

Stage voorraadbereidingen (ELOZ IV) – Ziekenhuisfarmacie specialisatie

Definitie van een stage: Kortdurend verblijf van de AIOS in een opleidingsinstelling of organisatie ten behoeve van het opdoen van ervaring op een specifieke subtaak, of verdieping binnen de ziekenhuisfarmacie onder volledige verantwoordelijkheid van de eindverantwoordelijke opleider.

Stage bij Bereidingscentrum Catharina Ziekenhuis

Inleiding

De ziekenhuisapotheek van het CZE voorziet in een farmaceutische zorg- en dienstverlening aan patiënten die worden behandeld in het Catharina Ziekenhuis en enkele zorginstellingen, externe apotheken en ziekenhuisapotheken in Nederland. De ziekenhuisapotheek is organisatorisch onderverdeeld in twee resultaat verantwoordelijke eenheden (RVE's), de RVE Farmaceutische Dienstverlening en de RVE Bereidingen en Laboratorium (RVE BL).

De bereidingen van geneesmiddelen (voorraad en geregistreerd) in gebouw Q vinden plaats binnen de RVE Bereidingen en Laboratorium. Het Bereidingscentrum van de apotheek produceert geneesmiddelen op voorraad ten behoeve van het Catharina Ziekenhuis en een groot aantal externe partners (ziekenhuizen en openbare apotheken).

Binnen het bereidingscentrum worden onderstaande activiteiten t.a.v. voorraadproductie uitgevoerd:

- Bereiding van geneesmiddelen op voorraad voor intern gebruik en voor doorlevering aan externe ziekenhuisapotheken
- Bereiding van geregistreerde geneesmiddelen onder de fabrikantenvergunning
- Laboratorium activiteiten, zowel farmaceutische als klinische bepalingen
- Kwaliteitsmanagement
- Bedrijfsvoering

AIOS-ziekenhuisfarmacie kunnen, waar het past in het individueel opleidingsprogramma, een stage lopen bij het bereidingscentrum Catharina Ziekenhuis, binnen de kaders van ELOZ IV. Voor AIOS die hun opleiding volgen in het Catharina Ziekenhuis vormt deze stage een verplicht onderdeel van de opleiding.

Stage en EPA's

De leeractiviteiten binnen de stage bij het bereidingscentrum passen binnen de volgende EPA's, of zijn daarmee verwant:

5. Beoordelen en begeleiden van TDM of farmacogenetica aanvragen
7. VTGM en bereiding voor een individuele patiënt
8. Managen en uitvoeren van een medicatie-gerelateerd (deel)project
9. Ontwerpen en implementeren van medicatiebeleid
10. Presenteren, begeleiden en onderwijs geven

De stage betreft een verkorte versie van de Differentiatie Bereidingen en Analyse, die ook in het bereidingscentrum van het Catharina Ziekenhuis kan worden gevolgd.

Werkzaamheden AIOS-ziekenhuisfarmacie

Tijdens de stage krijgt de AIOS de mogelijkheid om kennis te maken met de uitgevoerde bereidings- en laboratoriumactiviteiten en bijbehorende kwaliteitsborging. Door middel van kleine opdrachten wordt een actieve bijdrage gefaciliteerd, die de opgedane kennis kan verdiepen. Om de juiste mate

van diepgang te stimuleren is een vragenlijst opgesteld welke als leidraad kan worden gebruikt voor de te leren leerdoelen. De vragenlijst wordt besproken met de stagebegeleiders. Verder zal worden deelgenomen aan de activiteiten middels een aantal (2-4) kleine, goed afgebakende projecten op het gebied van voorraadproductie, farmaceutische analyse en kwaliteit.

