VAN FLEXIBEL
WARMTEGEVOELIG ENDOSCOPISCH MATERIAAL EN DE
PREVENTIE VAN INFECTIES****GEBRUIKTE AFKORTINGEN**

Afnor:	Association Française de Normalisation (FR)
ApA:	Acide Peracétique (PAZ: Perazijnzuur; PAA: Peracetic acid)
cfu:	Colony-Forming Unit (UFC - KVE)
dgs/dhos/ctin:	Direction Générale de la Santé – Direction de l’Hospitalisation et de l’Organisation de Soins – Comité Technique National des Infections Nosocomiales (FR)
eAw:	Electrolytic Acid Water (Eau électrolytique acide)
esgenA:	European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates
gA:	Glutaaraldehyde
hgr:	Hoge Gezondheidsraad
hiv:	Human Immunodeficiency Virus
iso:	International Organization for Standardization
notes:	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
nctA:	Non Conventional Transmissible Agents (Niet-conventionele overdraagbare agentia)
ofA:	Orthoftaalaldehyde
pAA:	Peracetic Acid (APA: Acide Peracétique; PAZ: Perazijnzuur)
pAz:	Perazijnzuur (APA: Acide Peracétique; PAA: Peracetic Acid)
sferd:	Stuurgroep Flexibele Endoscopen Reiniging en Desinfectie (NL)

1. Inleiding

De meeste rigide endoscopen zijn warmtebestendig en moeten een volledige auto-claveringscyclus ondergaan (stoomsterilisatie). Flexibele endoscopen (soepele endoscopen) daarentegen zijn

warmtegevoelig door hun vorm en samenstelling en kunnen niet tegen temperaturen boven de 60°C.

De flexibele endoscopie is een techniek die routinematig gebruikt wordt om de luchtwegen, het hart, het spijsverteringsstelsel en de urinewegen in beeld te brengen. De endoscopie wordt niet enkel gebruikt voor diagnostische doeleinden. Steeds meer therapeutische en zelfs chirurgische interventies worden met flexibele endoscopen uitgevoerd. Door de recente evolutie naar de NOTES-technieken (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*) waarbij klassieke heelkundige ingrepen nu via natuurlijke lichaamsopeningen kunnen worden uitgevoerd, worden ook steeds meer flexibele endoscopen gebruikt.

Door de aard van de techniek komt de flexibele endoscoop voortdurend in contact met slijmvliezen, lichaamssecreties en –excreties en met bloed. Hierdoor is er risico van overdracht van micro-organismen. Daarom wordt er gebruik gemaakt van materiaal voor eenmalig gebruik en/of is er een voldoende grote voorraad van endoscopen en toebehoren ter beschikking, zodat de strikte reinigings- en desinfectie- technieken nageleefd kunnen worden, ook al wordt de werkdruk in de medische praktijk steeds groter. Het personeel moet bevoegd zijn en voldoende in aantal. Op preventie van iatrogene infecties mag niet bespaard worden, noch in tijd noch in kosten. Dit komt zowel de patiënt als het personeel ten goede.

Een efficiënte reiniging, desinfectie en opslag van de flexibele endoscoop verloopt volgens de stand van de wetenschap en conform de vereisten vooropgesteld in deze bijlage. Deze vereisten moeten worden toegepast in elke medische praktijk, van de privépraktijk tot het ziekenhuis, en dit in de verschillende medische endoscopische disciplines.

Hoewel de reiniging van de flexibele endoscoop steeds op dezelfde manier dient te gebeuren, moeten er specifieke maatregelen genomen worden bij bepaalde risicopatiënten.

De decontaminatiesequentie van de flexibele endoscoop begint bij de mechanische voorreiniging, gevolgd door een manuele enzymatische reiniging met detergenten en ten slotte de machinale of manuele desinfectie. Ook het probleem van de bewaring van de gereinigde flexibele endoscoop is van belang en wordt besproken. Er wordt ten slotte ook nadruk gelegd op de traceerbaarheid van dit proces tot op het niveau van de patiënt, niet enkel omwille van de kwaliteitscontrole, maar ook mede gezien de toename van medische claims.

2. Procedure voor de reiniging en desinfectie van endoscopen

Dit hoofdstuk omschrijft de verschillende stappen en handelingen van de cyclus van reiniging-desinfectie en/of sterilisatie van warmtegevoelige flexibele (soepele) endoscopen. Elke verzorgingsinstelling stelt op basis hiervan haar eigen schriftelijke procedure op. Deze procedure wordt door het Comité voor Ziekenhuishygiëne gevalideerd. Ook in de privépraktijk wordt een document met goede praktijken opgesteld. In **bijlage 01** bevindt zich ter informatie een logigram dat is opgesteld door de SFERD (Stuurgroep Flexibele Endoscopen Reiniging en Desinfectie) in 2009.

In de volgende tabellen worden de bacteriologische vereisten vermeld afhankelijk van het type flexibele endoscoop en de onderzochte anatomische plaats.

TABEL 1: Behandeling in functie van het type flexibele endoscoop (niet-volledige lijst).

Instrumenten	Toegangsweg	Onderzochte plaats	Behandeling
Bronchoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie
Laryngoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie
Sondes voor transesofagale echografie	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie
Gastroscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie
Colonoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie
Duodenoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie
Enteroscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie
Choledoscoop transpariëtaal	Steriel	Steriel	Sterilisatie
Choledoscoop retrograad	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie
Hysteroscoop	Gekoloniseerd	Steriel	Sterilisatie
Cystoscoop	Gekoloniseerd	Steriel	<i>High level</i> desinfectie
Ureteroscoop	Gekoloniseerd	Steriel	Sterilisatie
Echoendoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	<i>High level</i> desinfectie

In de beschrijving van de behandeling van de endoscopen worden in de volgende paragrafen telkens de volgende stappen doorlopen:

1. voorreiniging;

2. voorbereidingsfase;

3. behandelingsfase;

4. opslag;

5. transport.

2.1. Voorreiniging

2.1.1. Doelstelling

Naast het verwijderen van het organisch vuil is het de bedoeling een zo laag mogelijke kiembelasting (*bio burden*) te bekomen.

2.1.2. Procedure

Uit te voeren onmiddellijk na het onderzoek, in het onderzoekslokaal:

- De buitenzijde van de endoscoop wordt schoongemaakt met een vochtige (om het mechanisch effect te vergemakkelijken), zachte, niet-pluizige doek voor eenmalig gebruik;
- Het lucht-/waterkanaal wordt (indien aanwezig) gedurende 10 seconden via het waterflesje doorgespoeld met leidingwater en met lucht;
- De biopsie- en afzuigkanalen (indien aanwezig) worden met leidingwater gespoeld om organische afzetting en verstopping te vermijden;
- Het extra spoelkanaal (indien aanwezig) wordt doorgespoeld;
- De elektronische verbindingen worden door ontluchtungskappen beschermd.

2.2. Voorbereidingsfase

Deze fase verloopt in een speciaal hiertoe ingericht lokaal. Deze fase gebeurt steeds manueel en omvat de volgende stappen:

1. de lekttest;
2. de reiniging.

2.2.1. De lekttest

2.2.1.1. Doelstelling

De lekttest laat toe een interne of externe perforatie van de kanalen of van de mantel van de endoscoop op te sporen. Waterinfiltratie beschadigt het instrument. Het instrument moet dan onmiddellijk uit circulatie worden genomen en gecontroleerd worden door de fabrikant.

2.2.1.2.Procedure

De lekttest wordt uitgevoerd door via de lektester lucht in de mantel van de endoscoop te blazen.

Dit gebeurt door middel van:

- ofwel een handpomp met manometer: drukdaling op de manometer wijst op lekkage;
- ofwel een elektrische pomp: er wordt dan continu lucht met een constante druk in de mantel geblazen.

In beide gevallen kan de onder druk zijnde endoscoop worden ondergedompeld zonder risico van waterinfiltratie. Luchtbelvorming toont de geperforeerde plaats aan. Het toestel wordt – nog steeds onder druk – onmiddellijk uit het water gehaald. Wanneer de verdeelfirma het toestel voor herstelling komt ophalen, wordt deze op de hoogte gebracht dat het toestel noch gereinigd, noch gedesinfecteerd werd.

2.2.2. De reiniging

2.2.2.1Doelstelling

De belangrijkste doelstelling van deze stap is het verlagen van de microbiële belasting door het chemisch en mechanisch verwijderen van al het vuil en alle organische resten. De reiniging maakt een verlaging met 1 tot 5 log van een oorspronkelijke besmetting van ongeveer 10^8 tot 10^9 CFU per endoscoop mogelijk, afhankelijk van het type aanwezig micro-organisme, de gebruikte detergenten en hun gebruikswijze.

2.2.2.2.Algemeen

- Het grondig mechanisch en chemisch reinigen van de endoscoop (uit- en inwendig) gebeurt steeds onmiddellijk na elke voorreiniging. Dit voorkomt het aankleven van secreties.
- Het is tevens een voorwaarde voor een efficiënte desinfectie- en/of sterilisatieprocedure.

2.2.2.3.Materiaal

1. Het reinigingsmiddel is een enzymatische oplossing die compatibel is met de endoscoop alsook met de later aangewende desinfectiemiddelen (overzicht van de producten zie punt 3.5.);
2. Het personeel dat instaat voor de behandeling van de endoscoop draagt handschoenen voor eenmalig gebruik (voorzien van ‘lange manchetten’ en die niet door de gebruikte producten kunnen worden aangetast), een beschermingsschort en een bril;

3. Reinigingsborstels worden bij voorkeur slechts eenmalig gebruikt; zo niet wordt de integriteit van het materiaal na elk gebruik nagezien. De diameter en lengte van de borstel zijn aangepast aan de kanalen van de endoscoop;
4. Een spons of een zachte niet-pluizige doek voor eenmalig gebruik;
5. Twee voldoende grote bakken om de volledige onderdompeling van het toestel mogelijk te maken;
6. Één of meerdere spuiten van 50 ml of een afzuigstelsel om de producten in de verschillende kanalen te laten doorstromen;
7. Leidingwater moet vrij zijn van mesofiele micro-organismen (*Legionella*, mycobacteriën, ...) en een temperatuur lager dan 30 °C hebben.

2.2.2.4. Werkwijze

1. De endoscoop wordt in de pas bereide enzymatische detergente oplossing ondergedompeld (extemporaneus).
2. Alle toetsen en geopende ventielen worden verwijderd en met de enzymatische oplossing manueel gereinigd. Ze ondergaan een ultrasoonbehandeling en moeten mee in de desinfectie-wasmachine.
3. Met een borstel worden alle aanklevende weefsels verwijderd uit het aspiratie- en biopsiekanaal. De borstel moet minstens driemaal doorheen de kanalen passeren. Het borstelen mag worden vervangen door een evenwaardige mechanische reinigingstechniek waarbij minstens hetzelfde resultaat wordt verkregen.
4. De enzymatische oplossing wordt opgezogen langs of ingespoten in de verschillende kanalen.
5. Er wordt op toegezien dat het distale uiteinde van de endoscooplenzen en, indien aanwezig, Albaranse hevel zorgvuldig worden gereinigd.
6. De mantel en het stuurhuis van de endoscoop worden met spons of zachte doek gereinigd.
7. Tussen twee gebruiken van de endoscopen:
 - wordt de voor de reiniging gebruikte oplossing verversd;
 - wordt de bak met hetzelfde product (enzymatische oplossing) gereinigd en vervolgens gespoeld.
8. De endoscoop (buitenzijde en kanalen) en hulpstukken worden grondig gespoeld met leidingwater. Het water wordt ingespoten of afgezogen worden langs de verschillende kanalen. Het spoelwater wordt verwijderd en de spoelbak gereinigd.

2.3. Behandelingsfase

2.3.1. Doelstelling

De behandelingsfase omvat vooral het desinfectieproces. De desinfectie beoogt het doden van levende (vooral ziekteverwekkende) micro-organismen.

Als onontbeerlijke voorwaarde om een materiaal correct te desinfecteren, geldt dat het op voorhand zeer zorgvuldig gereinigd werd.

2.3.2. Automatische desinfectie

De automatische of machinale desinfectie wordt sterk aanbevolen.

2.3.2.1. Algemeen

De belangrijkste voordelen van een automatisch proces zijn de volgende:

- de traceerbaarheid van alle stappen;
- een gestandaardiseerde desinfectietijd en productconcentratie;
- de reproduceerbaarheid;
- een minimale blootstelling van het personeel aan toxische stoffen;
- geen enkel hergebruik van reinigings- of desinfectievloeistoffen;
- de melding van de cyclusonderbreking.

Een alarm dat de aandacht vestigt op de afwezigheid van aansluiting van de kanalen van de scoop verdient de voorkeur.

2.3.2.2. Procedure

Deze geautomatiseerde fase omvat de volgende stappen:

- lektest;
- reiniging;
- desinfectie;
- spoelen;
- drogen als het toestel dit toelaat.

Er dient opgelet te worden dat de endoscoop op de juiste manier in het toestel wordt geplaatst en dat alle kanalen correct worden aangesloten, conform de instructies van de leveranciers.

2.3.2.3. Materiaal

Het desinfectietoestel beantwoordt aan de bestaande Europese normering (EN ISO 15883-4 van februari 2008). De aanbevelingen van de fabrikant m.b.t. de autodesinfectiecyclussen van het toestel worden zeker in acht genomen. Onderhoudscontracten met deze fabrikant moeten de voorkeur krijgen.

2.3.3. Manuele desinfectie

Manuele desinfectie wordt enkel toegepast wanneer het desinfectietoestel tijdelijk buiten gebruik is. Deze procedure wordt nauwgezet stap voor stap gevolgd.

De manuele desinfectie houdt een aantal nadelen in:

- risico's van respiratoire en dermatologische irritatie voor het personeel dat met de producten in contact komt;
- de traceerbaarheid moet manueel gebeuren;
- moeilijkheid om het proces te beheren;
- risico van vergissing bij het voorbereiden van de oplossingen en de duur van de onderdompeling;
- risico van niet-naleving van de bewaarduur van de producten en de bereide oplossingen evenals de frequentie van het verversen van de oplossingen.

Nuttige en praktische informatie over de **manuele desinfectiefase** (materiaal en werkmethode), de spoel- en droogfase (werkmethode) wordt in extenso onder **bijlage 02** van dit document opgenomen.

2.3.4. Sterilisatie

Bij gebruik van warmtegevoelige kritische endoscopen wordt een sterilisatie van tevoren overwogen om klaar te zijn voor de ingreep. Thans komen daar maar twee methodes voor in aanmerking.

2.3.4.1. De sterilisatie door onderdompeling in een oplossing van steriliserende chemische agentia

Deze methode wordt net vóór het aanwenden van de endoscoop toegepast ongeacht de opslagduur.

- De behandelingen inzake desinfectie en naspoeling gebeuren aseptisch.

- Het personeel draagt een schort, een muts die al het haar dekt, een masker en steriele handschoenen.
- De spoelbak en het water zijn moeten steriel.
- De dompeltijd wordt aangepast en nageleefd. Er wordt op toegezien dat alle kanalen, welk hun diameter ook mag zijn, goed gevuld worden met het desinfectiemiddel en vervolgens doorspoeld worden met het steriel water.
- De gebruikte doeken om de endoscoop af te drogen zijn steriel.
- Op het einde van de procedure moet de endoscoop volledig droog zijn en in een steriele verpakking worden geplaatst. Hij wordt onmiddellijk gebruikt om te vermijden dat de procedure opnieuw moet worden uitgevoerd.

2.3.4.2. Gassterilisatie (ethyleenoxide of gasplasma)

Deze methode wordt gebruikt voor de sterilisatie van warmtegevoelige instrumenten met een open lumen aan beide uiteinden. De voorkeur gaat nu naar plasma-sterilisatoren. Afhankelijk van de gekozen sterilisatiemethode en het model van de toestellen dient rekening te worden gehouden met de limieten qua doorsnede en lengte van de endoscoopkanalen.

Bij het plaatsen van de flexibele endoscopen in de containers wordt erop toegezien dat de kromtestraal van de endoscoop niet lager is dan 30°.

- Het is noodzakelijk het ontluchtungsklepje te plaatsen om irreversibele beschadiging te vermijden.
- De ventielen worden in de mand geplaatst.
- Na sterilisatie en eventuele desorptie gebeurt de opslag van de flexibele endoscoop altijd in liggende positie om omvormingen en breekschade te vermijden. Een stofarme en droge atmosfeer wordt gewaarborgd en temperatuurvariaties worden vermeden.
- De verpakking draagt een traceerbaarheidsetiket met vermelding van de vervaldatum.

2.4. Opslag

De endoscopen worden na droging verticaal opgehangen in een speciaal daartoe voorbehouden gesloten kast. Deze kast moet binnenin rein zijn en ten minste één keer per week met een oppervlaktedesinfectiemiddel ontsmet worden.

Hulpstukken (kleppen, ventielen, enz.) worden niet op de endoscoop gemonteerd.

Deze ontsmette onderdelen worden in dezelfde kasten bewaard.

n.b. Ventielen van flexibele endoscopen worden slechts bij gebruik teruggeplaatst. Ze worden ingesmeerd met een aangepaste gel aanbevolen door de fabrikant. Gebruik geen producten op basis van vaseline of paraffine die de kunststofcomponenten kunnen dilateren of oplossen. Vermijd smeermiddelen in de vorm van verstuivers waarvan de drijfgassen de oppervlakten van de endoscopen zouden kunnen beschadigen.

De termijn tussen de behandeling van de endoscoop en het gebruik ervan moet worden bepaald. In geval van micro-organismengroei bereikt deze na afloop van deze termijnen zo'n niveau dat opnieuw desinfectie van de endoscoop aangewezen is.

De speciale opslag- en droogruimtes van de endoscopen verbeteren de kwaliteit en verhogen de bewaartijd van de endoscopen (in functie van de aanbevelingen van de fabrikant).

2.5. Transport van endoscopen

Het transport van een endoscoop (na gebruik) van het ene punt naar het andere wordt beveiligd en gebeurt in voldoende grote bakken (die na elk gebruik gereinigd worden). Het gebruik van een vervoerkarretje op wielen verlaagt het risico van beschadiging van de apparatuur.

Als de endoscoop de instelling moet verlaten (bijvoorbeeld voor herstel), wordt hij in een wegwerphoes en in zijn oorspronkelijke verpakking geplaatst. Na herstel wordt de gebruikte hoes weggeworpen. Vooraleer het toestel in gebruik wordt genomen, ondergaat het een volledige reiniging-desinfectiecyclus.

2.6. Controle

Voor elk gebruik worden de integriteit en de functionaliteit van elk onderdeel van de endoscopen en van zijn toebehoren gecontroleerd. Defecte endoscopen worden uit het circuit gehaald en worden vervangen of hersteld.

