

Aseptische handelingen op voorraad *aandeel van het laboratorium*

PUOZ labdag 4 december
Milly Attema, ziekenhuisapotheker OLVG
Liesbeth de Wolf, hoofdanalist OLVG



Wat gaan wij vertellen?

- Situatie en werkwijze OLVG (Milly)
- Impact op het laboratorium (Liesbeth)



Achtergronden (1)

- Z3: aseptische handelingen

Handelingen die aan steriele geneesmiddelen worden verricht om deze gereed te maken voor toediening aan de patiënt.

- GMP annex 1: aseptische bereidingen

Het bereiden van steriele voorraadproducten vanuit grondstoffen, waarbij geen sterilisatie in de eindverpakking kan worden toegepast.

Achtergronden (2)

- aseptische handelingen voor een individuele patiënt of een beperkt aantal patiënten
- aseptische handelingen op voorraad



Achtergronden (3)

Risico's VTGM:

- Verkeerd geneesmiddel
- Verkeerde dosis
- Rekenfouten
- Oplosfouten
- Onvoldoende hygiëne
- Geen 2e controle



Situatie OLVG (1)

- In 2012 van start
 - Inventarisatie behoefte kliniek
 - Beschikbaarheid bulkzakken in gewenst concentratie
 - Aanschaf koelkasten afdelingen en temperatuurmonitoringsysteem
 - Systeem voor houdbaarheidscontroles
- Twee spuituitvulpompen
 - Baxa rapid fill voor 10 ml spuitjes
 - Smartfiller voor 50 ml spuitjes
- Inmiddels 14 voorraad VTGM producten
- Ca. 10 producties per week
 - 10 ml spuitjes: 150-600 stuks per charge
 - 50 ml spuitjes: 60-100 stuks per charge

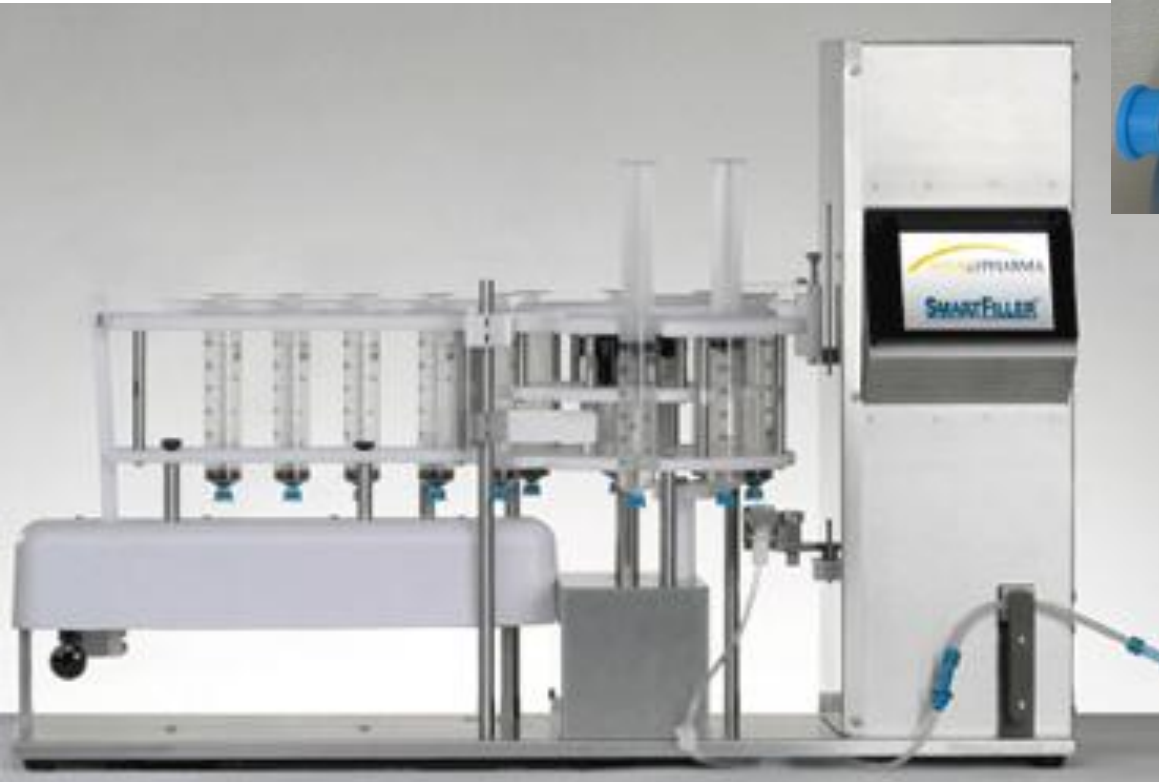
Situatie OLVG (2)

Smartfiller 50ml	Baxa Rapid fill 10ml
Dopamine 4mg/ml 50ml	Cefazoline 100mg/ml 10ml
Furosemide 5mg/ml 50ml	Efedrine 5mg/ml 10ml
Kaliumchloride 1mmol/ml 50ml	Fenylefrine 0,1mg/ml 10ml
Levobupivacaine HCl 1,25mg/ml 50ml	Furosemide 5mg/ml 8ml
Levobupivacaine HCl 1,25mg/ml + sufentanil 0,5mcg/ml 50ml	Midazolam 1mg/ml 5ml
Midazolam 1mg/ml 50ml	Morfine 1mg/ml 10ml
Morfine 1mg/ml 50ml	Natriumchloride 0,9% 10ml

Baxa rapidfill



Smartfiller



Wat betekent dit voor het laboratorium?