Kennis, vaardigheden en attitude die AIOS-ziekenhuisfarmacie opdoet:

De AIOS-ziekenhuisfarmacie:

- Krijgt door stage te lopen bij het bereidingscentrum inzicht in de uitvoering en randvoorwaarden van voorraadproductie, kwaliteitscontrole en vrijgifte en de manier waarop vanuit dit perspectief ingesprongen kan worden op de behoefte aan medicatie die (tijdelijk) niet leverbaar is vanuit de farmaceutische industrie
- Maakt kennis met de apparatuur en technieken die nodig zijn om voorraadbereidingen te kunnen produceren en analyseren
- Leert afwijkingen die optreden tijdens productie- en analyseactiviteiten te onderzoeken, risico's te bepalen en actief onderzoek uit te voeren naar de onderliggende root cause van het incident

Voorbeeld leeractiviteiten:

- Actief meelopen/-werken met de diverse afdelingen
- Het meedenken met verbeteractiviteiten en zo mogelijk delen daarvan uitwerken en implementeren
- Het analyseren van een (bijna) incident, inclusief uitvoeren van risico-analyse, onderbouwen van de root cause, opstellen van verbetermaatregelen, zo mogelijk implementeren en evalueren
- Deelnemen aan diverse overlegvormen binnen het bereidingscentrum, zoals het wekelijkse apothekersoverleg waar lopende zaken op inhoud afgestemd worden

Voorbeeld bewijsmateriaal bij leeractiviteiten:

- Deviatie afhandelen in het geautomatiseerde systeem dat hiervoor gebruikt wordt (RC-QMS)
- Uitwerken verbeteractiviteiten in projectvorm. Hierbij kan ook implementatie in de vorm van presenteren en/of opleiden horen.
- Uitwerken actiepunten uit de notulen van de diverse overlegvormen

Afstemming tijdens stage

Tijdens de stage is er een vaste (ziekenhuis)apotheker als stagebegeleider aangewezen. Daarnaast vindt begeleiding plaats vanuit het formele opleidingsteam van het Catharina ziekenhuis door dr. M.J. Deenen.

Lengte stage

De stage duurt minimaal 6 weken, waarbij 4 volledige dagen per week geïnvesteerd worden. Het is mogelijk een verdiepende stage te volgen waarbij de standaard stageperiode verlengd wordt naar 12 weken. In dat geval wordt de te besteden tijd aan projecten verdubbeld.

Locatie stage

Tijdens de stagedagen werkt de AIOS in gebouw Q van het bereidingscentrum.

Stageprogramma

Concreet leerdoel:	Leeractiviteit:	EPA's	Beoordeling (hoe, wie en wanneer):
AIOS heeft kennis van de volgende relevante wet en regelgeving omtrent geneesmiddelbereidingen (GMP, Geneesmiddelenwet) en is in staat deze te interpreteren.	Doornemen GMP-regelgeving en Geneesmiddelenwet op hoofdlijnen.	7, 9	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. M. de Blois
AIOS heeft kennis van eisen aan geneesmiddelen en farmaceutische analyse.	Lezen van relevante hoofdstukken uit Ph. Eur,	5, 7	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. S. Meenks
AIOS heeft kennis van de verschillende steriele en niet-steriele bereidingsprocessen en weet de risico's te benoemen.	Meelopen voorraadproductie en meedenken met opgetreden deviaties; beantwoorden relevante vragen uit vragenlijst.	7	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. K. van Kempen
AIOS maakt kennis met de meest voorkomende farmaceutische analysetechnieken en weet de resultaten te interpreteren (AAS, UPLC, IR, UV, Titratie, pH, microbiologische analyses).	Meelopen farmaceutisch laboratorium. Bespreekt analyse-uitslagen met HLO analist en/of laboratorium apotheker,	5, 7	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. S. Meenks
AIOS heeft kennis van technische voorzieningen van de productiefaciliteit (WFI-installatie, HVAC-Installatie, Schone-stoominstallatie, Waterbehandeling (Ontharder en RO).	Interview Technisch beheerder gebouw Q; beantwoorden relevante vragen uit vragenlijst.	5, 7	Periodieke voortgangsgesprekken en controle uitvoering. K. van Kempen
AIOS heeft kennis van eisen ten aanzien van de productieruimten en de schoonmaak daarvan.	Kennismaken van relevante procedure en werkinstructies t.a.v. ruimtes en schoonmaak daarvan.	7	Beoordelen procedure K. van Kempen