Voor endoscopen uitgerust met een optisch systeem, wijzen zwarte vlekken op de optiek erop dat sommige vezels gebroken zijn. Als 30% van de lichtvezels gebroken zijn, is het licht niet sterk genoeg en wordt de endoscoop hersteld.

2.7. Behandeling van herbruikbare onderdelen en bijkomende hulpstukken van een endoscoop

Hulpstukken (biopsietangen, dilatatieballonnetjes, ...) zijn vaak moeilijk te reinigen, waardoor het overdrachtsrisico van kiemen verhoogd wordt. Deze hulpstukken doorlopen een stoomsterilisatieproces zodoende dit risico te beperken of er wordt gebruik gemaakt van wegwerpmateriaal.

De hulpmiddelen die bij endoscopie worden gebruikt, kunnen in drie groepen onderverdeeld worden:

1. hulpinstrumenten bij endotherapie (d.i. alle materiaal dat doorheen de endoscoop wordt ingebracht);
2. accessoires verbonden aan de endoscoop;
3. hulpmiddelen bij het reinigingsproces.

Groep 1. Hulpinstrumenten bij endotherapie

- De aanwending van hulpmiddelen voor eenmalig gebruik draagt hier de voorkeur.
- Herbruikbare hulpmiddelen worden na elke procedure gesteriliseerd.
- Voor irrigatie tijdens de endoscopie wordt steriel water gebruikt.
- De slangen die de accessoire kanalen verbinden, ondergaan dezelfde procedure als de endoscoop.

Groep 2. Accessoires verbonden aan de endoscoop

Deze groep hulpmiddelen (toetsen en ventielen, aspiratieslangen en aspiratie-recipienten) komt niet in direct contact met de patiënt zelf, maar er bestaat een grote kans op verontreiniging via het kanaal van de endoscoop.

- Het waterspoelflesje wordt minstens dagelijks gesteriliseerd.
- Het steriele waterspoelflesje wordt met steriel water gevuld.
- De aspiratieslang wordt na elke patiënt vervangen.
- Als de aspiratiezak niet voor eenmalig gebruik is, wordt hij minstens eenmaal per dag op het einde van het programma gedesinfecteerd.
- Alle toetsen en geopende ventielen worden verwijderd en met de enzymatische oplossing manueel gereinigd. Ze ondergaan een ultrasoonbehandeling en moeten mee in de desinfectiewasmachine.

Groep 3. Hulpmiddelen bij het reinigingsproces

- Deze instrumenten komen tijdens de endoscopie niet in direct contact met de patiënt.
- Er worden bij voorkeur wegwerphulpmiddelen gebruikt.
- Herbruikbare borstels worden direct na gebruik gereinigd en afgespoeld; nadien kunnen zij tegelijk met de endoscoop in de endocopen-desinfector worden gereinigd en gedesinfecteerd.

3. Producten gebruikt bij de reiniging en de desinfectie van flexibele warmtegevoelige endoscopen

3.1. Algemeen

Om het risico van overdracht van kiemen tot een minimum te beperken, ondergaan de flexibele warmtegevoelige (niet-steriliseerbare) endoscopen een volledige reiniging en ten minste een hoogwaardige desinfectie na elk gebruik. De gekozen reinigings- en desinfectiemiddelen zijn aan het beoogde doel aangepast en worden correct gebruikt, zodat het materiaal niet beschadigd wordt.

Het kwaliteitsniveau van het desinfectieproces hangt onder andere af van de kwaliteit van het water en de compatibiliteit tussen detergent en desinfectans.

De expertise van de hygiënist, apothekers en fabrikanten kan een hulp zijn bij het adequaat kiezen van de producten.

3.2. Definities

Reiniging:

Reinigingsactie waarbij het vuil wordt ontbonden.

Desinfectie:

De desinfectie is een handeling met tijdelijk resultaat die toelaat, in functie van de bepaalde doelstellingen, de micro-organismen te verwijderen of te doden en/of de ongewenste virussen aanwezig in de besmette inerte middelen te inactiveren. Het resultaat beperkt zich tot de micro-organismen aanwezig op het ogenblik van de handeling.

De desinfectie wordt gekenmerkt door het niveau, de gebruikte producten en het type (chemische en/of thermische) werking.

3.3. Doeltreffendheid van de reinigings- en desinfectieprocessen

Een manuele voorreiniging en een reiniging verwijderen niet alleen zichtbare bevuilding, maar leiden ook tot een belangrijke bacteriële reductie. Deze maken dat het oppervlak van de endoscoop beter bereikbaar is voor het desinfectiemiddel en dat de desinfectie doeltreffender wordt.

Elk desinfectieproces is tot mislukken gedoemd indien onvoldoende reiniging!

Een doeltreffende desinfectie heeft betrekking op:

- het gebruik van een desinfectiewasmachine;
- een hoogwaardige desinfectie in een daartoe bestemde ruimte met doeltreffende verluchting en een afzuiging van de omgevingslucht;
- het gebruik van desinfectiemiddelen overeenkomstig de instructies van de fabrikanten en de huidige aanbevelingen in de wetenschappelijke literatuur;
- het doorspoelen van de endoscoop met een *high level* (hoogwaardig) desinfectiemiddel bij gepaste temperatuur en gedurende de gepaste tijd zoals bepaald door de fabrikant;
- het spoelen na desinfectie met steriel of bacteriologisch beheerd water;
- een correcte afdroging van de endoscoop;
- het naleven van de verversingsfrequentie van de ontsmettende oplossing: hergebruik van het desinfectiemiddel is mogelijk in geval van manueel onderhoud, maar niet bij automatisch onderhoud in een wasmachine. Het risico van afzetting en vervolgens vrijgave van kiemen vanaf de filters, het buizenstelsel en het hele distributiecircuit van de ontsmettende oplossing wordt bij desinfectietoestellen immers beschouwd als een in acht te nemen risicofactor. Dit is niet het geval bij manuele desinfectie.


De analyse van de factoren die voor een doeltreffende desinfectie door middel van een vloeibaar desinfectiemiddel zorgen, omvat: voorafgaande reiniging van het voorwerp, aanwezigheid van organische en anorganische belasting, type en niveau van de microbiële besmetting, concentratie aan kiemdodend middel, contacttijd, temperatuur, pH, aanwezigheid van biofilms of inhibitie door andere stoffen (anionische zepen), ...

Voor de **manuele desinfectie** moeten **bijkomende maatregelen** toegepast worden:

- dagelijks testen om de concentratie aan desinfectiemiddelen na te gaan door middel van controlestrips of kits geleverd door de fabrikanten;

- naleven van de verversingsfrequentie van het bad zoals aanbevolen door de fabrikant. In alle gevallen moet de ontsmettende oplossing helder zijn. De aanwezigheid van bezoedeling is een teken van slechte reiniging en vergt de verbetering van de reinigingsstap en het verversen van de ontsmettende oplossing.

Enkele pathogenen worden hierna in afnemende volgorde van resistentie aan desinfectiemiddelen opgesomd:

- 
- Prionen – NCTA (Niet-conventionele overdraagbare agentia) – Ziekte van Creutzfeldt-Jakob
 - Bacteriële sporen – *Clostridium difficile*
 - Coccidia – *Cryptosporidium parvum*
 - Mycobacteriën – *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium terrae*
 - Virussen zonder lipide-envelop of kleine virussen – poliovirus, coxsackievirus, hepatitis B-virus
 - Schimmels en gisten – *Aspergillus* of *Candidae*
 - Vegetatieve bacteriën – *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
 - Virussen met lipide-envelop of middelgrote virussen – *HIV*, herpesvirus

Clostridium difficile is één van de zeldzame sporenvormende bacteriën betrokken bij sporadische of epidemische gevallen van ziekenhuisinfecties. Tal van endoscopieën worden bij dragers van *Clostridium difficile* uitgevoerd. Het endoscopisch materiaal kan een besmettingsweg vormen. De sporen van *Clostridium difficile* worden als zeer resistent geacht tegen desinfectiemiddelen. Ze zouden echter gevoeliger zijn dan die van *Bacillus subtilis* of *Clostridium sporogenes* die bacteriële sporen zijn, getest in de AFNOR-normen (Association Française de Normalisation). Een zorgvuldige reiniging vóór de desinfectiefase zou het beheersen van dit risico moeten toelaten.

3.4. Vragen bij de keuze van de producten

De keuze van een reinigings- en/of desinfectieproduct moet gebeuren volgens de hierna voorgelegde criteria.

3.4.1. Werking van het product

- Beantwoordt het bestudeerde product aan de behoefte en het voorziene gebruik?

- Werd zijn ontsmettende werking volgens de passende normen voor het toepassingsdomein getest? Is de technische fiche precies, duidelijk en volledig?
- Bevat het etiket van elke verpakking (fles, bus, dosis, ...) precieze, duidelijke en volledige informatie over de gebruikconcentratie, de bereidingswijze en de contra-indicaties?
- Staat er op het etiket en de handelsdocumentatie een telefoonnummer vermeld waar bijkomende informatie of antwoorden op bijzondere vragen kunnen worden verkregen?
- Is de fiche met de veiligheidsgegevens van het product beschikbaar?
- Zijn de aanbevelingen van de fabrikant over de compatibiliteit met de endoscopen beschikbaar?

3.4.2. Informatie

- Is het product agressief of corrosief voor de te behandelen oppervlakken of medische hulpmiddelen?
- Is de benodigde contacttijd gekend?
- Is het product gemakkelijk oplosbaar?
- Is het product gemakkelijk afspoelbaar?
- Kan het product een *ultrasoon*behandeling ondergaan?
- Kan hard water de doeltreffendheid ervan verlagen?
- Wordt de vervaldatum voor dit product op elke verpakking vermeld?
- Is de aanbevolen gebruikstermijn na bereiding gekend?
- Is de latentietijd vóór de vorming van PAZ (parazijnzuur) vermeld?
- Is het product biologisch afbreekbaar?
- Wat met afvalverwijdering (volume, bijzondere maatregelen om lege flesjes te verwijderen)?
- Zijn de onverenigbaarheden genotificeerd?
- Draagt het product de EG-markering?
- Is de schuimproductie bij gebruik beperkt?

3.4.3. Veiligheid en ergonomie

- Wat is de toxiciteit van het product voor de gebruikers?
- Is de verpakking van het product ergonomisch (omvang en gewicht van de bussen, nut van flessen en dosissen, ...), stabiel in verhouding met de beschikbare ruimte?
- Laat de geur van het product dagelijks gebruik toe?

3.4.4. Kosten van de producten

- Laat een prijsanalyse toe om de reële kosten te vergelijken? (gebruiksklare en te verdunnen producten, volumes, maximale gebruiksduur van de oplossingen, ...).

3.5. Keuze van de producten

3.5.1. Reinigingsmiddelen

Bij voorkeur worden detergents met enzymatische werking gebruikt. Poeders en gekleurde producten dienen vermeden te worden. Het gebruik van detergents zonder zeep wordt aanbevolen. Het zeepschuim kan een goed contact van de vloeistoffen met de oppervlakken van het toestel beletten en zo de kwaliteit van het hele reinigingsproces beperken.

Het gekozen detergens moet organische en/of niet-organische resten kunnen verwijderen.

Detergents kunnen de volgende stoffen met reinigende eigenschappen bevatten:

- oppervlakreactieve stoffen die de oppervlaktespanning verlagen en dus de verwijdering van resten vergemakkelijken;
- geactiveerd waterstofperoxide (H_2O_2) dat doeltreffend resten bij kamer temperatuur oplost;
- proteasen die eiwitresten in kleinere en beter oplosbare subeenheden afbreken;
- amylasen die de zetmeelhydrolyse katalyseren;
- lipasen die resten met vetzuren hydrolyseren;
- kwaternaire ammoniumverbindingen;
- enz.

Producten die aldehyden bevatten mogen niet voor de reiniging worden aangewend omdat ze de eiwitten ontaarden en doen stollen. Detergents die amineverbindingen of glucoprotamine bevatten mogen ook niet samen met glutaaraldehyde voor de desinfectie worden gebruikt, omdat ze chemische reacties kunnen veroorzaken die gekleurde residuen tot gevolg kunnen hebben. Enzymatische detergents zijn meestal actiever bij een temperatuur hoger dan 20-22°C en de contacttijden moeten overeenkomstig de aanbevelingen van de fabrikant worden nageleefd. Enzymatische reinigingsmiddelen hebben als voordeel hun neutrale pH en een lagere belasting voor het leefmilieu.

3.5.2. Desinfectiemiddelen

Het ideale desinfectiemiddel is doeltreffend tegen een groot aantal organismen met inbegrip van door bloed getransporteerde virussen en prionen. Het is compatibel met de endoscopen, hun hulpstukken en reinigingsapparatuur. Het is niet-irriterend en gevaarloos voor de gebruiker en het leefmilieu. Alcohol mag hier niet als alternatief voor de desinfectie worden gebruikt, want het bindt eiwitten.

Hun gebruik:

De desinfectieproducten kunnen gebruikt worden voor manuele desinfectie en/of automatische desinfectie.

De onderstaande producten worden voornamelijk voor de **automatische desinfectie** aangewend. Informatie betreffende de producten bestemd voor manuele desinfectie kunnen in het tweede deel van **bijlage 02** over dergelijke behandeling worden geraadpleegd.

A. *Glutaaraldehyde minimum 2% (GA)*

Het GA is één van de meest gebruikte desinfectiemiddelen voor de desinfectie van endoscopen.

Werking:

Bactericide, virucide, sporocide (lange contacttijd is nodig, zich beroepen op de aanbevelingen van de fabrikant), fungicide, mycobactericide werking (trage werking en fenomenen van resistentie zijn mogelijk).

Voordelen:

- Het beschikt over een ruim werkingspectrum en is goedkoop.
- Het beschadigt de endoscopen, hun hulpstukken of de automatische wasmachine niet.

Nadelen:

- Het is ondoeltreffend tegen prionen. Het gebruik ervan is in een aantal landen niet meer toegelaten.
- Impact op de gezondheid van het personeel: irritatie, meer bijzonder ter hoogte van de ogen, de huid en de luchtwegen. Risico van allergie.
- Veiligheid voor de patiënten: de literatuur beschrijft het optreden na een colonoscopie van colitis, darmkrampen en bloederige diarree veroorzaakt door GA-residuen na onvoldoende naspoelen.

Andere nadelen van het GA zijn de eiwitstolling met vorming van biofilms en de onmogelijke verwijdering van alle atypische mycobacteriën bij toepassing van de gewone contacttijden. Dit kan een risico van kruisinfectie bij immuun-geprimeerde patiënten met bijvoorbeeld organismen zoals *Mycobacterium avium complex* veroorzaken.

B. Orthoformaldehyde 0,55% (OFA)

Het OFA is een stabiel en zeer doeltreffend desinfectiemiddel. Het is bijna geurloos, brengt geen schadelijke dampen teweeg, vereist geen activatie. Het is stabiel bij pH-waarden gelegen tussen 3 en 9.

Werking:

Bactericide, virucide, fungicide en sporocide werking (voor deze laatste is de nodige contacttijd zeer lang; zich beroepen op de aanbevelingen van de fabrikant). Het desinfectieniveau (hoogwaardig, intermediair) hangt hier ook van af.

Studies hebben een hogere mycobactericide werking dan die van het GA aangetoond (reductie met 0,5 log van mycobacteriën in 5 minuten). Het OFA vereist langere blootstellingsduur voor aan glutaaraldehyde resistente mycobacteriën.

Voordelen:

- hoogwaardige desinfectie in 12 minuten;

- lange duur doeltreffendheid van het product (twee weken).

Nadelen:

- Het heeft een hoge kostprijs.
- Het veroorzaakt een eiwitstolling met vorming van biofilms.
- Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de blootstellingsniveaus en de risico's op lange termijn voor het personeel. De blootstelling aan OFA-dampen kan irriterend zijn voor het ademhalingsstelsel en de ogen. Een goede ventilatie van de lokalen en het opbergen of opslaan in verzegelde recipiënten is vereist.
- Het kan grijze vlekken op de huid, de kleren, de toestellen of de oppervlakken veroorzaken.

C. Perazijnzuur van 1.100 tot 3.500 ppm (PAZ)

Het PAZ is een zeer doeltreffend desinfectiemiddel dat een goed alternatief voor glutaaraldehyde blijkt te zijn. In vergelijking met GA biedt PAZ een betere biocide doeltreffendheid en werkt het sneller. Perazijnzuur heeft als eigenschap de door het gebruik van GA verharde resten in de biopsiekanalen te kunnen vernietigen. Dit product wordt al lang in het kader van de voedingsmiddelen- en geneesmiddelen- industrie gebruikt; er werd geen resistentie gerapporteerd en het brede activiteitspectrum suggereert dat de micro-organismen geen resistentie voor dit product kunnen ontwikkelen. Dit product wordt door organische stoffen weinig geïnhibeerd en is compatibel met tal van materialen.

Belangrijk is te noteren dat perazijnzuur onder tal van merken met verschillende concentraties, contacttijden en nevenwerkingen in de handel wordt gebracht. Consulteer daarom altijd de gegevens op de verpakking en de technische fiche.

Werking:

Bactericide, virucide, fungicide, mycobactericide, sporocide en 'werkzaam' tegen 'prionen' (groep II).

Voordelen:

- Het PAZ is minder belastend voor het leefmilieu dan GA. Het bindt de eiwitten niet.

Nadelen:

- Eén van de belangrijkste nadelen van perazijnzuur is dat het minder stabiel is dan GA. Twee producten moeten worden vermengd om het PAZ te bekomen en een wachttijd na vermenging moet worden nageleefd opdat het product werkzaam zou zijn.
- Het is corrosief, irriterend en geeft een azijngeur af die onaangenaam voor het personeel kan zijn.
- De oxiderende werking van perazijnzuur kan lekken veroorzaken in de interne kanalen van de endoscoop, vooral als deze voorafgaandelijk met GA ontsmet werd. Daarom mag een endoscoop niet afwisselend worden gedesinfecteerd met PAZ en GA. Als de gebruiker van GA naar PAZ wil omschakelen moet contact worden opgenomen met de fabrikant van de endoscoop om de nodige wijzigingen uit te voeren.
- Perazijnzuur veroorzaakt ook de ontkleuring van de endoscopen maar zonder functionele beschadiging.

D. Geëlektrolyseerd water (EAW: Electrolytic Acid Water)

Sommige desinfectiemachines gebruiken een vernieuwend in ontwikkeling zijnde desinfectieproces met geëlektrolyseerd zuur water dat talrijke voordelen zou kunnen bieden, maar nog gevalideerd moet worden.

4. KWALITEITSBEWAKING EN CONTROLES

4.1. Inleiding

Kwaliteitsbewaking is essentieel voor het garanderen van patiëntveiligheid, ook bij gebruik van endoscopen. Er moet immers nagegaan worden of het desinfectieproces sluitend is om zo overdracht van micro-organismen te voorkomen.