1. Productontwikkeling
2. Houdbaarheidsonderzoek
3. Inkeuren halffabrikaten en primaire emballage
4. Vrijgiftekeuringen
5. Heel veel microbiologie

1. Productontwikkeling

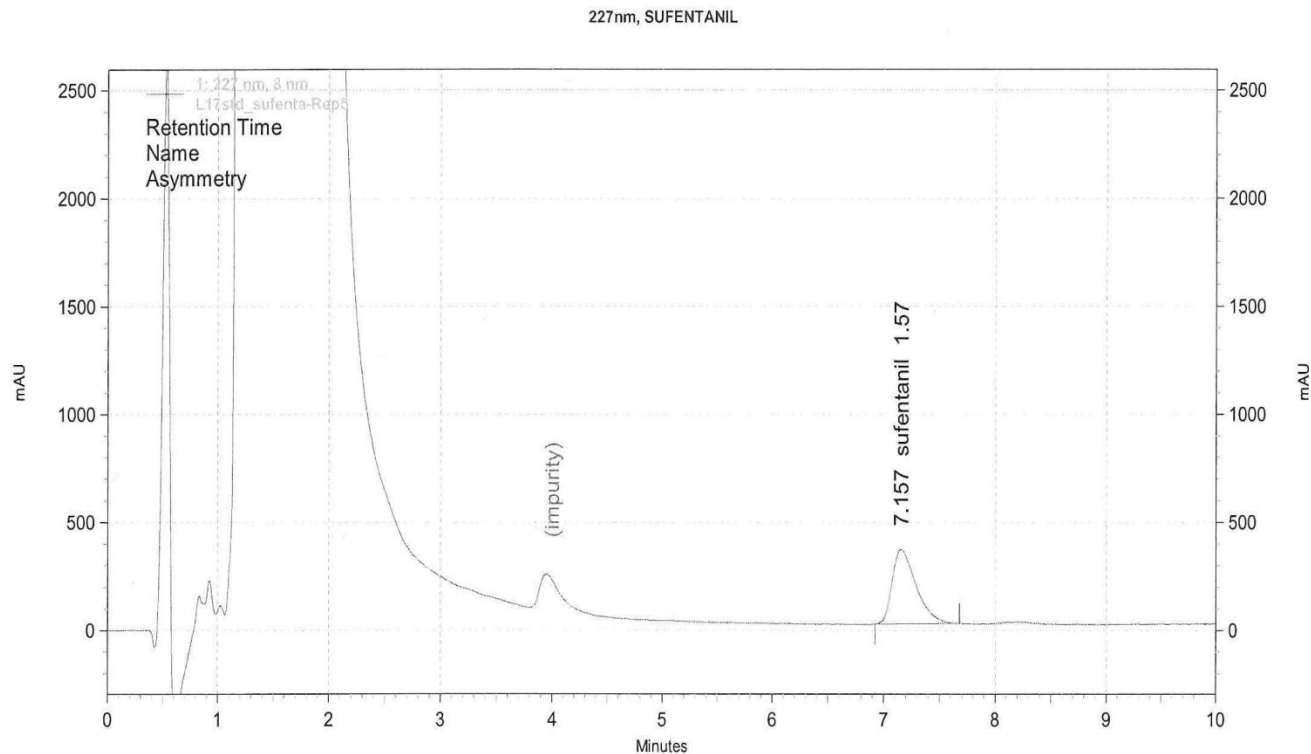
- Houdbaarheidsonderzoek in-/extern?
 - intern: stabiliteitsindicierend (HPLC)
 - extern: niet-stabiliteitsindicierend (AES, UV, nat-chemisch)
- Samenstelling eindproduct wijkt wel/niet af van uitgangproduct?
 - wel: gehalte + identiteit
 - niet: identiteit
- Snelle analyse ivm frequentie productie
soms 2 analysemethodes opgezet + gevalideerd.

1. Productontwikkeling

Hoeveel componenten werkzame stof?

1: eenvoudige analyse

>1: componenten scheiden en apart meten. Soms met groot concentratieverschil (factor 2500)



2. Houdbaarheidsonderzoek

- Voor ieder nieuw VTGM voorraadproduct.
- Houdbaarheid meestal beperkt door microbiologische houdbaarheid. Conform Z3:
 - 1 maand in de koelkast plus 7 dagen bij kamertemperatuur
 - pragmatischer 5 weken in de koelkast waarvan maximaal 24 uur bij kamertemperatuur
- Houdbaarheidsonderzoek doen onder zelfde bewaarcondities als in praktijk.