Concreet leerdoel:	Leeractiviteit:	EPA's	Beoordeling (hoe, wie en wanneer):
AIOS heeft kennis van de farmaceutische microbiologie.	Kennismaken van relevante procedure en werkinstructies t.a.v. environmental monitoring. Afhandelen van een afwijking (APO 1-53).	7	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. M. de Blois
AIOS heeft kennis van kwalificatie- en validatie begrippen (VMP, IQ, OQ, PQ, FAT/SAT etc., resp proces-, product- en schoonmaakvalidatie).	Bekijken kwalificatie van een apparaat en validatie van een product (inclusief proces en schoonmaakvalidatie). Meekijken met QA officers, eventueel kleine opdracht uitvoeren.	7, 9	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. M. de Blois
AIOS neemt kennis van de verschillende bedrijfsmatige stappen die doorlopen worden bij ontwikkeling en implementatie van nieuwe producten.	Deelnemen aan overleggen in kader Productontwikkeling.	7, 8, 9	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. L. van Hout
AIOS heeft kennis van het ontwerpen van een voorraadbereiding en de bijbehorende analyse en de vastlegging van deze aspecten in het productdossier: farmacotherapeutische rationale, bereidingsprocessen en analysemethoden.	Doornemen productdossier op genoemde onderdelen. Uitvoeren/beoordelen PQR.	7, 8	Beoordeling productdossier K. van Kempen S. Meenks M. de Blois
AIOS heeft kennis van IPC's en kwaliteitscontroles van voorraadbereidingen en VTGM op voorraad.	Beoordelen batch documentatie 3 bereidingen: niet steriel, VTGM op voorraad en steriel.	5, 7	Beoordeling uitgevoerde werkzaamheden. K. van Kempen S. Meenks
AIOS beheert systeemprocedures (zoals CAPA, Change Control, Deviaties en OOS) en kan deze toepassen, inclusief het uitvoeren van een risicobeoordeling.	Deelname wekelijkse apothekersoverleg BL (waaronder Change overleg. Issue teamlid van twee issues, 1 voor voorraadproductie en 1 voor lab (OR/OOS).	5, 7	Periodieke voortgangsgesprekken en controle uitvoering. K. van Kempen S. Meenks M. de Blois

Concreet leerdoel:	Leeractiviteit:	EPA's	Beoordeling (hoe, wie en wanneer):
AIOS beheerst het analyseren en verbeteren van structurele afwijkingen in bereidings- en analyseprocessen.	Mede opstellen van het GMP-maandmonitoring overzicht (het uitvoeren van trendanalyses uit systeemdata (IPC's, deviaties, monitoringsgegevens).	5, 7, 8, 9, 10	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. M. de Blois
AIOS is in staat om zelfinspecties (interne audits) voor te bereiden, te begeleiden en te rapporteren.	Voorbereiden/Uitvoeren interne audit op productie en/of lab procedure of mede uitvoeren GMP-rondje.	5, 7, 8, 10	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. M. de Blois
AIOS heeft kennis van de vrijgifte procedures ten aanzien van grondstoffen, verpakkingsmaterialen etiketten, en (voorraad)bereidingen.	Lezen van betreffende vrijgifte procedures. Goedkeuring van een grondstof voorbereiden. Vrijgifte 3 voorraadbereidingen (Niet-steriel, VTGM op voorraad en steriel product) voorbereiden. Lezen APO 9-07 Analyse grondstoffen en APO 9-08 Analyse emballage	7	Periodieke voortgangsgesprekken, directe feedback bij uitvoering. M. de Blois S. Meenks K. van Kempen
AIOS heeft kennis van bedrijfsvoering inclusief kostprijsberekening en financieel beheer productieafdeling.	Actieve deelname aan bedrijfsvoering overleggen, meelopen manager bedrijfsvoering en Specialistmanager.	7,8	Periodieke voortgangsgesprekken. Inhoudelijke feedback op opdrachten. R. van den Berg