In het ziekenhuis moeten de verantwoordelijken van elke sector, afhankelijk van het toepassingsgebied, zorgen voor de goede inrichting van de lokalen en voor het correct uitvoeren van de procedures (technische afdeling voor de ventilatie, preventieadviseur voor de bescherming van het personeel, verantwoordelijke van de afdeling endoscopie voor het toepassen en controleren van de procedures, ...).

De verantwoordelijke van de privépraktijk moet zelf instaan voor de kwaliteit en controle van het endoscopisch materiaal.

Binnen deze kwaliteitsbewaking moeten er meerdere aspecten nagekeken worden. Deze delen zich op in structuur-, proces- en resultaatsindicatoren. Het is aan te bevelen om deze indicatoren om te zetten tot scorelijsten (*checklist*) die aangepast zijn aan de lokale situatie. Deze maken het mogelijk om een vlotte audit uit te voeren.

Dit hoofdstuk omvat de kwaliteitsbewaking van zowel het machinale als het manuele desinfectieproces.

Mochten er, ondanks alles, toch infecties optreden, dan is het essentieel om te onderzoeken waar het fout gelopen is. Dit hoofdstuk wordt afgerond met een luik rond de uit te voeren epidemiologische enquête bij het optreden van een endoscopiegebonden infectie.

4.2. Structuurindicatoren

Met de structuurindicatoren wordt nagezien in hoeverre de lokalen aan de structurele voorwaarden voldoen om een veilige en adequate desinfectie van endoscopisch materiaal te kunnen waarborgen. Structuurindicatoren hebben te maken met voorwaarden inzake infrastructuur, operationele en organisatorische voorwaarden.

4.2.1. Voorwaarden inzake infrastructuur

Er wordt nagekeken of de lokalen en de inrichting van de lokalen, bestemd voor de reiniging en desinfectie van endoscopen, hiervoor geschikt zijn. Deze controle dient te worden uitgevoerd vóór de ingebruikname van deze lokalen, maar kan nadien, bv. jaarlijks, worden herhaald.

De te evalueren parameters zijn:

4.2.1.1. Algemene te beantwoorden voorwaarden

- In het onderzoekslokaal is er voldoende ventilatie (bij bronchoscopie ->6-12 luchtwisselingen per uur).
- In het onderzoekslokaal zijn de nodige voorzieningen aanwezig voor een onmiddellijke en adequate eerste reiniging van de scoop.
- Het lokaal waar het desinfectieproces zal worden uitgevoerd, is afgezonderd van de onderzoeksruimtes, maar blijft gemakkelijk bereikbaar.
- Een scheiding tussen de propere en vuile zones wordt gegarandeerd.

- De faciliteiten voor handhygiëne (wassen, wrijven, desinfecteren en handschoenen) zijn voorzien.
- Informatie over de kwaliteit van het water is beschikbaar (hardheid, microbiologie {zie **tabel 2 en 3**}, enz.).
- De gebruikte producten worden veilig opgeslagen.
- Er is een aangepaste spoelbak aanwezig voor de manuele reiniging.
- Er zijn instructiefiches voor de reiniging aanwezig (product, operator, frequentie).
- Alle endoscopen, hulpstukken, desinfectiemachines en desgevallend droogkasten zijn geïdentificeerd (om te kunnen linken aan de resultaten van de kwaliteitscontroles, zie ook onder punt 4.4. 'Resultaatsindicatoren').
- De endoscoop met zijn ventielen en knoppen dienen steeds samen gereinigd, gedesinfecteerd en bewaard te worden.

4.2.1.2. Te beantwoorden voorwaarden voor desinfecteren en spoelen

bij machinaal desinfecteren en spoelen

- Het aan- en afvoer watercircuit, de elektrische voorzieningen en de omgevingstemperatuur voldoen aan de voorwaarden gesteld door de fabrikant en aan de regelgeving.
- De vereiste kwaliteit van water gebruikt in de automatische was- en desinfectiemachine wordt bekomen door het gebruik van 0,2 µ microfilters.

bij manueel desinfecteren en spoelen

- Een correct afzuigstelsel wordt geïnstalleerd (afzuigkap en afzuiging van omgevingslucht) om de operator te beschermen tegen dampen; deze worden afgezogen en bij voorkeur naar achter weggevoerd (Koninklijk Besluit van 19 mei 2009 tot wijziging van het koninklijk besluit van 11 maart 2002¹).
- Er is een relatieve onderdruk in het lokaal aanwezig.
- Aangepaste bakken voor desinfectie en spoelen zijn aanwezig.
- Indien gewerkt wordt met toxische producten (zoals glutaraaldehyde), zijn deze recipiënten afsluitbaar met een deksel.
- Er is beschermuitrusting aanwezig (masker, beschermbril, nitril handschoenen, beschermerschort met lange mouwen).
- De waterkwaliteit voor manuele reiniging moet voldoen aan de vereisten gesteld in onderstaande tabellen.

TABEL 2: Kwaliteitsniveau van het te gebruiken water volgens het vereiste behandelingsniveau.

Vereiste behandeling	Procedure
Chemische sterilisatie	Steriel water
Hoogwaardige desinfectie door dompeling	Bacteriologisch beheerst water (gefilterd), met name vrij van <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bv.: eindspoeling van de fibroscopen
Desinfectie van intermediair niveau	Water dat aan de drinkbaarheidscriteria beantwoordt (standaard) Bv.: tussenspoeling van alle medische hulpmiddelen / eindspoeling van digestieve endoscopen

TABEL 3: Microbiologische criteria van het water voor 'standaardzorgen' en van het bacteriologisch beheerst water.

Type opsporing	Standaardwater	Bacteriologisch beheerst water	
	Doelniveau ¹	Doelniveau	Interventieniveau ²
Aërobe flora reactiveerbaar bij 22°C	≤ 100 CFU/ml	≤ 1 CFU/100ml	≥ 10 CFU/100 ml
Aërobe flora reactiveerbaar bij 36°C	≤ 10 CFU/ml	–	–
Totale coliformen	< 1 CFU/100ml	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 1 CFU/100ml	< 1 CFU/100ml	≥ 1 CFU/100ml

¹ te bereiken niveau

² niveau waarbij een verbetering vereist is

4.2.1.3 Te beantwoorden voorwaarden voor drogen en bewaren

Zijn aanwezig:

- medische perslucht;
- alcohol 70 %, spuiten, schone/steriele doeken;
- bewaarkasten om endoscopen verticaal op te hangen. Deze moeten gesloten en goed geventileerd zijn;
- goed reinigbare opbergsystemen voor steriele of gedesinfecteerde hulpstukken.

- Indien er endoscopendroogkasten geplaatst worden, voldoen de elektrische en andere technische voorzieningen (bv. persluchtaansluiting) aan de voorwaarden gesteld door de fabrikant en de regelgeving.

4.2.2. Operationele voorwaarden

4.2.2.1. Te beantwoorden voorwaarden voor desinfecteren en spoelen

bij machinaal desinfecteren en spoelen

Deze voorwaarden worden gecontroleerd bij de installatie van het toestel, na herstellingen, bij wijziging van de processen en verder jaarlijks.

Gespecialiseerd personeel neemt deze controle op zich (kennis inzake microbiologie, ziekenhuishygiëne, chemicaliën, flexibele endoscopen en regelgeving zijn vereist). De fabrikant moet instrueren hoe de verschillende parameters en functies getest kunnen worden.

- Het toestel dat werd geleverd, voldoet aan de gestelde vereisten (norm EN ISO 15883-4).
- Het toestel is correct geïnstalleerd.
- De alarmfuncties zijn operationeel en werken correct.
- Het toestel werkt zodanig dat de volgende vooraf bepaalde parameters gecontroleerd kunnen worden:
 - de temperatuur, de druk en de *flow* zijn zoals vereist (kalibratie van de sensoren);
 - de dosering van de producten is zoals vereist (kalibratie van de doseersystemen).
- De gebruikte producten zijn niet vervallen.

bij manueel desinfecteren en spoelen

- De gebruikte producten zijn niet vervallen.
- De gebruikte producten/oplossingen zijn nog actief en helder (bv. teststrip bij glutaaraldehyde).

4.2.2.2. Te beantwoorden voorwaarden voor drogen en bewaren

(Indien er endoscopendroogkasten gebruikt worden.)

- Het toestel dat werd geleverd, voldoet aan de gestelde vereisten (*French standard* NF S98-030).
- Het toestel is correct geïnstalleerd.
- De alarmfuncties zijn operationeel en werken correct.

4.2.3. Organisatorische voorwaarden

- Er zijn veiligheidsfiches voor alle gebruikte producten beschikbaar.
- Er zijn gebruiksfiches voor alle gebruikte producten beschikbaar.
- De gebruikshandleiding van de endoscopen is aanwezig.
- Er is een coördinator aangesteld voor de procesbewaking.
- De handleidingen van de aanwezige toestellen (droogkast endoscopen wasmachine, ...) zijn beschikbaar.
- Er is een onderhoudsschema voor de aanwezige toestellen opgesteld.
- Het personeel beschikt over de noodzakelijke kwalificaties (opleiding, competenties, ...).
- Er is een procedure beschikbaar betreffende het reinigen en desinfecteren, drogen en bewaren van het endoscopisch materiaal.
- De verschillende toestellen, producten en endoscopen zijn onderling compatibel.

=> **voorwaarden betreffende microbiologische controles**

(zie ook onder ‘resultaatsindicatoren’)

- De voorwaarden met betrekking tot de staalnameprocedures en de interpretatie van de resultaten van microbiologische controles worden op voorhand vastgelegd in een document . In een ziekenhuis wordt dit document door het Comité voor Ziekenhuishygiëne goedgekeurd.
- Een bemonsteringsplan voor bacteriologische controles is aanwezig (routinekweken, validatie van de apparatuur, vermoeden van transmissie van iatrogene infectie).
- Een register met de resultaten van voorbije kweken is ter inzage op de dienst endoscopie.
- Instructies bij afwijkende resultaten zijn aanwezig op de dienst endoscopie.

4.3. Procesindicatoren

Deze indicatoren laten toe om na te gaan of:

- de procedure betreffende het reinigen en desinfecteren van het endoscopisch materiaal volledig en correct wordt gevolgd (bv. juiste producten, juiste concentratie, juiste contacttijd, juiste volgorde, ...);
- de procedure betreffende het drogen en bewaren van het endoscopisch materiaal volledig en correct wordt gevolgd;
- de vervangingsfrequentie van de producten correct wordt aangehouden;
- er een logboek per scoop en per endoscopenwasmachine wordt bijgehouden.

4.4. Resultaatsindicatoren

=> microbiologische controles

Microbiologische controles kunnen worden aanbevolen:

- als onderdeel van validatie bij aanschaf, na herstellingen en na een ingrijpende aanpassing van de procedure;
- routinematig als resultaatcontrole van het hele proces;
- bij vermoeden van overdracht van micro-organismen gebeurt een bemonstering die op verschillende plaatsen wordt uitgevoerd.

Bij de uitvoering ervan moet men weten dat:

- microbiologische controles steeds in afspraak met het bevoegde laboratorium gebeuren;
- de bemonstering door medewerkers van ziekenhuishygiëne en/of endoscopie gebeurt;
- een aseptische uitvoering vereist is;

- men de keuze heeft tussen:
 - een bemonstering van de endoscopen na doorlopen van een volledig was-, droog- en bewaarproces;
 - een *challenge test* (definitie en verklaringen zie EN ISO 15883).
- de coördinator ervoor zorgt dat alle data verzameld worden en een trendanalyse doet om een eventuele epidemie voor te zijn.

4.4.1. De endoscoop

4.4.1.1. Frequentie van routinekweken

- Microbiologische tests kunnen beperkt zijn wanneer er een goede technische controle van de apparatuur is en er een gedocumenteerde procescontrole (logboek) gebeurt.
- Een jaarlijkse afname op elke scoop is vereist. Er kan een rotatiesysteem worden opgezet waarbij bv. om de drie maanden bij een deel van de scopen routinekweken worden afgenomen.
- Indien men een contaminatie vermoedt of de *challenge test* niet conform is, moeten de kweek van de endoscoop en die van het spoelwater van de endoscopenwasmachine waarin deze werd gedesinfecteerd, gelijktijdig worden uitgevoerd.

4.4.1.2. Methode

De kanalen

- Spoel elk kanaal met 20 ml steriele fysiologische oplossing (NaCl 0,9 %). Vang deze vloeistof op in een steriel recipiënt.
- Gebruik indien nodig aangepaste connectoren om de spuit te verbinden met het kanaal. Volg hiervoor de aanwijzingen van de fabrikant van de endoscoop.

Het oppervlak

- Gebruik steriele wissers, bevochtigd met steriele fysiologische oplossing (NaCl 0,9 %), om uitstrijkjes te nemen op verschillende plaatsen van de buitenzijde van de scoop, bv. het distale uiteinde, ingangspoorten van kanalen, ...
- Plaats elke wisser apart in een gepast transportmedium.

De aangekoppelde waterspoelfles

- Neem 200 ml water uit de aangekoppelde waterfles met een steriele spuit.
- Gebruik indien nodig aangepaste connectoren om de spuit te verbinden met de waterfles. Volg hiervoor de aanwijzingen van de fabrikant van de endoscoop.

4.4.2. De endoscopenwasmachine

4.4.2.1. Frequentie

- De staalnamen voor routinekweken worden met een tussentijd van maximum drie maanden uitgevoerd.

4.4.2.2. Methode

- Neem 200 ml van het laatste spoelwater met een steriele spuit.
- Volg hiervoor de aanwijzingen van de fabrikant van de endoscopen wasmachine.

4.4.3. Interpretatie van de resultaten

4.4.3.1. Algemeen

Zowel indicatororganismen als totaal kiemgetal kunnen worden bepaald.

Volgens voorliggende bijlage, verloopt het opsporen van volgende indicator micro-organismen als volgt:

- *Enterobacteriaceae*;
- *Pseudomonas*;
- *Staphylocoques*;
- ...

4.4.3.2. Referentiewaarden

Op analoge wijze verstrekt dezelfde bron de volgende indicatieve informatie:

- Vloeibaar staal van kanalen:
 - < 20 CFU/kanaal;
 - geen indicator micro-organisme aanwezig.
- Wissers
 - kwantificatie is niet aan te bevelen;
 - geen indicator micro-organisme.
- Waterkweken
 - < 10 CFU prr 100 ml;
 - geen indicator micro-organisme.

TABEL 4: Interpretatie van de resultaten voor het microbiologische toezicht op de endoscopen (de waarden worden als indicatie gegeven).

Desinfectieniveau	Beoogd niveau	Alertniveau	Actieniveau
High level desinfectie en spoeling met steriel water	Totale flora < 1 CFU	–	Totale flora \geq 1 CFU OF aanwezigheid van indicator micro-organismen
Desinfectie van intermediair niveau en spoeling met bacteriologisch beheerst water*	Totale flora < 5 CFU EN afwezigheid van indicator micro-organismen	Totale flora 5-25 CFU EN afwezigheid van indicator micro-organismen	Totale flora > 25 CFU OF aanwezigheid van indicator micro-organismen
Desinfectie van intermediair niveau en spoeling met water voor standaard verzorging*	Totale flora < 25 CFU EN afwezigheid van indicator micro-organismen	Totale flora 25-100 CFU EN afwezigheid van indicator micro-organismen	Totale flora > 100 CFU OF aanwezigheid van indicator micro-organismen

* Bij de interpretatie van de resultaten wordt beschikt over een recent resultaat van de microbiologische controle van het spoelwater of wordt gelijktijdig een controle op dit water uitgevoerd.

4.4.3.3. Interpretatie en acties

TABEL 5: Interpretatie en acties volgens het aangetroffen micro-organisme.

Micro-organisme	Interpretatie	Actie
<i>E.coli</i> , enterokokken, <i>Enterobacteriaceae</i>	Onvoldoende reiniging of desinfectie (niet geborstelde kanalen, onvoldoende concentratie of contacttijd van de gebruikte producten, ...)	Nazicht van de desinfectieprocedure met nadruk op het reinigen
	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanische of elektronische defecten van de endoscopen-wasmachine • Designfouten van het toestel met stilstaand water 	Volledig nazicht van de machine
<i>P. aeruginosa</i> en andere gramnegatieve nonfermenters	<ul style="list-style-type: none"> • Onvoldoende spoeling • Contaminatie van het spoelwater • Contaminatie van de wasmachine door mechanisch of elektronisch defect • Contaminatie van de filtersystemen • Designfouten van het toestel met stilstaand water 	Nazicht van de watertoevoer en van de spoelprocedure: <ul style="list-style-type: none"> • Waterkwaliteit • Manuele of machinale spoeling • Volledig nazicht van de machine • Autodesinfectiecyclus
	Onvoldoende drogen voor opslag	Nazicht van de droogprocedure en van de ventilatie in de opslagruimten
<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	Herbesmetting van de scopen door: <ul style="list-style-type: none"> • foutieve opslag of transport • onvoldoende handhygiëne 	Nazicht van de procedures voor opslag, transport en manuele verhandeling
	Contaminatie tijdens afnemen stalen	Herhaal staalname

Atypische mycobacteriën, <i>Legionella spp.</i>	Contaminatie van endoscopenwasmachine en watertoevoer	Nazicht van watertoevoer en procedures <ul style="list-style-type: none"> • Manuele of machinale spoeling • Autodesinfectiecyclus • Volledig nazicht van de machine.
---	---	---

4.5. Epidemiologische enquête in geval van endoscopiegebonden infecties

Nosocomiale infecties gerelateerd aan endoscopie (niet te wijten aan zelf- besmetting) zijn meestal veroorzaakt door het niet correct opvolgen van nationale en internationale richtlijnen ter zake. Tussentijdse audits van de correcte toepassing van de voorgeschreven werkwijzen in de dagelijkse praktijk helpen het overdrachtsrisico te voorkomen.

Indien er toch infecties optreden met mogelijke oorsprong bij de endoscopie, dan dient er een zorgvuldig epidemiologisch onderzoek gestart te worden. Dit wordt gedaan in samenspraak met het **team voor ziekenhuishygiëne** en het laboratorium voor microbiologie.

- De opsporing van een infectie die binnen de 72 uur opduikt en die lijkt verband te houden met de endoscopie moet aan de dienst endoscopie worden gemeld en maakt het voorwerp uit van een registratie.
- De traceerbaarheid van zowel de onderzoeksprocedures, patiënten, manipulatoren van het materiaal, als de desinfectie-, droog- en bewaarprocedures en het materiaal zelf moeten verzekerd zijn om in geval van infectieprobleem de bron van contaminatie te kunnen achterhalen. Van iedere reinigings-, desinfectie- en stockageprocedure moet daartoe een manuele of (bij voorkeur) geautomatiseerde registratie bijgehouden worden met minstens:
 - identificatie van de scoop en de toebehoren;
 - gegevens van de patiënt;
 - uitvoerders van de verschillende deelprocedures;
 - resultaten van de microbiologische kweken;
 - eventuele problemen, de analyse ervan en de ondernomen acties.