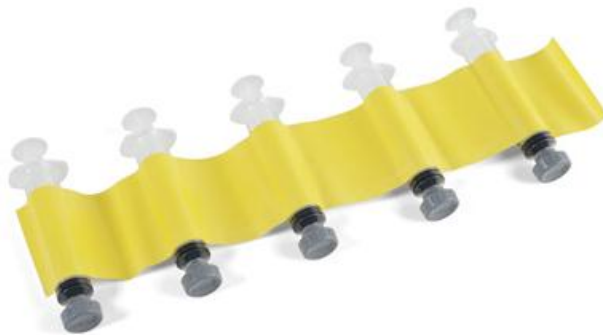


2. Houdbaarheidsonderzoek

- Stabiliteit werkzame stof.
 - stabiliteitsindicerende methode
 - t=0 en t=100% bij 2 proefcharges
 - Eis: gehalte op t=100% is 90-110%
- Invloed verpakking op eindproduct.
 - veranderingen gehalte werkzame stof
 - veranderingen in pH, volume en uiterlijk

3. Inkeuren halffabrikaten en primaire emballage

Halffabrikaten	11 verschillende	1x p mnd
Sputen	50 ml 10 ml (5 kleuren)	1x p mnd
Bouillon	200 ml 500 ml	1x p mnd



3. Inkeuren halffabrikaten en primaire emballage

- Kies voor centraal gekwalificeerde (perfusor) spuitten voor de toepassing als primair verpakkingsmateriaal (incl. bijbehorend dopje)
 - closure integrity
 - leachables
 - subvisible particles
 - siliconenolie
 -
- Indien er voor spuitten wordt gekozen die niet (centraal) zijn gekwalificeerd moet dit alsnog (zelf of in samenwerkingsverband) plaatsvinden.

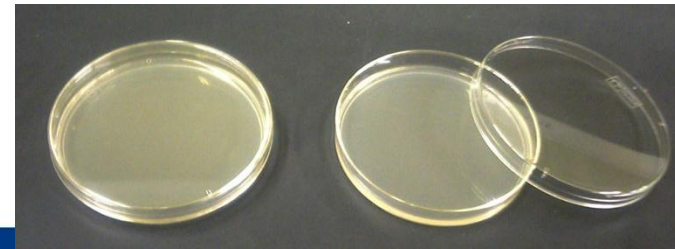
3. Vrijgiftekeuringen

- Identiteit en/of gehalte werkzame stof
 - alleen indien de samenstelling van het eindproduct afwijkt van het uitgangproduct
 - niet nodig bij uitvullen bulkproduct
- Microbiologie
 - Na iedere charge bouillonafvulling incuberen bij 30 graden
 - Na 3 en 14 dagen uitlezen
 - Vrijgifte na 3 dagen
- Volume in de spuit
- Etiketcontrole



4. Heel veel microbiologie

- Ruimten:
 - Monitoring ruimten waarin VTGM op voorraad plaatsvindt, klasse A in D.
- Apparatuur:
 - Initiële validatie spuitenvuller (3 x 5 liter)
 - Hervalidatie spuitenvuller 1x per jaar (3 x 5 liter)
 - Controle spuitenvuller 1x per jaar (1 x 5 liter)
- Bereider:
 - Bereiders kwalificeren mbv bouillonsimulaties
 - Handschoenafdruk bij iedere productie



Product	Productie
Dopamine 4mg/ml 50ml	2x per week
Efedrine 5mg/ml 10ml	1x per week
Kaliumchloride 1mmol/ml 50ml	1x per week
Midazolam 1mg/ml 50ml	1x per week
Morfine 1mg/ml 50ml	1-2x per week
Furosemide 5mg/ml 50ml	2-3x per maand
Fenylefrine 0,1mg/ml 10ml	2-3x per maand
Morfine 1mg/ml 10ml	1-2x per maand
Natriumchloride 0,9% 10ml	1-2x per maand
Midazolam 1mg/ml 5ml	1x per maand
Levobupivacaine HCl 1,25mg/ml 50ml	1x per week
Levobupivacaine HCl 1,25mg/ml + sufentanil 0,5mcg/ml 50ml	1x per week
Cefazoline 100mg/ml 10ml	1x per maand
Furosemide 5mg/ml 8ml	1x per maand

Werklast lab

- Routine: 1 werkdag per week 1 analist
- Productontwikkeling: 1-4 weken 1 analist
 - Voor hbh onderzoek stabiliteitsindicerende methode opzetten en valideren
 - Voor vrijgiftekeuring identiteits- of gehaltebepaling (niet stabiliteitsindicerend) opzetten en valideren
 - Opstellen analysevoorschrift voor emballage, halfproduct en eindproduct.

Slotwoord

- In steeds meer ziekenhuisapotheken VTGM op voorraad.
- Bijdragen aan patiëntveiligheid.
- Grote en nieuwe rol voor het lab.
- Goede planning noodzakelijk.