Toelichting EPA's:

- 5. Beoordelen en begeleiden van TDM of farmacogenetica aanvragen
- 7. VTGM en bereiding voor een individuele patiënt
- 8. Managen en uitvoeren van een medicatie-gerelateerd (deel)project
- 9. Ontwerpen en implementeren van medicatiebeleid
- 10. Presenteren, begeleiden en onderwijs geven

Tijdsbeslag

Activiteiten	Aantal uren	Taken/ verantwoordelijkheden AIOS	Begeleiding/ contactpersonen
Projecten			
Lezen regelgeving	8	Doornemen op hoofdlijnen	M. de Blois
Meekijken met / interviewen medewerkers	24 (productie) 10 (laboratorium) 10 (kwaliteit)		K. van Kempen S. Meenks M. de Blois
Uitvoeren opdrachten/ projecten	120	Opzetten projectplan, uitvoeren en rapportage	L. van Hout S. Meenks M. Deenen M. de Blois D. Koopmans A. Rutgers
Werk- of projectbesprekingen			
Planbord overleg 10:45 di-wo-do	24	Deelnemen	
Regulier apothekersoverleg BL 10:00 do		Deelnemen	
Werkoverleg bereidingen		Deelnemen	
Werkoverleg laboratorium		Deelnemen	
RVE BL-overleg (maandelijks)		Deelnemen	
Te geven onderwijs/presentatie			
Presentatie in overleg	10	Uitvoering	
Onderwijs medewerkers	10	Uitvoering	
Totaal aantal aan te bieden uren	216 (24 dagen)		

Vragenlijst (te verstrekken bij start stage)

1. Wetgeving

- a. Aan welke regelgeving moet de productieafdeling voldoen?
- b. Wat is het verschil tussen GMP en GMP-Z? Waar moet een ziekenhuisapotheek aan voldoen?
- c. Welke producten mogen in ziekenhuisapotheken gemaakt worden en voor wie?
- d. Bekijk de GMP op de EMA website [EudraLex - Volume 4 - European Commission](#). Hoe is de GMP ingedeeld? Zijn alle delen van de GMP relevant voor het bereidingscentrum? Geef voorbeelden.
- e. Bekijk globaal de ICH Quality Guidelines via <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.

2. Organisatie

- a. Welke functionarissen zijn betrokken bij het bereidingscentrum? Maak hiervan een organogram en omschrijf hun taken en verantwoordelijkheden.
- b. Wie is uiteindelijk verantwoordelijk voor de vrijgifte van een product en waarom?

3. Voorschriften

- a. In de GMP staat welke items in het voorraad bereidingsvoorschrift moeten worden opgenomen. Welke items zijn dit?
- b. Bekijk het voorschrift van een ampullen bereiding. Staan hierop alle onder a genoemde items vermeld?
- c. Waarom is een voorraad bereidingsvoorschrift uitgebreider dan een individueel bereidingsvoorschrift?

4. Water voor injecties

- a. Aan welke eisen moet water voor injecties voldoen? Waar staat dit?
- b. Hoe komen we aan dit water?
- c. Welke controles zijn er nodig om de kwaliteit van het water te garanderen?
- d. Welke kwaliteit(en) water worden naast WFI nog meer toegepast in het Bereidingscentrum?

5. Grondstoffen en materialen

- a. Aan welke eisen moeten grondstoffen en overige voor de bereiding gebruikte materialen bij een steriele bereiding voldoen?
- b. Welke typen glas zijn er en wanneer kunnen deze worden gebruikt? Welke activiteiten moeten voorafgaand aan het uitvullen nog worden ondernomen, afhankelijk van het type glas?