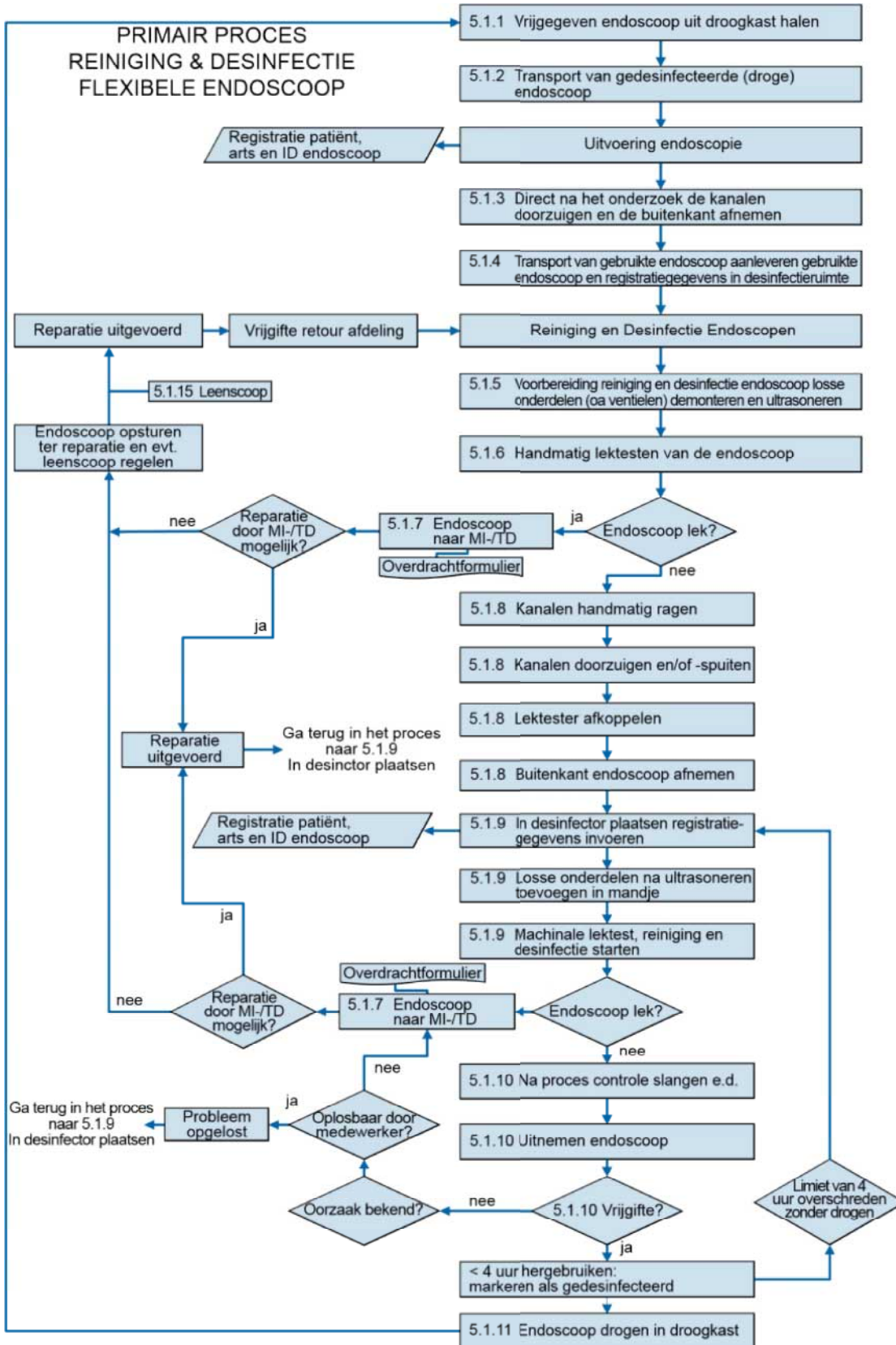
Deze registratie moet ten allen tijde raadpleegbaar en gemakkelijk toegankelijk zijn. De gegevens worden, conform de wetgeving over het medische dossier, gedurende 30 jaar bewaard.

- In geval van epidemie wordt een intensief onderzoek uitgevoerd naar de bron van contaminatie:

- microbiologische controle van de endoscopen (alle kanalen, interne en externe oppervlakken en de waterfles);
- controle van de endoscopenwasmachine (microbiologische controle van het laatste spoelwater, nazicht van de filters);
- microbiologische controle van het leidingwater;
- nazicht van eventuele externe filters.
- Bij een epidemie worden de betrokken scopen/machines/onderzoeksruidten buiten gebruik gesteld tot microbiologische testen en/of het naleven van de verschillende stappen van de procedure de veiligheid van gebruik opnieuw garanderen.
- Bij vermoeden van een contaminatie en/of epidemie worden betrokken patiënten opgeroepen voor evaluatie van mogelijke infecties.

6. BIJLAGEN

bijlage 01: Stroomschema SFERD (2009)



Bijlage 02-1 Praktische informatie over de manuele desinfectie**a) Desinfectiefase****a-1) Materiaal**

Er bestaan meerdere producten op de markt. De meest gebruikte zijn glutaaral- dehyde, perazijnzuur en orthoftaalaldehyde. Deze zijn werkzaam tegen vegetatieve bacteriën, mycobacteriën, virussen en schimmels op voorwaarde dat de concentratie en contacttijden nageleefd worden. De doeltreffendheid van de oplossing wordt meestal met strips getest. Een overzicht van de verschillende producten, met hun voor- en nadelen wordt ook in punt 3.5. (machinale desinfectie) opgenomen.

a-2) Werkwijze

Omwille van hun toxiciteit en hun mogelijke mutageniteit moeten de oplossingen in gesloten onderdompelingbakken en in goed verluchte lokalen (6 vol/u) worden gebruikt; een afzuigkap voor een goede verwijdering van dampen is zeer belangrijk.

Het personeel belast met de desinfectie van het materiaal moet een kledij dragen die het tegen contact met en spatten van besmette of toxische producten beschermt: nitrilhandschoenen met lange manchettes, niet-doorlaatbare overschoort, verzorgings- masker, beschermingsbril.

Bij onderdompeling is het van groot belang dat alle inwendige kanalen in contact komen met de ontsmettende oplossing gedurende de vereiste tijd. Er mogen geen luchtbellens aanwezig zijn. Daartoe wordt de endoscoop schuin in de oplossing gebracht en dan plat gelegd. Door middel van een spuit wordt de oplossing in het kanaal opgezogen. De spuit wordt ter plaatste (uitgang van het kanaal) gelaten.

Bakken en deksels moeten na verwijdering van de ontsmettende oplossing gereinigd en gedroogd worden.

Vervaldatum en -uur van de ontsmettende oplossing worden op de bakken vermeld evenals het aantal keren dat deze gebruikt werd.

b) Spoelfase

Gezien de toxiciteit van het gebruikte desinfectiemiddel is het noodzakelijk de endoscopen na desinfectie grondig na te spoelen. Hetzelfde geldt voor de hulpstukken indien deze niet gesteriliseerd worden. Hiervoor gebruikt men steriel of bacteriologisch beheerd water.

Laat eerst alle desinfectievloeistof uit de inwendige kanalen van de endoscoop vloeien vooraleer deze in het water te leggen. Maak gebruik van een spuit om de kanalen manueel door te spuiten. Leg de endoscoop in het water. Spoel grondig het uit- en inwendige van de endoscoop met een spuit.

Na elk gebruik wordt de spoelbak geleidigd, gedroogd en ontsmet met alcohol 70% als die niet gesteriliseerd kan worden.

c) Droogfase

Deze fase is zeer belangrijk om elk risico van herbesmetting te vermijden. Deze procedure vermijdt de groei van mogelijk nog aanwezige micro-organismen in een vochtige omgeving.

werkwijze

- Een volledige droging van de endoscoop wordt verkregen door alcohol 70% door de kanalen te spuiten, vervolgens deze droog te blazen met medische perslucht bij een maximale druk van 0,5 bars en de buitenzijde met een propere/ steriele doek voor eenmalig gebruik af te drogen.
- Als het endoscopisch materiaal onmiddellijk wordt hergebruikt is de inspuiting van alcohol 70% niet nodig.

Bijlage 02-2: Bijkomende informatie over het gebruik van desinfectie middelen voor de manuele procedure.**a) Glutaaraldehyde minimum 2% (GA)**

De contacttijd is afhankelijk van het besmettingsrisico; dit kan drie uur duren.

De contacttijd moet met de aanbevelingen van de fabrikant overeenkomen.

De GA-concentratie moet volgens de indicaties van de fabrikant door middel van strips geleverd door de fabrikant of met een specifiek instrumentarium worden gecontroleerd.

De maximale theoretische doeltreffendheidsduur van een alkalische (geactiveerde) oplossing met 2 % GA zonder oppervlakteactieve stof belooft 14 dagen.

De concentratie van deze stoffen in de lucht moet zo laag mogelijk worden gehouden, in ieder geval onder de beroepsmatige grenswaarden voor de blootstelling.

Bijzondere aandacht moet naar de gebruiksomstandigheden voor het personeel gaan: individuele beschermuitrusting en doeltreffende ventilatie van de lokalen.

b) Orthoformaldehyde 0,55% (OFA)

Het OFA is een stabiel en zeer doeltreffend desinfectiemiddel. Het is bijna geurloos, brengt geen schadelijke dampen teweeg, vereist geen activatie. Het is stabiel bij pH-waarden gelegen tussen 3 en 9.

werking

- Bactericide, virucide, fungicide en sporocide werking (voor deze laatste is de nodige contacttijd zeer lang; zich beroepen op de aanbevelingen van de fabrikant). Het desinfectieniveau (hoogwaardig, intermediair) hangt hier ook van af.
- Studies hebben een hogere mycobactericide werking dan die van het GA aangetoond (Reductie met 0,5 log van mycobacteriën in 5 minuten). Het OFA vereist langere blootstellingsduur voor aan glutaraaldehyde resistente mycobacteriën.

voordelen

- hoogwaardige desinfectie in 12 minuten;
- lange duur doeltreffendheid van het product (twee weken).

nadelen

- Er is een hoge kostprijs.
- Het veroorzaakt een eiwitstolling met vorming van biofilms.
- Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de blootstellingsniveaus en de risico's op lange termijn voor het personeel. De blootstelling aan OFA-dampen kan irriterend zijn voor het ademhalingsstelsel en de ogen. Een goede ventilatie van de lokalen en het opbergen of opslaan in verzegelde recipiënten zijn vereist. ☐ Het kan grijze vlekken op de huid, de kleren, de toestellen of de oppervlakken veroorzaken.

c) Perazijnzuur van 1.100 tot 3.500 ppm (PAZ)

Zodra de oplossing bereid is, moet ze om de 24 uur worden ververs. Na openen van de verpakking moeten de producten binnen een termijn van 1 tot 7 dagen worden ververs. De perazijnzuurconcentratie moet worden gecontroleerd door middel van de strips of kits geleverd door de fabrikant; deze zullen de minimum nodige concentratie bepalen om doeltreffend te blijven tegen alle pathogene agentia die kunnen worden getroffen.

d) Chloordioxide

Chloordioxide wordt in Frankrijk en Groot-Brittannië als oxiderend agens aangeboden, en is ook in België verkrijgbaar. Het product heeft een sporocide werking, maar is ondoeltreffend tegen prionen. De doeltreffende concentraties met het oog op een sporocide werking kunnen moeilijk in automatische wasmachines worden bereikt zonder het risico te lopen de endoscopen te beschadigen. Daarom wordt het product vooral voor manuele desinfectie gebruikt. Het is in meerdere uitvoeringen beschikbaar (vloeistof voor onderdompeling, geïmpregneerde doekjes, ...), is zeer gebruiksvriendelijk en weinig toxisch. Daarenboven heeft het zeer korte contacttijden (bv. sporocide in 5 minuten voor de vloeibare vorm). Het product is weliswaar weinig stabiel en wordt ter plaatse aangemaakt door twee componenten te vermengen.

Na enkele uren valt het terug uiteen in water en natuurlijke zouten, waardoor het tegelijk niet milieubelastend is. Gezien het een oxidans is, kan er schade optreden aan de scopen. Compatibiliteit dient te worden nagegaan bij de fabrikant. Gezien de huidige producten weinig tot geen vrij chloor bevatten en er meestal een neutralisator ingebouwd werd, valt er niettemin weinig schade te verwachten.

Kwaliteitsniveau van het te gebruiken water volgens het vereiste behandelings- niveau.

Vereiste behandeling	Procedure
Chemische sterilisatie	Steriel water
Hoogwaardige desinfectie door dompeling	Bacteriologisch beeerst water (gefilterd) met name vrij van <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bv: eindspoeling van de fibroscopen
Desinfectie van intermediair niveau	Water dat aan de drinkbaarheidscriteria beantwoordt (standaard) Bv: tussenspoeling van alle medische hulpmiddelen / eindspoeling van digestieve endoscopen

De punten over kwaliteitsbewaking voor de manuele desinfectieproces zijn in Hoofdstuk 4 terug te vinden.

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 30 september 2020.

FILIP

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,

M. DE BLOCK

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 TOEPASSINGSGEBIED	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 BEREIDINGSPRAKTIJKEN 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 HYGIËNE	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 AFGewezen, 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
	TESTGRENSWAARDEN 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 kwaliteitsverzekeringssysteem 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 geïjkt worden, op correcte werking gecontroleerd worden en op gezette tijden opnieuw geïjkt 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 verpakkingeninstructies 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 gebruikspannen (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 gebruikperiode 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 formuleren 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. Uitbested werk

7.1 Beginselen

1. Afhankelijk van de lokale situatie en van de nationale wetgeving kan werk dat door een verzorgingsinstelling wordt uitbested, 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 kwaliteitscontrolesresultaten. Zulke diensten, die vaak aan een andere afdeling of organisatie worden uitbested, kunnen bestaan uit het volgende:
 - a. onderhoud van het luchtbewerkingsstelsel, 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 uitbested 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.

7.2 Algemene vereisten

1. Een technische “service level agreement” (overeenkomst) moet de details van de verrichte werkzaamheden, de specificaties waaraan het moet voldoen en de verantwoordelijkheden van iedere partij specificeren.
2. De overeenkomst moet worden geautoriseerd en ondertekend door de opdrachtnemer (d.w.z. de derde partij) en door de eindverantwoordelijke van de opdrachtgever.

7.3 Opdrachtgever

1. In de overeenkomst moet de opdrachtgever exact aangeven wat het vereiste dienstenniveau is en aan welke specificaties dit moet voldoen.
2. De opdrachtgever moet zich ervan verzekeren dat de opdrachtnemer competent is en – indien nodig – is geautoriseerd om de dienst met goed gevolg te leveren. De mate waarin de opdrachtnemers worden gecontroleerd, moet op basis van een risicobeoordeling worden vastgesteld. In deze risicobeoordeling moet bestaand bewijs worden opgenomen dat een opdrachtnemer voldoet aan de overeenkomst en aan de wettelijke vereisten (bijv. goede bereidingspraktijken). Controles van opdrachtnemers moeten worden uitgevoerd door de Verantwoordelijke persoon of door een persoon die hiervoor is aangewezen door de Verantwoordelijke persoon.
3. Alle door de opdrachtnemer opgestelde rapporten die resultaten of uitgevoerde werkzaamheden samenvatten, moeten door de opdrachtgever formeel worden beoordeeld en geaccepteerd als in overeenstemming zijnde met de vereiste specificaties. Deze beoordeling en formele acceptatie moeten in detail worden uitgewerkt in procedures van het kwaliteitssysteem, en de procedures moeten aangeven wie er geautoriseerd is om deze rapporten te beoordelen en te accepteren.

7.4 Opdrachtnemer

1. Al het werk moet worden uitgevoerd volgens de overeenkomst.
2. Diensten of resultaten die niet in overeenstemming zijn met de vereiste specificaties, moeten worden gemeld aan de Verantwoordelijke persoon van de opdrachtgever.
3. De opdrachtnemer mag geen van de hem in het kader van de overeenkomst toevertrouwde werkzaamheden overdragen aan een derde zonder voorafgaande evaluatie en goedkeuring van de afspraken door de opdrachtgever. Afspraken tussen de opdrachtnemer en een derde tot stand zijn gekomen, moeten garanderen dat de voorbereidings- en kritieke informatie op dezelfde wijze ter beschikking worden gesteld als tussen de oorspronkelijke opdrachtgever en de opdrachtnemer.

8. Klachten en terugroeping van producten

8.1 Beginselen

Alle fouten, defecten, klachten en andere tekenen van kwaliteitsproblemen moeten op basis van een schriftelijke procedure zorgvuldig worden bestudeerd. Teneinde eindproducten met grote gebreken snel en effectief te kunnen terugroepen, moet een geschikte procedure worden ontwikkeld.

8.2 Kwaliteitsproblemen

1. Fouten, defecten, klachten en andere tekenen die wijzen op kwaliteitsproblemen, moeten worden onderzocht. Passende maatregelen moeten worden getroffen om ervoor te zorgen dat doeltreffende corrigerende actie wordt ondernomen. De bron en de inhoud van de gebreken, de genomen corrigerende maatregelen en de uitgevoerde tests moeten worden gedocumenteerd en aan het

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 uitbested 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.

BIJLAGE 1
RICHTSNOEREN BETREFFENDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE STERIELE
BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN

Inleiding

1. De steriele bereiding van geneesmiddelen omvat:
 - de bereiding van terminaal gesteriliseerde producten;
 - de aseptische bereiding van producten.
2. Deze bijlage is een aanvulling op het hoofddeel van deze richtsnoer en specificeert aanvullende regels voor de bereiding van steriele geneesmiddelen. De hoofdstukken in deze bijlage vermelden in eerste instantie de regels die van toepassing zijn op alle soorten steriele bereidingen die hierboven genoemd zijn en worden daarna – indien nodig – gevolgd door subsecties die specifieke richtsnoeren bevatten die enkel van toepassing zijn op één productcategorie.
3. Steriele bereidingen worden beschouwd als een categorie producten van een hoog risico, bijvoorbeeld door:
 - De verhoogde kans op microbiologische contaminatie voor producten die worden bereid in ongecontroleerde omgevingen;
 - De hogere niveaus van microbiële vervuilende stoffen in ongecontroleerde omgevingen;
 - Het verhoogde risico op systemische infectie die verband houdt met producten die worden bereid in ongecontroleerde omgevingen;
 - Het verhoogde risico op medicatiefouten bij het bereiden van injecties zonder toezicht door een apotheker.