6. Apparatuur

- a. Wat moet je doen voordat je een nieuw apparaat, dat je gekocht hebt, kunt gaan gebruiken? Beschrijf het proces in eenvoudige bewoordingen.
- b. Maakt het daarbij uit of het om een klein apparaat zoals weegbalans gaat of om een grote sterilisator? Zo ja, voor welke onderdelen van het proces?
- c. Moet het proces verderop in de tijd nog eens herhaald worden? Zo ja, wanneer?

7. Luchtbehandeling

- a. Wat zegt de GMP over luchtbehandeling? Welke hoofdstukken gaan daarover?
- b. Wat is de classificatie die bij bereidingsruimten wordt gehanteerd?
- c. Welke klasse ruimte is nodig voor:
 - i. Het klaarmaken van een infuus voor een individuele patiënt
 - ii. Het bereiden van een niet steriele crème
 - iii. Het uitvullen van oogdruppels die daarna niet in de verpakking gesteriliseerd worden?
 - iv. Het vullen van een medicatie cassette
 - v. Het voor sterilisatie uitvullen van parenteralia. Maak het hierbij nog uit wat de toedieningsvorm is?
 - vi. Het bemonsteren van grondstoffen?
 - vii. Uitvoering van microbiologische analyses op het farmaceutische laboratorium?
- d. Hoe moeten de ruimten per klasse gemonitord worden? Hoe worden de resultaten zodanig verwerkt dat ze goed inzicht geven in de status van de ruimten?
- e. Hoe moeten deze ruimtes schoon gemaakt worden? Door wie?

8. Steriliseren

- a. Wat zijn de belangrijkste sterilisatiemethoden voor steriele bereidingen?
- b. Bij welke temperaturen kunnen de verschillende sterilisatiemethoden uitgevoerd worden?
- c. Waarom zijn er verschillende sterilisatieprogramma's nodig voor ampullen, infusen, en flacons?
- d. Waarom worden steriele oplossingen voor het steriliseren gefiltreerd?

9. Proces-, product- en schoonmaakvalidatie

- a. Wat is de noodzaak van proces-, product- en schoonmaakvalidatie en wat is het verschil hiertussen?
- b. Doe je deze validaties eenmalig of vaker? Zo ja, wanneer?

10. Productdossiers

- a. Wat is een productdossier en welke eisen worden hieraan gesteld (door wie)?
- b. Bekijk een paar productdossiers van voorraadbereidingen. Voldoen deze hieraan? Zo nee, waarom niet?
- c. Heeft de farmaceutische industrie ook een productdossier voor ieder product?
- d. Wat moet je doen om de productdossiers up-to-date te houden? Is dit ook nodig als er niets aan het product gewijzigd is?

11. Vrijgifte voorraadproducten

- a. Hoe wordt beoordeeld of een product vrijgegeven kan worden of moet worden afgekeurd?
- b. Welke informatie wordt hierbij gebruikt?

12. Kwaliteit – systeempcedures

- a. Wat zijn systeempcedures? Welke kun je noemen?
- b. Wat is het verschil tussen een change en een deviatie?
- c. Handel in RC-QMS een deviatie af als issue eigenaar. Wat zijn de onderdelen?
- d. Wanneer heb je de juiste oorzaak van een afwijking gevonden? Hoe noem je die?

13. Cases

Productie: Case chloralhydraat drank

De laatste tijd is de chloralhydraat drank steeds troebel, terwijl hij eerst helder was. Waardoor kan dit veroorzaakt worden? Hoe zou je dit probleem oplossen?

Vrijgifte: Case lekkende infuuszakken

Bij het nakijken van de batchdocumentatie van een partij Water voor inhalatie 1000 ml valt je op dat er lekkage van de infuuszakken is geconstateerd:

- a. Wat kan de oorzaak zijn van de lekkage?
- b. Welke risico's brengt dit met zich mee, afhankelijk van de oorzaak?
- c. Wat zijn je overwegingen om de batch wel of niet vrij te geven?
- d. Stel, je besluit de batch niet vrij te geven. Heeft dat nog consequenties voor andere geproduceerde producten? Zo ja, welke?