De bereiding moet plaatsvinden in goed gecontroleerde omgevingen, gebruikmakend van goed vastgestelde, op kwaliteitsverzekering gebaseerde procedures. Dit vermindert het risico dat met deze producten verband houdt aanzienlijk.

4. Voor afzonderlijke soorten producten zijn voorbeelden van hun meer specifieke risicofactoren:

Cytotoxische stoffen en radiofarmaca: Hoog niveau van gevaar voor de operator die het product bereidt en hoog risico op bereidingsfouten.

Totale parenterale voedingsoplossingen: Kan erg complex zijn afhankelijk van de formule en het aantal toevoegingen; er bestaat ook een hoog risico op microbiële contaminatie en een hoog risico op bereidingsfouten.

Ruggenprikken en cardioplegische oplossingen: Hoog risico in verband met microbiële contaminatie.

Infusen en loophulpmiddelen (bijv. door de patiënt gecontroleerde analgesie): Risico op microbiële groei; sommige producten kunnen gedurende lange perioden worden toegediend bij temperaturen die tijdens de toediening op of nabij de lichaamstemperatuur liggen; technische complexiteit is ook een risico.**Infusies, injectiespuiten en mini-infuuszakken:** Risico op bereidingsfouten en microbiële contaminatie. Sommige oplossingen kunnen de groei van bacteriën en/of schimmels bevorderen. Sommige oplossingen kunnen gedurende zeer lange perioden worden toegediend.

Irrigaties (behalve oftalmische): Duur van de toediening.

Bereidingen voor het oog – niet-geconserveerd of geconserveerd: Risico op microbiële groei; complexiteit; risico op bereidingsfouten.

Andere (bijv. biologische stoffen, factor VIII): Moeten per product worden beoordeeld.

SECTIE 1**Personeel**

5. De verantwoordelijke persoon moet over relevante kennis beschikken, actuele praktische en theoretische ervaring in de bereiding van steriele producten hebben en een passende opleiding in microbiologie hebben gevolgd.
6. Alle steriele bereidingen moeten worden uitgevoerd door voldoende opgeleid personeel. Productie supervisors van steriele bereidingsactiviteiten moeten daartoe bevoegd zijn en moeten schriftelijk toestemming hebben gekregen van de verantwoordelijke persoon.
7. Alle personeelsleden die in de steriele bewerking werken, moeten volledig bewust gemaakt worden van de mogelijke gevolgen van een eventuele afwijking van gevalideerde procedures, zowel voor de integriteit van het product als voor de patiënt. De kritische aard van het proces moet regelmatig in herinnering worden gebracht.
8. Voordat steriele werkzaamheden worden aangevangen, moeten alle medewerkers voldoende worden opgeleid en hun bekwaamheid worden beoordeeld. In het bijzonder moeten radiofarmaceutische medewerkers passende opleiding in de nationale wetgeving op het gebied van ioniserende stralingsvoorschriften te hebben gevolgd.
9. Alle medewerkers moeten een opleiding krijgen die hen zal voorzien van:
 - a) voldoende kennis van goede fabricagepraktijken of goede bereidingspraktijken;
 - b) kennis van lokale werkwijzen, met inbegrip van gezondheid en veiligheid;
 - c) bekwaamheid in de benodigde steriele vaardigheden;
 - d) kennis van farmaceutische microbiologie;
 - e) praktijkkennis van de afdeling, de producten en de aangeboden diensten.
10. Regelmatige beoordelingen van de bekwaamheid van ieder personeelslid om steriele handelingen te verrichten, moeten worden uitgevoerd, en er moet waar nodig worden voorzien in bij- of herscholing.

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

11. Toezichthoudend personeel binnen de afdeling voor aseptische bereiding moet kennis hebben van schone ruimte en van de technologie van apparaten voor schone lucht in combinatie met grondige kennis van alle bijzondere ontwerpaspecten in hun afdelingen, bijv. ventilatiesystemen, plaatsing en klasse van HEPA-filters, type werkstations, ontwerp van isolators, enz.
12. Personeelsleden die betrokken zijn bij aseptische bewerkingen moeten beschikken over specifieke bekwaamheden en vaardigheden op het gebied van aseptische technieken. Hun aseptische technieken moeten op regelmatige wijze worden beoordeeld door het uitvoeren van processimulaties (*media fill*) (zie sectie 4). De rechtvaardiging van de frequentie van deze periodieke beoordelingen moet worden gedocumenteerd. Dit moet worden aangevuld met regelmatige observatie van aseptische technieken om ervoor te zorgen dat de operator op nauwkeurige en veilige wijze doseringseenheden kan bereiden.

SECTIE 2**Gebouwen en apparatuur**

13. Gebouwen moeten zich in een omgeving bevinden die, wanneer samen met de maatregelen ter bescherming van de bereiding in ogenschouw genomen, minimale risico's vormt voor de contaminatie van materialen of producten. In het geval van de bereiding van cytostatica en radiofarmaca dienen er tevens maatregelen te worden genomen om de operator te beschermen tegen de materialen die worden gehanteerd.

Schone ruimten (clean room) voor de bereiding van steriele producten worden ingedeeld in 4 klassen (A, B, C en D) overeenkomstig de vereiste eigenschappen van de omgeving (zie sectie 6). Het niveau van classificatie van een ruimte dient overeenkomstig de uitgevoerde activiteiten en de bereide producten te worden gespecificeerd.

Dienovereenkomstig dienen voor elke schone ruimte of reeks schone ruimten (clean room) “in gebruik zijnde” omstandigheden (de installatie is in gebruik in de gedefinieerde operationele modus met het gespecificeerde aantal werkzame medewerkers) en “niet in gebruik zijnde” omstandigheden (volledige installatie met productieapparatuur maar zonder medewerkers, d.w.z. onbemand) te worden gespecificeerd. Geschikte luchtfiltering (HEPA-eindfilters voor klassen A, B en C) en een toereikend aantal luchtvervangingen (zie sectie 6) dienen te worden gedefinieerd om aan de gespecificeerde omstandigheden te voldoen. Om te voldoen aan de “in gebruik zijnde” omstandigheden, dienen deze ruimten te worden ontworpen om na een korte “schoonmaakperiode” van 15-20 minuten (richtwaarde) na afronding van de werkzaamheden aan de “niet in gebruik zijnde” omstandigheden te voldoen.

14. Steriele bereidingen dienen te worden uitgevoerd in speciale schone ruimten (clean room) die beschikken over luchtsluizen die de toegang voor personeelsleden, materiaal en apparatuur mogelijk maken. Kleedkamers moeten worden ontworpen als luchtsluizen.
15. De plaats en het gebruik van spoelbakken moeten zorgvuldig worden overwogen, aangezien zij mogelijk microbiologische contaminatie kunnen veroorzaken. Er dienen geen spoelbakken of handwasgelegenheden beschikbaar te zijn in de bereidingsruimten of in de laatste fase van de kleedkamers. Indien ze in aangrenzende ruimten aanwezig zijn, moeten zij regelmatig gecontroleerd en gedesinfecteerd worden.
16. Standaardwerkwijzen (SOP's= Standard Operating Procedures) moeten worden opgesteld en ingevoerd voor alle apparatuur die wordt gebruikt voor verwerking.
17. Indien van toepassing dient apparatuur regelmatig te worden gekalibreerd en de nauwkeurigheid van volumemeters te worden gecontroleerd.

Bijzondere vereisten voor de bereiding van terminaal gesteriliseerde producten:

18. Bereiding van componenten en de meeste producten moet plaatsvinden in ten minste een klasse D-omgeving om het risico op microbiële en deeltjescontaminatie te beperken. Indien er een ongebruikelijk microbiologisch risico aan het product verbonden is, bijvoorbeeld omdat het product microbiële groei actief ondersteunt, of omdat het vóór sterilisatie gedurende een lange periode wordt bewaard, of omdat het wordt verwerkt in niet-afgesloten vaten, moet bereiding plaatsvinden in een klasse C-omgeving.

Het vullen van producten voor terminale sterilisatie moet plaatsvinden in ten minste een klasse C-omgeving.

Indien een product wordt blootgesteld aan een ongebruikelijk risico op contaminatie uit de omgeving, bijvoorbeeld omdat het vullen traag verloopt of omdat de recipiënten een brede hals hebben, of omdat ze noodzakelijkerwijs langer dan enkele seconden worden blootgesteld voordat ze worden verzegeld, moet het vullen plaatsvinden in een klasse A-zone met ten minste een klasse C-achtergrond. Het bereidings- en vulproces voor zalven, crèmes, suspensies en emulsies moet over het algemeen plaatsvinden in een klasse C-omgeving voordat eindsterilisatie plaatsvindt.

In tabel 2.1 worden voorbeelden gegeven van handelingen voor terminaal gesteriliseerde producten die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd.

Tabel 2.1

Klasse	Voorbeelden van werkzaamheden voor terminaal gesteriliseerde producten
A	Vullen van producten bij ongebruikelijke blootstelling aan een risico
C	Bereiding van oplossingen bij ongebruikelijke blootstelling aan een risico. Vullen van producten
D	Bereiding van oplossingen en componenten voor latere vulling

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

19. Componenten moeten na het wassen worden bewerkt in ten minste een klasse D-omgeving. Het bewerken van steriele grondstoffen en componenten moet plaatsvinden in een klasse A-omgeving, tenzij die later in het proces worden onderworpen aan sterilisatie of filtratie door een filter dat micro-organismen tegenhoudt.

Bereiding van oplossingen die gedurende het proces steriel gefilterd dienen te worden, moet plaatsvinden in een klasse C-omgeving; indien deze niet worden gefilterd, moet de bereiding van materialen en producten plaatsvinden in een klasse A-omgeving.

Het bewerken en vullen van aseptisch bereide producten (open en gesloten procedures) moet plaatsvinden in een klasse A-omgeving, in een laminaire luchtstroomkast (LAF) of in een farmaceutische isolator onder positieve druk. De ruimte moet een positieve druk (ideaal 10 – 15 Pascal) en luchtstroom hebben ten opzichte van de aangrenzende ruimten van een lagere klasse om het product te beschermen tegen contaminatie.

In tabel 2.2 worden voorbeelden gegeven van handelingen voor aseptische bereidingen die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd.

Tabel 2.2

Klasse	Voorbeelden van handelingen voor aseptische bereidingen
A	Aseptische bereiding en vulling
C	Bereiding van oplossingen die gefilterd moeten worden
D	Bewerking van componenten na het wassen

20. Bereiding onder negatieve druk, waardoor de operator en de omgeving worden beschermd tegen contaminatie, moet enkel worden toegepast voor de bereiding van gevaarlijke farmaca (bijv. cytotoxische medicijnen, radiofarmaca en radioactief gemerkte bloedproducten), samen met passende voorzorgsmaatregelen tegen contaminatie van het geneesmiddel (bijv. een juiste luchtkwaliteit van de achtergrondruimte, luchtsluissystemen onder positieve druk).

Laminaire luchtstroomkasten zijn niet geschikt voor de bereiding van gevaarlijke geneesmiddelen. In plaats daarvan moeten bioveiligheidskasten worden gebruikt, met een verticale, neerwaartse luchtstroming die verticaal vanuit de kast en niet richting de operator wordt uitgestoten.

21. Aangezien er geen sprake is van terminale sterilisatie van aseptische producten, is de microbiologische omgeving waarin ze worden bereid van cruciaal belang. De omgeving moet daarom worden beheerst en mag enkel voor bevoegde personen toegankelijk zijn. Tenzij er een goede reden voorhanden is, moet de achtergrondomgeving voor laminaire luchtstroomkasten en bioveiligheidskasten voldoen aan klasse B-vereisten, waarbij klasse D is vereist voor farmaceutische isolators.

Eventuele rechtvaardigingen voor achtergrondomgevingen van een lagere klasse moeten op een gedocumenteerde risicobeoordeling zijn gebaseerd, welke met grote zorg moet worden uitgevoerd. Mogelijke factoren die bij een dergelijke risicobeoordeling in ogenschouw kunnen worden genomen, omvatten:

- tijd tussen bereiding en gebruik;
- gebruik van een gesloten systeem (zie verklarende woordenlijst);
- aard en samenstelling van het product.

In tabel 2.3 wordt een overzicht gegeven van de aanbevolen minimale klassen.

Tabel 2.3

	Werkomgeving	Achtergrondomgeving
Laminaire luchtstroomkast/bio- veiligheidskast	Klasse A	Klasse B
isolators	Klasse A	Klasse D

22. Om het risico op kruiscontaminatie tot een minimum te beperken, moeten er hiervoor bestemde faciliteiten zijn. Er dienen ruimten te worden voorzien voor gevaarlijke producten, waaronder cytostatica, penicillines, biologische producten, radiofarmaca en bloedproducten. In uitzonderlijke gevallen kan het principe van *campaign working* aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat er specifieke voorzorgsmaatregelen zijn getroffen en de noodzakelijke risicobeoordelingen zijn uitgevoerd.

Kleding

23. De kleding en de kwaliteit ervan moeten geschikt zijn voor het proces en de klasse van de werkruimte. Het dient op een wijze te worden gedragen die het product beschermt tegen contaminatie.

Speciale kleding moet worden gedragen in ruimten die worden gebruikt om bloedproducten, radiofarmaca en levende virussen te bewerken.

Hieronder volgt de omschrijving van kleding die vereist is voor iedere klasse:

- Klasse D: Haar, armen en eventueel baard en snor moeten worden bedekt. Een algeheel beschermend pak en geschikte schoenen of overschoenen moeten worden gedragen. Passende maatregelen moeten worden getroffen om contaminatie te voorkomen die van buiten de schone ruimte (clean room) afkomstig is.
- Klasse C: Haar, armen en eventueel baard en snor moeten worden bedekt. Er moet een broekpak uit één of twee delen, afgebonden om de polsen en met een hoge kraag, en geschikte schoenen of overschoenen worden gedragen. Deze mogen praktisch geen vezels of fijnstof verspreiden.
- Klasse A/B: Hoofddeksels moeten het haar en eventueel ook baard en snor volledig afschermen; ze moeten in de kraag van het pak geschoven worden; een gezichtsmasker moet worden gedragen om het verspreiden van druppeltjes te voorkomen.

Er moeten geschikte, gesteriliseerde, poedervrije, rubberen of plastic handschoenen en gesteriliseerd of ontsmet schoeisel worden gedragen. De onderkant van broekspijpen moet in het schoeisel worden geschoven en de mouwen van kleding in de handschoenen. De beschermende kleding mag praktisch geen vezels of fijnstof

verspreiden, en moet deeltjes vasthouden die door het lichaam worden verspreid.

24. Buitenkleding mag niet worden binnengebracht in kledkamers die leiden naar ruimten van klasse B en klasse C. Elke medewerker in een klasse A/B-ruimte moet bij elke werksessie worden voorzien van schone, steriele (gesteriliseerd of op passende wijze gedesinfecteerd) beschermende kleding. Handschoenen moeten gedurende de handelingen regelmatig worden ontsmet. Maskers en handschoenen moeten ten minste bij iedere werksessie worden vervangen.

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

25. Het is belangrijk om visueel te controleren dat kleding in goede staat is en dat de naden zijn afgesloten. Periodieke controle voor deeltjes en biologische belasting (bioburden) (petrischalen) moet worden overwogen (zie sectie 6). De rechtvaardiging voor de frequentie van deze periodieke tests moet worden gedocumenteerd.

De frequentie van het wassen van kleding moet geschikt zijn voor de ondernomen activiteit en het gebruik van biocide producten of gammabestraling moeten worden gebruikt voor ruimten van respectievelijk klasse C en B.

Reiniging

26. Schone ruimten (clean room) moeten regelmatig worden gereinigd volgens een gedocumenteerde en goedgekeurde procedure. Alle personeelsleden die reinigingstaken uitvoeren, moeten een gedocumenteerde opleiding hebben gekregen, met inbegrip van de relevante onderdelen van GMP, en moeten als bekwaam zijn beoordeeld voordat zij alleen mogen werken.
27. Speciale apparatuur moet worden gebruikt en opgeslagen om microbiologische contaminatie tot een minimum te beperken. Dweilkoppen moeten na elke reiniging worden weggegooid of opnieuw worden gesteriliseerd.
28. Reinigings- en ontsmettingsmiddelen moeten vrij zijn van levensvatbare micro-organismen, en die welke in ruimten van klasse A en B worden gebruikt, moeten steriel en sporenvrij zijn.
29. De effectiviteit van de reiniging moet routinematig worden aangetoond, door middel van het nemen van microbiologische oppervlaktemonsters, bijv. petrischalen of swab-sticks.
30. Het periodieke gebruik van sporendodende reinigingsmiddelen moet worden overwogen om contaminatie van sporenvormende micro-organismen te beperken.
31. Virusedodende reinigingsmiddelen moeten worden gebruikt voor het ontsmetten van ruimten waarin handelingen worden verricht op bloedproducten of virussen.
32. Voor steriele alcohol sprays en andere materialen die schone ruimten (clean room) worden binnengebracht, moet een vervaldatum bij gebruik worden bepaald.

SECTIE 3

Documentatie

Algemene kwesties

33. De algemene GMP-richtsnoeren betreffende documentatie moeten van toepassing zijn op alle kwaliteitssystemen die verband houden met steriele bereiding.

Bereidingsinstructies en bereidingsverslagen

34. Individuele bereidingsinstructies en bereidingsverslagen die zijn overgenomen uit een naar behoren goedgekeurd basisformaat, moeten worden gehanteerd en voorafgaand aan het gebruik ervan zijn goedgekeurd. Ze moeten voldoende gedetailleerd zijn om grondstoffen en componenten te kunnen traceren om een controlespoor voor het product tot stand te brengen.

35. Afgesloten bereidingsdossiers moeten gedurende lang genoeg worden bijgehouden om aan de 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.
36. Bereidingsinstructies en -verslagen zullen verschillen voor iedere unit en moeten worden ontworpen op een manier die de mogelijkheid van transcriptiefouten minimaliseert. Verwerkingsinstructies en -verslagen kunnen in één document worden gecombineerd (“werkbladen”). Bewerkingsdocumentatie moet voldoen aan de vereisten zoals vermeld in hoofdstuk 4.4 van het hoofddeel van deze gids.

SECTIE 4

Steriele bereiding

37. Alle handelingsstappen in het steriele proces moeten worden gecontroleerd door alomvattende standaardwerkwijzen (SOP = Standard Operating Procedure) om te verzekeren dat de uitkomst van het proces een steriel product is van de gewenste kwaliteit.
38. Alle sterilisatieprocessen moeten worden gevalideerd. De doeltreffendheid van nieuwe procedures moet worden gevalideerd en de validatie moet op vaste tijdstippen worden gecontroleerd op basis van de prestatiegeschiedenis of wanneer er een significante verandering wordt aangebracht in het proces of aan de apparatuur.
39. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar gevallen waarin de gekozen methode van sterilisatie niet beschreven is in de huidige uitgave van de farmacopee, of wanneer deze wordt gebruikt voor een product dat geen eenvoudige waterige of olieachtige oplossing is.
40. De bereiding van verschillende producten met verschillende formuleringen, in hetzelfde werkstation op hetzelfde moment, moet worden vermeden. Alvorens de volgende activiteit aan te vangen, moet een lijnvrijgave worden uitgevoerd, d.w.z. alle materialen moeten worden verwijderd uit de ruimte om kruiscontaminatie en verwisseling te voorkomen. Indien een reeks van gelijksoortige producten gedurende dezelfde werksessie voor een groep patiënten (bijv. verschillende concentraties van een cytotoxische bereiding) wordt bereid, moet bijzonder aandachtig gewerkt worden om fouten te voorkomen.
41. In het geval er zich meer dan één werkstation in een ruimte bevindt, moet er een gedocumenteerde risicobeoordeling worden uitgevoerd voordat verschillende producten tegelijkertijd worden gehanteerd.

Bereiding van terminaal gesteriliseerde producten

42. Voorzorgsmaatregelen om contaminatie tot een minimum te beperken, moeten gedurende alle bewerkingsfasen worden genomen.
43. Microbiologische contaminatie van grondstoffen moet minimaal zijn.
44. Materialen die mogelijk vezels kunnen loslaten, moeten in schone ruimten tot een minimum worden beperkt.
45. Waar passend moeten maatregelen worden getroffen om deeltjescontaminatie van het eindproduct tot een minimum te beperken.
46. Componenten, recipiënten en apparatuur moeten na het laatste reinigingsproces op een zodanige manier worden gehanteerd dat zij niet opnieuw gecontamineerd raken.

Stoomsterilisatie

47. Sterilisatieverslagen moeten voor elke sterilisatiecyclus beschikbaar zijn. Ze moeten worden goedgekeurd als onderdeel van de vrijgaveprocedure.

48. Voor effectieve sterilisatie moet het geheel aan materialen aan de vereiste behandeling worden onderworpen en het proces moet zodanig worden ontworpen dat dit wordt bereikt. De geldigheid van het proces moet aanvankelijk en vervolgens op regelmatige basis worden gecontroleerd, overeenkomstig het risico, en wanneer significante wijzigingen zijn aangebracht aan de apparatuur of in het proces.
49. Gevalideerde ladingspatronen moeten worden vastgesteld. Het wordt aanbevolen om foto's of gedetailleerde tekeningen in procedures te gebruiken om te verzekeren dat ladingen op consistente wijzen worden verpakt.
50. De temperatuur en de druk moeten gedurende iedere sterilisatiecyclus worden vastgelegd en periodiek worden geverifieerd door middel van stoomtabellen. De onafhankelijke temperatuur- en drukmeters op een autoclaaf moet op de helft van de cyclus worden gecontroleerd en vastgelegd en ter vergelijking met de waarden in de grafiek worden vergeleken.
51. Luchtverwijderingstests en lekkagetests op de kamer moeten ook regelmatig worden uitgevoerd met poreuze beladingscycli.
52. Schone stoom moet worden gebruikt indien wordt verwacht dat er sprake kan zijn van contact met kritieke oppervlakken. Stoomkwaliteitstesten moeten periodiek worden uitgevoerd, met inbegrip van oververhitting, de waarde van stoomdroogte en tests voor niet-condenseerbare gassen.
53. Thermische indicatoren moeten worden gebruikt om aan te geven of een lading is gesteriliseerd (om verwisseling met niet-steriele producten te voorkomen).

Aseptische bewerking

54. De belangrijkste elementen van het aseptische proces omvatten:
 - a) Handhaving van de integriteit van de aseptische bewerkingsruimte, en verzorging van het werkstation en de omgeving ervan;
 - b) Hantering en bereiding van grondstoffen, in het bijzonder ontsmettingsprocessen;
 - c) Binnenkomst van materialen in de bewerkingsruimte;
 - d) Standaard aseptische bewerkingstechnieken, met inbegrip van niet-aanraking van kritische oppervlakken, het correct positioneren van materialen in de laminaire luchtstroom en het gebruik van specifieke apparatuur en de regelmatige ontsmetting van handschoenen;
 - e) Scheiding en stroom van materialen om te garanderen dat er geen onopzettelijke kruiscontaminatie of verwisseling van voorschriften of producten plaatsvindt;
 - f) Verwijdering van product en afvalmateriaal uit de bewerkingsruimte;
 - g) Alle aseptische bewerkingen moeten worden uitgevoerd door bekwame medewerkers, die door de verantwoordelijke persoon zijn geautoriseerd om hun werk uit te voeren;
 - h) Het aantal mensen dat aanwezig is in de ruimte moet tot een minimum worden beperkt (wanneer er "media fill" worden gedaan, moet echter een zo groot mogelijk aantal mensen aanwezig zijn om zo een worstcase-uitdaging te creëren);
 - i) Enkel steriele materialen mogen ruimten van klasse A of B worden binnengebracht, bijv. sedimentatieplaten, swab-sticks en reinigingsmiddelen. Productoplossingen die niet steriel zijn, moeten worden gefilterd door een steriel filter met een nominale

poriegrootte van 0,22 micron (of minder) alvorens een ruimte van klasse A of B te worden binnengebracht. Indien dit niet mogelijk is, dienen passende maatregelen voor decontaminatie te worden getroffen.

55. De procesvalidatie van aseptische procedures moet worden uitgevoerd met een cultuurvloeistof of een soortgelijke voedingsbodem om de aseptische procedure na te bootsen (media fill) en moet aanvankelijk en vervolgens regelmatig worden uitgevoerd, overeenkomstig het risico, en wanneer significante wijzigingen zijn aangebracht aan de apparatuur of in het proces. De processimulatietest moet zo nauwkeurig mogelijk routinematige, aseptische procedures nabootsen (d.w.z. handelingen die doorgaans worden uitgevoerd) en alle kritieke productiestappen omvatten. De voedingsbodem moet worden gekozen op basis van de doseringsvorm van het product en de selectiviteit, helderheid, concentratie en geschiktheid voor sterilisatie van de voedingsbodem.
56. Flacons voor processimulatie (media fill) moeten bij een geschikte temperatuur worden geïncubeerd, waarbij ervoor moet worden gezorgd dat de recipiënten regelmatig omgekeerd worden om contact met alle oppervlakken te garanderen. Verdere richtsnoeren worden gegeven in PIC/S-document PI 007. Eventuele contaminatie moet volledig worden onderzocht, zelfs wanneer de integriteit van het recipiënt verdacht is.
57. Eventuele interventies die gedurende het bereidingsproces plaatsvinden, moeten in de partijdocumentatie worden vastgelegd. Er moet worden voorzien in een interventiebeleid met goedgekeurde interventies die gedurende media fills worden nagebootst.
58. De vervaldatum bij gebruik van bulkoplossingen die worden gebruikt als bestanddeel (bijv. een zak met parenterale infusie of een flacon met een cytotoxisch middel), moet worden verantwoord. Recipiënten met niet-geconserveerde producten die als grondstof worden gebruikt, mogen 24 uur na eerste opening niet meer worden gebruikt. Ze moeten te allen tijde worden beschermd tegen contaminatie of verslechtering.
59. Steriele wegwerpcomponenten zoals filters, naalden, buizen enz. mogen niet meer dan één werksessie worden gebruikt en moeten aan het einde van iedere dag of sessie worden verwijderd.
60. Indien meerdere recipiënten worden gevuld, moeten filterintegriteitstests worden uitgevoerd op iedere partij en voorzichtigheid worden betracht om ervoor te zorgen dat de capaciteit van het filter niet wordt overschreden door producten met een hoge biologische belasting of door het filteren van buitensporige hoeveelheden. Het filter moet compatibel zijn met het product.
61. Materialen worden eerder middels ontsmetting of zuivering naar een klasse A-werkstation overgebracht dan middels sterilisatie, en daarom is het voor dit proces van belang te beschikken over een schriftelijke, gevalideerde standaardwerkwijze (SOP). Het is van essentieel belang om deze werkwijze te valideren door middel van praktijkonderzoeken die de effectieve verwijdering van levensvatbare organismen van alle oppervlakken aantonen. Om oppervlakken te zuiveren, wordt sproeien en afvegen effectiever geacht dan sproeien alleen.
62. De aanschaf van gammabestraalde of steriele bulkcomponenten in twee- of drievoudig ingepakte vorm wordt eerder aangeraden dan het inspuiten van tal van afzonderlijke componenten in een klasse A-zone (bijv. verpakkingen met injectiespuiten).
63. Met de reinigingsprocedure moeten productresiduen ook op effectieve wijze worden verwijderd van de oppervlakken van het werkstation.

SECTIE 5

Kwaliteitscontrole

64. Alle grondstoffen, componenten en verpakkingsmaterialen moeten vóór gebruik visueel worden

gecontroleerd om te garanderen dat ze aan de vereiste specificatie voldoen.

65. Indien grondstoffen zelf geneesmiddelen met een vergunning zijn, is het doorgaans niet nodig deze vóór gebruik te testen. Voor sommige materialen, zoals radiofarmaca, moeten er echter mogelijk enige testen worden uitgevoerd.
66. Als een product wordt bereid voor één enkele patiënt, dan wordt aangenomen dat het eindproduct niet hoeft te worden getest behalve wanneer het radiofarmaca betreft waarvan de activiteit bij iedere dosis wordt gemeten.
67. De reikwijdte van fysische, chemische en microbiologische kwaliteitscontroletests, moet worden bepaald op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids) en moet voldoen aan de vereisten zoals gegeven in hoofdstuk 6 van het hoofddeel van deze gids.
68. Monsters voor fysische, chemische en microbiologische analyses kunnen worden verkregen van:
 - a) ongebruikte producten;
 - b) aanvullende monsters die hiertoe speciaal werden bereid;
 - c) een procesintern monster dat aan het einde van de bereidingsprocedure is genomen voordat de uiteindelijke verzegeling plaatsvindt en voordat het uit de kritische zone wordt verwijderd.
69. Microbiologische analyse is niet nodig op iedere partij. Als alternatief kan een regelmatig programma van microbiologische analyse van de over een bepaalde periode vervaardigde eenheden, of een regelmatig programma van processimulaties (media fills) (bv. procesvalidatie door middel van cultuurvloeistof) aanvaardbaar zijn.
70. Eventuele groei moet worden onderzocht en worden gedocumenteerd in een afwijkingsrapport.
71. Bemonstering van de definitieve recipiënt na afronding van de bereiding en voorafgaand aan de vrijgave kan een gevaar vormen voor de integriteit van het product en wordt daarom niet aanbevolen. Middels fusie afgesloten recipiënten, bijv. ampullen van glas of plastic, moeten echter worden onderworpen aan een volledige integriteitstest.
72. Het testlaboratorium moet volledig met de technische achtergrond en de vereisten van steriele bereiding vertrouwd zijn en over gevalideerde methoden voor de analyse van producten en monsters beschikken. De verantwoordelijke persoon moet ervoor zorgen dat het testlaboratorium over uitgebreide kennis in microbiologie beschikt en dat de kwaliteitsborgingssystemen regelmatig worden beoordeeld. Externe testfaciliteiten moeten regelmatig worden gecontroleerd.
73. Analysemethoden moeten de stabiliteit aangeven en op gepaste wijze worden gevalideerd.

SECTIE 6

Controle

74. In aanvulling op processimulaties (media fill) (zie hoofdstuk 4) wordt controle uitgevoerd om bewijs te verkrijgen dat het proces, de operatoren en de faciliteit op gecontroleerde wijze opereren. Controle bestaat uit kwalificatieactiviteiten (kwalificatie “niet in gebruik”) en omgevingscontrole van in gebruik zijnde units (omgevingscontrole “in gebruik”). Het belangrijkste criterium voor farmaceutische toepassingen op basis waarvan steriele faciliteiten worden beoordeeld, moet het risico op microbiologische contaminatie van het product zijn. Vanwege de onnauwkeurigheid en de veranderlijkheid die horen bij microbiologische testmethoden, is het echter aanbevolen om microbiologische omgevingscontroles aan te vullen met meer praktische fysische controle.

75. De mate waarin controle wordt uitgevoerd, moet worden bepaald aan de hand en op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids). Deze sectie omvat aanbevelingen i.v.m. de controlefrequentie. Lokale procedures moeten altijd worden verantwoord en kunnen afwijken van deze aanbevelingen.

In aanvulling op de risicofactoren die in hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids worden genoemd, kunnen de volgende omstandigheden leiden tot een verhoogde controlefrequentie (d.w.z. vaker dan in deze sectie wordt aanbevolen):

- geconstateerde afwijkingen (bijv. controleresultaten die buiten de specificatie vallen);
- wijzigingen;
- interventies in de omgeving (bijv. bouwwerkzaamheden);
- verhoogde werkdruk (meer waar te nemen operationele activiteiten).

Mogelijke omstandigheden die een verlaagde frequentie van controle zouden kunnen rechtvaardigen (d.w.z. minder vaak dan in deze sectie wordt aanbevolen), omvatten:

- gebruik van gesloten systemen gedurende de bereiding;
- direct gebruik van bereide producten;
- terminale sterilisatie van producten;
- vermindering van de werkdruk (minder waar te nemen operationele activiteiten).

76. Een schriftelijk rapport van de testgegevens met vermelding van de betekenis van de resultaten en de aanbevolen maatregelen, moet onder de aandacht van alle relevante medewerkers worden gebracht, en alle gegevens moeten voor nadere raadpleging worden bewaard.

Kwalificatie "niet in gebruik"

77. Alle ruimten die met het steriele bereidingsproces in verband staan, moeten door de verantwoordelijke persoon worden beoordeeld op het in overeenstemming zijn met de betreffende klasse van de schone ruimte (clean room) in onbemande toestand:

- a) bij ingebruikname;
- b) na veranderingen of onderhoudsprocedures, naargelang het geval;
- c) routinematig op een overeengekomen frequentie.

78. Classificatietests

Aanbevolen frequenties voor classificatietests (tabel 6.1)

Laminaire luchtstroomkasten/ Bioveiligheidskasten:	
Deeltjestellingen	Jaarlijks
Luchtverversingen per uur van de ruimte	Jaarlijks
Luchtsnelheden op werkstations	Jaarlijks
Integriteitscontroles van HEPA-filters	Jaarlijks
isolators:	
Functionele tests van isolatorialarm	Jaarlijks
Lekkagetest voor isolator	Jaarlijks
Integriteitscontroles van HEPA-filters	Jaarlijks

Omgevingscontrole "in gebruik"

79. Regelmatige controle van de omgeving, het proces en het eindproduct is een essentieel onderdeel van de kwaliteitsborging van alle steriel bereide producten. Normen en richtsnoeren zijn beschikbaar voor veel van de fysieke en microbiologische aspecten (zie PIC/S en EU GMP-

richtlijn voor industriële productie). De verantwoordelijke persoon en personeelsleden met een sleutelpositie moeten refereren naar en kennis hebben van deze documenten, met bijzondere nadruk op de secties die over steriele verwerking gaan.

80. Bijzonder belang moet worden gehecht aan het verkrijgen van betekenisvolle resultaten, het controleren van trends en het vaststellen van “in-house” normen en actiegrenswaarden. Informatie moet actief en met verstand van zaken beoordeeld worden en niet alleen maar ingevuld worden voor documentatiedoeleinden.
81. Elke unit moet een programma van periodieke keuring hebben (bijv. per sessie, dagelijks, wekelijks, maandelijks, per kwartaal en jaarlijks), waarbij alle resultaten worden gedocumenteerd en bijgehouden voor inspectie. Aanbevolen frequenties van fysieke en microbiologische controle worden ter begeleiding getoond in tabellen 6.2 en 6.3. De optimale frequentie van keuring zal afhangen van de individuele unit en de ondernomen activiteiten. Het controleprogramma moet bevestigen dat de omgeving aan de passende norm voldoet. Het dient niet ter vervanging van de continue waakzaamheid van operatoren bij het waarborgen van de correcte werking van alle apparatuur.
82. Materiële controle

Aanbevolen frequenties van materiële controle (tabel 6.2)

Laminaire luchtstroomkasten/ Bioveiligheidskasten:	
Drukverschillen tussen ruimten	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Drukverschillen tussen HEPA-filters (werkstation)	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Deeltjestellingen	Driemaandelijks in operationele toestand
isolators:	
Drukverschillen tussen HEPA-filters	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Integriteit van de handschoenen van isolators	Visuele controles, elke sessie
Druktest voor isolator (met handschoenen eraan vast)	Wekelijks

83. Microbiologische controle

Aanbevolen frequenties van microbiologische controle (tabel 6.3)

	Directe werkomgeving (klasse A-zone)	Achtergrondomgeving
Sedimentatieplaten	Iedere werksessie	Wekelijks
”glove finger dabs”	Aan het einde van iedere werksessie	Aan het einde van iedere werksessie
Oppervlaktemonsters (swab-sticks of petrischalen)	Wekelijks	Maandelijks
Actieve luchtmonsternames	Per kwartaal	Per kwartaal

Er moet in gedachten worden gehouden dat indien het eindproduct niet wordt getest, microbiologische controle een extreem vitale rol speelt in het bevestigen dat contaminatie van

het product onwaarschijnlijk is. Veel producten worden gebruikt voordat enige microbiologische resultaten die met de bereiding verband houden, bekend zijn. De eerste indicatie dat contaminatie heeft plaatsgevonden in een werkstation, zou een patiënt kunnen zijn die koorts of een bloedvergiftiging heeft. Frequente controle en tijdige melding van resultaten aan de eindverantwoordelijke moeten helpen deze mogelijkheid te verkleinen.

Testgrenswaarden voor controle

84. Microbiologische testresultaten vereisen zeer zorgvuldige analyse om onderliggende trends te verklaren. De relatieve onnauwkeurigheid van de gebruikte methoden en de lage niveaus van contaminatie die zijn waargenomen, lenen zich niet voor eenvoudige interpretatie. Waarschuwings- en alarmniveaus die ruim binnen de in tabellen 6.4 en 6.5 gegeven grenswaarden van de richtsnoer vallen, moeten worden vastgesteld, welke zijn gebaseerd op de vereisten zoals gegeven in bijlage 1 van de PIC/S-gids en de EU GMP-richtsnoer voor industriële fabricage en in EN/ISO14644. Het overschrijden van waarschuwniveaus in geïsoleerde gevallen kan mogelijk niet meer vereisen dan een onderzoek van de controlesystemen. De frequentie waarmee de limiet wordt overschreden, moet echter worden onderzocht en laag zijn. Als de frequentie hoog is of een opwaartse trend laat zien, dan moeten corrigerende maatregelen worden getroffen.

85. Materiële controle

Limieten voor materiële controle van beheerste ruimten en apparaten (tabel 6.4)

Klasse	Maximaal toegestane, in de lucht zwevende deeltjes/m ³ gelijk aan of hoger dan				Luchtver- singen (aantal per uur)	Lucht- stroom- snelheid (m/s +/- 20%)	Drukverschil met aangrenzende ruimte van lage klasse (Pa)
	niet in gebruik		in gebruik				
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm			
A	3 520	20	3 520	20	N.v.t.	0,45 HLF 0,30 VLF	n.v.t. laminaire luchtstroomkast > 15 Handschoen- kast
B	3 520	29	352 000	2 900	>20	N.v.t.	>10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	>20	N.v.t.	>10
D	3 520 000	29 000	Niet gedefinieerd	Niet gedefinieerd	>10	N.v.t.	>10

Opmerkingen:

n.v.t. = niet van toepassing

LAF = laminaire luchtstroomkast

HLF = horizontale laminaire stroom; VLF = verticale laminaire stroom

Voor classificatiedoeleinden in klasse A-zones dient een minimum monstervolume van 1 m³ worden genomen per bemonsteringspunt. Dit zal ervoor zorgen dat het classificatieproces niet nadelig wordt beïnvloed door foutieve tellingen die verband houden met elektronische ruis, strooilicht, enz. Voor klasse A is de classificatie voor in de lucht zwevende deeltjes, ISO 4.8, voorgeschreven door de grenswaarde voor deeltjes $\geq 5.0 \mu\text{m}$. Voor klasse B is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes, ISO 5, voor beide in acht genomen deeltjesgroottes. Voor klasse C is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes respectievelijk ISO 7 en ISO 8. Voor klasse D is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes ISO 8. Voor classificatiedoeleinden definieert de EN/ISO 14644-1-methodologie zowel het minimumaantal bemonsteringspunten als de steekproefgrootte gebaseerd op de klassegrenswaarde van de grootste beschouwde deeltjesgrootte en de evaluatiemethode van de vergaarde gegevens.

Draagbare deeltjestellers met een monsterbuis met korte lengte moeten worden gebruikt voor classificatiedoeleinden vanwege het relatief grotere verlies van deeltjes $\geq 5,0 \mu\text{m}$ bij deeltjesbemonstering op afstand met monsterbuizen met lange lengtes. Isokinetische bemonsteringskoppen moeten worden gebruikt in systemen met een unidirectionele luchtstroom.

"In gebruik"-controle kan gedurende normale werkzaamheden, gesimuleerde werkzaamheden of gedurende processimulaties worden uitgevoerd, aangezien daarvoor een worstcasesimulatie nodig is. EN ISO 14644-2 verschaft informatie over het testen om de permanente naleving van de toegewezen hygiëneclassificaties aan te tonen.

86. Microbiologische controle

Aanbevolen grenswaarden voor microbiologische controle van schone, in gebruik zijnde ruimten
(Tabel 6.5)

Aanbevolen grenswaarden voor microbiële contaminatie (a)				
Klasse	Luchtmon-ster (kve/m ³)	Sedimentatie- platen, diam. 90	Contactplaten, diam. 55 mm	Handschoen-afdruk, 5 vingers

		mm (kve/4 uur) b	(kve/plaat)	(kve/handschoen)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Opmerkingen:

(a) Dit zijn gemiddelde waarden

(b) Individuele sedimentatieplaten kunnen minder dan 4 uur worden blootgesteld in welk geval de limieten op passende wijze moeten worden verlaagd.

BIJLAGE 2
RICHTSNOEREN AANGAANDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE BEREIDING VAN
NIET-STERIELE VLOEISTOFFEN, CRÈMES EN ZALVEN

Inleiding

1. Deze bijlage is een aanvulling op het hoofddeel van deze gids en specificiert de algemene regels die daarin worden beschreven voor de bereiding van niet-steriele vloeistoffen, crèmes en zalven. In het geval er alleen afzonderlijke recipiënten worden gemaakt voor onmiddellijk gebruik, dan kan er ruimte zijn om sommige van de onderstaande vereisten te beperken.

Beginsel

2. Vloeistoffen, crèmes en zalven kunnen bijzonder vatbaar zijn voor microbiële en andersoortige contaminatie gedurende bereiding. Daarom moeten er bijzondere maatregelen worden genomen om contaminatie te voorkomen.

Gebouwen en apparatuur

3. Het gebruik van gesloten systemen voor bewerking en verplaatsing wordt aanbevolen om het product tegen contaminatie te beschermen. Productieruimten waarin het product of open schone recipiënten worden blootgesteld, moeten doorgaans op effectieve wijze worden geventileerd met gefilterde lucht.
4. Productieruimten zouden niet voor andere doeleinden mogen worden gebruikt.
5. Maatregelen moeten worden getroffen om het risico op contaminatie te beperken, en kunnen bestaan uit:
 - a) Het gebruik van speciale kleding en kleding die het haar bedekt;
 - b) Wanneer open procedures worden gebruikt, wordt aanbevolen dat er lokale luchtfiltering is en dat handschoenen worden gedragen;
 - c) Direct reinigen van gebruikte apparatuur;
 - d) Spoelen van apparatuur die in contact komt met het product, met een passende klasse water na het wassen (gezuiverd water of gebotteld water voor injectie of irrigatie kan geschikt zijn indien gebruikt binnen 24 uur na opening);
 - e) Ervoor zorgen dat residuen van reinigings- en desinfectiemiddelen worden verwijderd (bijv. hypochlorieten);
 - f) Controleren of apparatuur schoon en droog is voordat ze opgeborgen wordt;
 - g) Zorgvuldige opslag van gereinigde apparatuur;
 - h) Alle materialen die de productieruimte binnenkomen, moeten schoon zijn;
 - i) Met alcohol desinfecteren van kritieke oppervlakken vóór gebruik;
 - j) Controleren van recipiënten en deksels om te verzekeren dat deze schoon en droog zijn vóór gebruik;
 - k) Recipiënten van eindproducten mogen niet worden hergebruikt;
 - l) Dweilen en doeken mogen geen vezels verspreiden, ze moeten iedere dag worden gedesinfecteerd als ze worden hergebruikt en mogen niet worden gebruikt om andere ruimten te reinigen;
 - m) Als er in de productieruimte meer dan één activiteit tegelijk plaatsvindt, moeten de activiteiten voldoende van elkaar zijn gescheiden om kruiscontaminatie en verwisseling te voorkomen. Een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd;
 - n) Het gebruik van speciale apparatuur wordt aanbevolen voor krachtige substanties, penicillines, cefalosporinen, sensibilisatoren, cytotoxische stoffen, ectoparasiticiden en andere substanties die zeer gevaarlijk zijn of moeilijk te reinigen zijn. Deze materialen moeten worden geïdentificeerd, en een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd.
6. Reservoirs, recipiënten, leidingwerk en pompen moeten zo worden ontworpen en geïnstalleerd dat zij gemakkelijk kunnen worden gereinigd en indien nodig gedesinfecteerd. Het ontwerp van apparatuur moet vooral een minimum van dode leidingen bevatten of van plekken waar residuen kunnen opstapelen en microbiologische verspreiding kan bevorderen.

7. Het gebruik van glazen apparatuur moet waar mogelijk worden vermeden. Roestvrijstaal van hoge kwaliteit is vaak het materiaal bij uitstek voor delen die in contact komen met het product. Waar glazen apparatuur wordt gebruikt, moet deze voor en na gebruik worden gecontroleerd op schade.

Productie

8. De chemische en microbiologische kwaliteit van het water dat tijdens de productie wordt gebruikt, moet worden gespecificeerd en gecontroleerd.

Het moet worden gespecificeerd in overeenstemming met de "richtsnoeren over de kwaliteit van water voor farmaceutisch gebruik", uitgevaardigd door het Europees Geneesmiddelenbureau, en moet voldoen aan de vereisten van de farmacopee.

Wanneer naar behoren gecertificeerd steriel gebotteld water voor injectie of irrigatie wordt gebruikt, is het niet nodig om microbiologische of chemische tests uit te voeren. Voor routinecontrole van watersystemen moeten algemene tests, zoals de biologische belasting (telling van het totale aantal levensvatbare aëroben), de geleidbaarheid, het totale aantal organische koolstof (TOC) of vergelijkbare aflezingen, regelmatig worden vastgelegd (doorgaans wekelijks). Specifieke chemische analyse moet van tijd tot tijd worden uitgevoerd (doorgaans driemaandelijks). Er moet aandacht zijn voor het onderhoud van watersystemen om het risico op microbiële verspreiding te vermijden. Na chemische desinfectie van een watersysteem dient een gevalideerde doorspoelprocedure te worden gevolgd om ervoor te zorgen dat het desinfectiemiddel op effectieve wijze is verwijderd.

9. Materialen die een grote kans hebben vezels of andere verontreinigende stoffen te verspreiden, zoals karton of blootgesteld onbehandeld hout, mogen zich nooit in ruimten bevinden waarin producten of schone recipiënten worden blootgesteld.
10. Er moet op worden toegezien dat de homogeniteit van mengsels, suspensies, enz. gedurende het vullen wordt gehandhaafd. Meng- en vulprocessen kunnen validatie behoeven, en mengtijden en snelheden moeten worden geregistreerd. Aan het begin van het vulproces is er na stopzettingen en aan het einde van het proces bijzondere voorzichtigheid geboden om ervoor te zorgen dat de homogeniteit is gehandhaafd.
11. Indien het eindproduct niet direct wordt verpakt, moeten de maximale opslagduur en de opslagomstandigheden worden gespecificeerd en gerespecteerd. Het wordt aanbevolen het product zo snel mogelijk te verpakken (dezelfde dag).
12. De mate waarin fysische, chemische en microbiologische kwaliteitscontroletests worden uitgevoerd, moet op basis van een risicobeoordeling worden gedefinieerd (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids). Indien mogelijk moeten monsters van het eindproduct visueel worden onderzocht vóór vrijgave.
13. Voor het ongeopende product moeten vervaldatum (uiterste gebruiksdatum) worden vastgesteld en gerechtvaardigd. Als de recipiënt eenmaal is geopend, kan het noodzakelijk zijn om een vervaldatum bij gebruik aan te bevelen.

BIJLAGE 3
GOEDE PRAKTIJKEN VOOR DE BEREIDING VAN RADIOFARMACA IN
VERZORGINGSINSTELLINGEN

Inleiding

1. In verzorgingsinstellingen worden verschillende soorten radiofarmaca bereid, waaronder:
 - Steriele producten met een vergunning voor het in de handel brengen die aseptisch worden bereid in de verzorgingsinstelling. Deze worden doorgaans gebruikt voor routinematige diagnosedoeleinden in nucleaire geneeskunde en omvatten: technetium-99m radioactief gemerkte liganden verkregen bij de combinatie van de kitcomponent met [^{99m}Tc]pertechnetaat van een radionuclide generator.
 - Radionuclide precursoren met een vergunning voor het in de handel brengen, bijvoorbeeld Yttrium-90, die worden gebruikt als grondstof voor synthese.
 - Steriele producten zonder vergunning voor het in de handel brengen die worden gesynthetiseerd, radioactief gemerkt, gezuiverd en geformuleerd voor diagnostisch of therapeutisch gebruik.
De radionucliden, in het bijzonder die met een korte levensduur, kunnen intern worden geproduceerd met een cyclotron, bijvoorbeeld: Fluor-18, Zuurstof-15 of Koolstof-11
Anders kunnen ze ook geleverd worden als radiochemische stoffen, bijvoorbeeld Jodium-123, Jodium-124, Lutetium-177.

Tevens kan het Germanium-68 / Gallium-68 radionuclide generatorsysteem intern Gallium-68 leveren als een PET-radionuclide.

Aandacht dient eveneens uit te gaan naar de niet-radioactieve koude chemische precursor die in de meeste gevallen is afgeleid van een chemische stof van externe leveranciers. Aangezien deze chemische precursor allereerst het farmacokinetische gedrag van de radioactief gemerkte, actieve substantie bepaalt, dient bijzondere aandacht uit te gaan naar de identiteit en zuiverheid ervan. Onzuiverheden kunnen ook de radionucliden verhullen in plaats van de chemische precursoren.
 - Orale producten met of zonder vergunning voor het in de handel brengen die worden bereid als capsules of oplossingen die de patiënt inneemt voor diagnostisch of therapeutisch gebruik (bijv. Jodium-131 voor schildklierbehandeling).
 - Inhalatieproducten met of zonder vergunning voor het in de handel brengen, zoals gas, aerosolen of deeltjes, (bijvoorbeeld [^{81m}Krypton], [^{99m}Tc]-DTPA, [^{99m}Tc]-Grafiet).
2. Radiofarmaca verschillen van andere farmaceutische producten vanwege de veiligheidskwesties die inherent zijn aan deze producten en ze moeten voldoen aan alle nationale vereisten voor radiologische bescherming en GMP. Een veeleisend technisch verschil en uitdaging is bovendien dat in de meeste gevallen diagnostische radiofarmaca in een korte tijdsspanne van een paar uur of zelfs minuten moeten worden bereid, gecontroleerd en gebruikt als gevolg van de fysische halveringstijd van radionucliden.
3. Sommige landen hebben mogelijk al een kader opgezet voor het verlenen van vergunningen voor de bereiding van radiofarmaca in verzorgingsinstellingen. Routinematige inspecties worden vaak op basis van nationale vereisten met regelmatige tussenpozen uitgevoerd.

Doel

4. Het doel van deze bijlage is:
 - Om de huidige richtsnoeren voor de bereiding van radiofarmaca aan te vullen en te wijzigen. Deze bijlage herhaalt geen richtsnoeren voor de bereiding van steriele producten die al zijn vervat in bijlage 1 van deze gids.

- Om eventuele richtsnoeren aan te vullen die reeds door nationale bevoegde autoriteiten zijn ontwikkeld.

Het doel is niet:

- Om gedetailleerde technische informatie te verschaffen over radiofarmaca die te vinden zijn in andere literatuurbronnen.
- Om richtsnoeren te vervangen die reeds door nationale competente autoriteiten zijn ontwikkeld.
- Om specificaties en procedures voor kwaliteitsbeheersingstesten voor radiofarmaca aan te passen die reeds in nationale farmacopees zijn gespecificeerd.
- Om gedetailleerde richtsnoeren te geven over radiologische veiligheid en bescherming.

Toepassingsgebied

5. Deze bijlage behandelt uitsluitend de bereiding van radiofarmaca in verzorgingsinstellingen.

Hieronder vallen niet:

- De fabricage van radiofarmaca met een vergunning voor het in de handel brengen.
- De fabricage van radiofarmaca voor onderzoek of voor klinische proeven, aangezien het mogelijk is dat sommige verzorgingsinstellingen en universiteiten gemeenschappelijke faciliteiten delen of specifieke nationale autorisaties kunnen hebben voor de bereiding van deze producten.

SECTIE 1

Personeel

6. Personeel, inclusief tijdelijk personeel, moet beschikken over gedetailleerde kennis van de risico's van het werken met ioniserende straling en kennis over radiologische bescherming. Personeel moet regelmatig worden gecontroleerd, en hun blootstelling aan ioniserende straling moet tot een minimum worden beperkt.
7. De bereiding en vrijgave van een product moeten worden uitgevoerd door voldoende gekwalificeerd en opgeleid personeel met gedetailleerde kennis van goede praktijken voor de bereiding, aseptische bewerking en radiochemie.
8. Door het lage aantal personeel dat in verzorgingsinstellingen werkt, moet er een duidelijke scheiding van verantwoordelijkheden zijn voor kwaliteitscontrole en productieactiviteiten. Het zou onacceptabel zijn dat één persoon beide taken uitvoert voor hetzelfde product. Er moet ook worden voorzien in specifieke vrijgaveprocedures voor het werken buiten normale arbeidstijden. Opmerking: Voor producten die, wanneer tests in het kader van kwaliteitscontrole niet zijn vereist, in overeenstemming met de instructies van de fabrikant worden bereid met kits die een vergunning hebben en met generatoren, kan één persoon het product maken maar moet de vrijgave aan de patiënt worden uitgevoerd door een onafhankelijk persoon.
9. Er moet voldoende personeel zijn om de productie-unit te bemannen zonder verlies van kwaliteit. Factoren zoals het aantal personeelsleden dat beschikbaar is en de beschikbare productietijd, moeten worden gebruikt om een capaciteitsplan op te stellen om ervoor te zorgen dat het kwaliteitssysteem niet onder druk staat.

10. Sommige units die aan universiteiten of aan grote klinieken zijn verbonden, kunnen doses bereiden voor toediening aan een patiënt alsook voor onderzoek. Het is belangrijk dat onderzoekspersoneel geen routinematige doses voor patiënten maken, tenzij zij specifiek getraind zijn op GMP waarvoor schriftelijke opleidingsverslagen beschikbaar zijn.

SECTIE 2

Gebouwen en apparatuur

11. Radiofarmaca moeten worden bereid in speciale faciliteiten.
12. Radiofarmaceutische bereidingen voor injectie moeten worden bereid in een omgeving die het product beschermt tegen microbiële contaminatie. Tegelijkertijd moet de omgeving ook worden beschermd tegen ioniserende straling.
13. Wanneer op dezelfde locatie zowel onderzoeks- als bereidingsactiviteiten worden uitgevoerd, moeten deze fysiek dan wel organisatorisch van elkaar gescheiden worden om te voorkomen dat onderzoekspersoneel GMP-taken beïnvloedt.
14. De geschikte apparatuur voor de detectie en controle van personeel op blootstelling aan straling moet voorhanden zijn.
15. Vanwege gezondheids- en veiligheidsvereisten om de snelle verwijdering van contaminatie van personeel te garanderen, moeten geschikte methoden zoals gootstenen en/of douches, afhankelijk van nationale veiligheidsvereisten, wellicht dichter bij de schone ruimten worden geplaatst dan voor normale aseptische werkzaamheden. Geschikte controles voor het ontwerp en onderhoud van de gootstenen en/of douches moeten worden overwogen. Andere methoden van decontaminatie volgens lokale vereisten mogen ook worden gebruikt.
16. De etikettering van bloedcellen moet plaatsvinden in een ruimte die is gescheiden van andere bereidingsactiviteiten. Het risico van het gebruik van gedeelde kleedkamers voor beide activiteiten moet worden beoordeeld en vastgelegd.
17. Waar mogelijk moeten producten worden bereid met gebruik van een gesloten methode van bereiding zoals het overbrengen van één verzegelde recipiënt naar een andere. Het aseptisch perforeren van de stop van de flacon moet zoveel mogelijk worden beperkt.
18. Werkzaamheden moeten worden uitgevoerd in laminaire luchtstroomkasten, hete cellen of afgesloten werkstations met radiologische bescherming. Indien open werkstations worden gebruikt, bijvoorbeeld veiligheidskasten, dan zullen deze een hogere omgevingsluchtclassificatie vereisen, afhankelijk van het feit of het product aseptisch bereid of terminaal gesteriliseerd wordt.
19. Visuele inspectie van handschoenen voor handschoenkasten en bedieningsmouwen voor hete cellen moet vóór gebruik worden uitgevoerd. Het testen, indien mogelijk, van hete cellen en handschoenkasten op lekkage moet met de volgens in bijlage 1 uiteengezette tussenpozen worden uitgevoerd.
20. Het wordt verwacht dat elke open methode van bereiding en bewerking van aseptische producten plaatsvindt in een klasse A-omgeving. Indien een gesloten bereidingsmethode wordt gebruikt voor het vullen van het eindproduct in één enkele recipiënt voor onmiddellijk gebruik, kan een klasse C-ruimte op basis van een risicobeoordeling geschikt zijn voor de vulwerkzaamheden.
21. Voor producten die terminaal kunnen worden gesteriliseerd, moet het vullen in een klasse C-omgeving plaatsvinden. Voor de stappen met betrekking tot het aanvullen, bijv. radiochemische synthese, moet een klasse C-omgeving worden gebruikt of anderszins worden gerechtvaardigd door middel van een risicobeoordeling.
22. Materialen moeten, indien van toepassing, worden overgebracht naar het werkstation via

doorgeefluiken die onderling vergrendeld zijn.

23. Generatoren moeten in een geschikte ruimte of in een werkstation worden geplaatst dat naast het bereidingswerkstation ligt. De vereiste classificatie moet zijn gebaseerd op een risicobeoordeling om eventuele contaminatie tijdens elutie tot een minimum te beperken.
24. Wanneer een handschoenkast wordt gebruikt voor de bereiding van radiofarmaca, mag de lucht in de handschoenkast in het algemeen niet worden gehercirculeerd.
25. De vereiste klasse voor de **omgevende ruimte** zal afhangen van verscheidene factoren die moeten worden geëvalueerd in een gedocumenteerde risicobeoordeling en zal het soort omhullingssysteem van het werkstation en de productbereidingsmethode omvatten. In de hieronder weergegeven tabel worden minimaal verwachte normen voor een reeks activiteiten gegeven.

	Open werkstation	Gesloten (handschoenkast)
Bereidingsmethode		
Open aseptisch	B *Opmerking	D
Gesloten aseptisch	C	D
Open terminaal gesteriliseerd	D	D
Gesloten terminaal gesteriliseerd	D	D

Gesloten werkstations worden gedefinieerd als isolators en hete cellen die op lekkages kunnen worden getest. Open werkstations worden gedefinieerd als laminaire luchtstroomkasten die gedeeltelijk open zijn aan de voorkant.

Indien een aseptisch bereid radioactief geneesmiddel in een open flacon op enig moment tijdens de productie wordt gehanteerd buiten het werkstation, moet de ruimte voldoen aan klasse B.

*Opmerking: Onmiddellijke toediening staat het gebruik van een klasse C-ruimte mogelijk toe, onder voorbehoud van een risicobeoordeling.

26. Radioactieve materialen moeten worden opgeslagen in afgeschermd buitenverpakkingen, zoals loden/wolframen potten of gelijkwaardige recipiënten voor radiologische bescherming.
27. Afhankelijk van het microbiële risico voor het product moet de bereiding van capsules en andere niet-steriele producten worden uitgevoerd in een beheerste omgeving met de geschikte radiologische bescherming.

SECTIE 3 Documentatie

28. De algemene documentatievereisten in deze gids zijn van toepassing.
29. Wanneer een product met een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebruikt, bijv. flacons waaraan technetium is toegevoegd, moet aan de vereisten in de bijsluiters van het product worden voldaan.
30. Als elektronische documenten worden gebruikt, moet de integriteit van de gegevens verzekerd worden. Documenten moeten op tijdige wijze op te vragen zijn, en er moet een toereikend toegangsbeheer bestaan. Dezelfde algemene vereisten voor papieren documenten dienen eveneens van toepassing te zijn.

SECTIE 4

Productie

31. Ondanks dat er in bijlage 1 van deze gids een sectie bestaat over grondstoffen, is enige verdere verduidelijking voor radiofarmaca opgenomen. Grondstoffen omvatten generatoren, chemicaliën voor synthese, zoals onder meer mannose, acetonitril en ionenuitwisselingsharsen, verpakkingscomponenten en verbruiksgoederen zoals injectiespuiten en naalden. Alle materialen moeten in overeenstemming met nationale vereisten worden ontvangen, en eventuele formele ontvangstprocessen moeten bestaan in een inspectie van de documentatie, in de bevestiging dat het materiaal van een goedgekeurde leverancier is verkregen en, in voorkomend geval, in kwaliteitscontroletests.

De volgende aanvullende richtsnoeren worden gegeven voor de verschillende soorten componenten:

- Een aantal kleine materialen kan in sommige landen een vergunning voor medische hulpmiddelen hebben, hetgeen bij ontvangst moet worden bevestigd.
 - Er wordt verwacht dat, ondanks het feit dat sommige generatoren producten met een vergunning zijn, enige tests bij ontvangst zullen worden uitgevoerd om te bevestigen dat ze voldoen aan de specificaties, bijvoorbeeld bij een molybdeen-doorbraak en voor aluminium, als dit niet reeds op de bijsluiter van het product is aangegeven.
 - Chemicaliën, zoals mannose voor radiofarmaceutische synthese/productie, kunnen reeds voorverpakt zijn in cassettes of in bulk worden geleverd; in dergelijke gevallen moeten chemische tests op identiteit/zuiverheid worden uitgevoerd, tenzij anders gerechtvaardigd. Chemicaliën die in cassettes zijn voorverpakt, behoeven mogelijk geen tests indien de verzorgingsinstelling over een robuust proces beschikt voor de goedkeuring van leveranciers en er een controle van de leverancier werd uitgevoerd.
 - Aangezien de niet-radioactieve chemische precursor het farmacokinetische gedrag van het eindproduct zal bepalen, moet de identiteit en zuiverheid van de chemische precursor worden aangetoond met geschikte middelen – zoals onder andere de kwalificatie van leveranciers en tests bij ontvangst – en worden gedocumenteerd.
 - De bijsluiter van het product bevat belangrijke informatie over de bereiding van het product. Het is daarom bij ontvangst van essentieel belang over een proces te beschikken om te bevestigen dat er geen wijzigingen zijn in de bereidingsinstructies.
 - Waar dilutie is vereist, moeten verdunningsmiddelen worden gebruikt die reeds een vergunning hebben.
32. Synthese wordt beschouwd als het eerste deel van de bereiding voor sommige radiofarmaca. Omdat synthese-units kunnen worden gebruikt voor verschillende producten, moet het risico op kruiscontaminatie worden overwogen en passende maatregelen worden genomen om dit te voorkomen door het gebruik van speciale componenten, apparatuur of, in voorkomend geval, een beoordeling van de doeltreffendheid van reiniging.
33. Syntheseprocessen moeten bij voorkeur computergestuurd zijn en het geautomatiseerde systeem moet worden gevalideerd. Indien de syntheseprocessen handmatig worden bestuurd, zijn gedetailleerde schriftelijke instructies vereist voor iedere processtap.
34. Waar mogelijk moet een generator met vergunning of een product met vergunning worden gebruikt; het kan echter gebeuren dat dit door de klinische behoefte van de patiënt en de beschikbare hoeveelheden niet mogelijk is. Als deze omstandigheden zich voordoen, dient een risicobeoordeling te worden uitgevoerd om te bepalen of producten van andere landen kunnen worden gebruikt, rekening houdend met eventuele nationale wettelijke vereisten.
35. Er moet worden voorzien in een procedure voor het overbrengen en desinfecteren van de generator en enig ander materiaal naar de bereidingsruimte om het risico op contaminatie te beperken.

36. Indien een generator zonder vergunning wordt gebruikt, moeten generatoren volgens de instructies van de fabrikant worden gebruikt of op passende werkwijzen zijn gebaseerd ter waarborging van de steriliteit.
37. Het aantal componenten of verbruiksgoederen dat in het werkstation wordt opgeslagen, moet tot een minimum worden beperkt om onderbreking van de luchtstroom te voorkomen.
38. Alle componenten die bij aseptische bewerking worden gebruikt, zoals buizen, filters enz. moeten steriel zijn voordat ze worden gebruikt en enkel eenmalig worden gebruikt. Componenten moeten vóór gebruik bij voorkeur worden samengesteld en gesteriliseerd om het aantal aseptische verbindingen tot een minimum te beperken.
39. Verschillende producten mogen niet op hetzelfde moment in hetzelfde werkstation worden bereid om te voorkomen dat ze met elkaar worden verwisseld. De kans op kruiscontaminatie moet in ogenschouw worden genomen wanneer poeders of gassen worden bereid en er meerdere werkstations zijn in de ruimte.
40. Het product wordt normaal gesproken geëluëerd of gevuld in steriele flacons die door de fabrikant zijn geleverd of lokaal zijn aangeschaft. De steriliteit van deze flacons moet worden bevestigd door middel van de ontvangsbewijzen.
41. De etikettering van radiofarmaca moet de specifieke nationale wettelijke vereisten of vereisten uit de farmacopee in acht nemen.
42. Indien nodig moeten flacons die tijdens de bereiding zijn gebruikt, worden geëtiketteerd. Loden/wolfram potten of gelijkwaardige recipiënten moeten na bereiding met de juiste informatie worden geëtiketteerd.
43. Recipiënten die worden gebruikt voor de radiologische bescherming van de flacon of injectiespuit, moeten worden gecontroleerd om te verzekeren dat alle oude etiketten vóór gebruik zijn verwijderd.
44. Recipiënten die worden gebruikt voor radiologische bescherming van de flacon of de injectiespuit, moeten worden gereinigd en gedesinfecteerd voordat ze worden hergebruikt in het werkstation. Wolfram of gelijkwaardige materialen zijn de materialen bij voorkeur, vanwege de verspreiding van looddeeltjes.
45. Integriteitstesten van filters moeten worden uitgevoerd voor aseptisch gevulde producten. Integriteitstests vóór filtering zijn niet altijd mogelijk voor radiofarmaca, met name wanneer er een geventileerd filter wordt gebruikt, maar integriteitstests achteraf moeten op alle producten worden uitgevoerd.
46. Als er automatische afleversystemen worden gebruikt na bereiding, bijvoorbeeld voor PET-producten, moeten deze ervoor zorgen dat de flacon gedurende het overbrengen naar de ontvangende recipiënt niet wordt beschadigd of barst. Er moeten eventuele verzegelingen aan de onderkant van de recipiënt ter bescherming van de flacon tegen schade, of reflectoren aanwezig zijn.
47. Het reinigen van kritische ruimten zoals werkstations moet worden uitgevoerd door het productiepersoneel. Ruimten mogen worden gereinigd door tijdelijk personeel dat de relevante GMP-opleiding heeft genoten. Zie bijlage 1 voor meer informatie over de reinigingsfrequentie.
48. Dosiskalibratoren moeten voor maatvastheid dagelijks of vóór gebruik worden gecontroleerd. Ze moeten ook worden gecontroleerd op basis van nationale normen, en de lineariteit moet met regelmatig tussendoor worden bevestigd.

SECTIE 5**Kwaliteitscontrole**

49. Passende tests op generatoren, zoals bij een molybdeen-doorbraak en voor aluminium, moeten worden uitgevoerd op generatoren zonder vergunning. Steriliteitstests kunnen gedurende de levensduur van de generator, in voorkomend geval afhankelijk van het gebruik en van het feit of de generator al dan niet een vergunning heeft, en van andere relevante factoren, worden uitgevoerd. Producten die bereid zijn op basis van generatoren en kits met een vergunning, zouden normaal gezien geen kwaliteitscontroletests behoeven, tenzij dit in de instructies van de fabrikant wordt vermeld.
50. Wanneer er in de farmacopee een monografie beschikbaar is, moeten kwaliteitscontroletests van een radiofarmaceutisch product zonder vergunning hierop worden gebaseerd, of anderszins worden gerechtvaardigd op basis van eventuele onzuiverheden, restoplosmiddelen van het productieproces en het risico voor de patiënt. De methode van fabricage van de generator moet ook in acht worden genomen, omdat deze anders kan zijn dan de methode die is toegepast om het materiaal te bereiden dat is gebruikt voor het ontwikkelen van de monografie.
51. De halveringstijd van het product vereist dat kwaliteitscontroletests binnen een korte termijn moeten worden afgerond en sommige tijdverslindende tests, zoals die van steriliteit, achteraf moeten worden afgerond. Tevens kunnen controleresultaten van een sessie (zie sectie 6) mogelijk niet beschikbaar zijn op het moment dat een partij wordt vrijgegeven. Het is daarom belangrijk om een geschiedenis van geleverde aanvaardbare prestaties aan te leggen om zekerheid te geven dat het product kan worden vrijgegeven voor veilige toediening aan de patiënt.
52. Er moet worden erkend dat er voor sommige radiofarmaca mogelijk meerdere vrijgavestappen bestaan; vrijgave voor verzending naar de locatie van toediening, vrijgave voor toediening aan patiënten en definitieve vrijgave wanneer alle testresultaten, waaronder steriliteitstesten, beschikbaar zijn.
53. Er moet een procedure zijn ingesteld op de locatie waar het product wordt bereid en, indien op afstand van de locatie waar de bereiding plaatsvindt, in de ontvangende verzorgingsinstelling, om ervoor te zorgen dat radiofarmaca niet worden toegediend alvorens te zijn vrijgegeven voor toediening. Producten moeten worden vervoerd in overeenstemming met de lokale wetgeving inzake radiologie, en de verantwoordelijkheden moeten worden gedefinieerd in een technische overeenkomst met het transportbedrijf, indien hiervan gebruik wordt gemaakt.
54. Een oorspronkelijk gedetailleerd onderzoek naar een *out-of-specification* (OSS) resultaat, is wellicht niet mogelijk binnen de korte tijdsspanne voor vrijgave en daarom kan het zijn dat de meest geschikte beslissing is om de partij af te wijzen en opnieuw te beginnen.
55. Een procedure moet ook beschrijven welke maatregelen moeten worden genomen door de verantwoordelijke persoon indien de OSS-testresultaten worden verkregen na vrijgave voor toediening. Dergelijke gebeurtenissen moeten worden onderzocht teneinde de getroffen correctieve en preventieve maatregelen te integreren ter voorkoming van toekomstige gebeurtenissen. Het proces moet worden gedocumenteerd en de verantwoordelijke arts moet zo spoedig mogelijk worden geïnformeerd om de gevolgen voor de patiënt te bepalen.
56. Producten die vóór de definitieve vrijgave worden toegediend, bijv. PET, vormen de trend van de productieparameters en de kwaliteitscontroleresultaten een belangrijk onderdeel van de vrijgave van een partij om te bevestigen dat de partij binnen een acceptabel bereik ligt en kan worden vrijgegeven voor toediening aan patiënten. Resultaten die buiten de trend vallen, moeten worden onderzocht en alle daaropvolgende vrijgaven moeten worden verantwoord.
57. Er moeten gedurende een periode die wetenschappelijk verantwoord is om er profijt uit te

trekken, voldoende monsters worden opgeslagen voor later onderzoek. Monsters zijn doorgaans niet nodig voor producten die zijn bereid met kits en generatoren met een vergunning.

SECTIE 6

Controle

58. Voor aseptisch injecteerbare producten moet de processimulatie (media fill) de bereidingsmethode exact nabootsen; deze zal vooral bestaan uit het overbrengen van het product van één recipiënt naar een andere door middel van een injectiespuit en dilutie of het verwijderen van monsters uit de productflacon. Het is normaal gesproken niet vereist een processimulatie uit te voeren voor stappen in het syntheseproces. Als er enige verschillen bestaan in de wijze waarop kits met een vergunning worden gebruikt, bijv. bij een bijkomende dilutiestap, dan moet dit in ogenschouw worden genomen bij het ontwerpen van het processimulatieprogramma.
59. Gedurende de bereiding van niet-steriele producten moet een omgevingscontrole worden uitgevoerd indien er eventuele risico's voor patiënten bestaan.
60. Men gaat ervan uit dat de omgevingscontrole overeenkomstig de in bijlage 1 van deze gids gedefinieerde frequentie wordt uitgevoerd.
61. Het doel moet zijn om tijdens het vullen een deeltjescontrole uit te voeren.

VERKLARENDE WOORDENLIJST

(Dit omvat enkel terminologie die nog niet eerder in deze gids is vermeld.)

Werkstation – Een speciale plek waar werk wordt uitgevoerd in een beschermde omgeving. Dit kan een isolator of een hete cel zijn die volledig van de omringende omgeving is afgesloten, of een veiligheidskast die open is naar de omgeving toe, omdat de voorkant mogelijk niet geheel gesloten is.

Open bereidingsmethode – Bereiding waarbij materiaal wordt gehanteerd of overgebracht met gebruik van open flacons die het product blootstellen aan de omgeving.

Gesloten bereidingsmethode – Raadpleeg het hoofddocument maar, ter verduidelijking, de elutie van een generator naar een afgesloten flacon en het vervolgens optrekken van de inhoud in een injectiespuit door tussenwand, zou worden beschouwd als een gesloten bereidingsmethode.

Referentiebronnen

- (1) PIC/S-gids PE 009: Gids inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen ⇒ <http://www.picscheme.org>
- (2) Eudralex Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use:
EU-richtsnoeren voor goede fabricagemethoden
⇒ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex>
- (3) ICH Guideline Q9: Kwaliteitsrisicobeheer, Internationale Conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH), Genève ⇒ <http://www.ich.org>
- (4) EN/ISO 14644: Clean rooms and associated controlled environments, European Committee for Standardization (CEN), Brussel ⇒ <http://www.cen.eu>
- (5) Alison M. Beaney (Uitgever): Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 4e editie, Londen: Pharmaceutical Press, 2006 ⇒ <http://www.pharmpress.com>
- (6) Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use, European Medicines Agency (EMA), Londen ⇒ <http://www.ema.europa.eu>

Verrichte revisies

Datum	Versienummer	Reden voor herziening
1 april 2008	PE 010-2	Correctie van een printfout bij paragraaf 54 van bijlage 1
1 oktober 2008	PE 010-3	Correctie van een printfout bij paragraaf 85 van bijlage 1
1 maart 2014	PE 010-4	Toevoeging van bijlage 3

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 30 september 2020.

FILIP

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,

M. DE BLOCK