

RIVM Rapport 370010001/2007

## **Geautomatiseerde distributiesystemen voor geneesmiddelen**

E.K. de Rooij-Lamme  
D.W.Groot  
D. de Kaste

Contact:  
D.de Kaste  
RIVM-KCF  
dries.de.kaste@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.  
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie.  
Programma 8: Toezichtondersteuning Geneesmiddelen en Medische Technologie  
Kennisvraag 8.1: Controle Humane Geneesmiddelen  
Project: V/370010/07/CH

© RIVM 2007

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

## Rapport in het kort

### **Geautomatiseerde distributiesystemen voor geneesmiddelen**

In toenemende mate worden geneesmiddelen met behulp van geautomatiseerde distributiesystemen (GDS) aan patiënten verstrekt. De GDS-machine zorgt ervoor dat de geneesmiddelen per individu en per inname-tijdstip worden verpakt. GDS-machines zijn ontwikkeld om tijd te besparen en de kwaliteit van de geneesmiddelenverstrekking te verbeteren. Met als doel dat elke patiënt de juiste geneesmiddelen op het juiste tijdstip ontvangt.

Volgens een onderzoek van IGZ uit 2002 waren er in die tijd nog onvoldoende kwaliteitswaarborgen van het verpakkingsproces aanwezig, waardoor het gebruik van deze GDS-machines mogelijk een risico vormt voor de patiënt. Omdat de geneesmiddelen uit de oorspronkelijke verpakking worden gehaald kunnen ze onderling worden verwisseld, kan er kruiscontaminatie ontstaan en kan de houdbaarheid negatief worden beïnvloed.

Uit het in dit rapport beschreven onderzoek blijkt dat hoofdzakelijk het onderhoud van de GDS-machine en het assortimentsbeheer te wensen overlaat. Er zijn echter geen aanwijzingen gevonden voor het optreden van kruiscontaminatie en ook zijn er bij de onderzochte producten geen houdbaarheidsproblemen geconstateerd. De GDS-rollen zelf zien er over het algemeen goed uit en in 2% van de onderzochte GDS-zakjes is een foutieve uitvulling van geneesmiddelen geconstateerd.

Trefwoorden :

GDS, geneesmiddel, geneesmiddeldistributiesysteem, medicatierol, medicatie

# Abstract

## **Automated medication dispensing systems for medicines**

This study highlights some shortcomings in the maintenance and medicine selection of automated medication dispensing systems (AMDS). Incorrect medicines were found in 2% of the inspected dispensing systems. There was no evidence of cross-contamination between the bags intended for the various patients. There were also no problems with the shelf-life of the products examined.

Automated medication dispensing systems are increasingly being used for the distribution of medicines. The AMDS machine packs the medicines per individual and per medication date/time directly into a bag. The AMDS is seen as a time-saving machine which simultaneously provides an improvement in quality.

Although, in principle, there are sufficient safety precautions in place to ensure reliability when using the AMDS, it appears that the quality regulations for the production process are insufficiently adhered to in practice.

Key words:

AMDS, medication strip, medicine, medicine dispensing system

# Inhoud

<b>Samenvatting</b>		<b>7</b>
<b>1</b>	<b>Geautomatiseerde distributiesystemen voor geneesmiddelen</b>	<b>9</b>
1.1	Inleiding	9
1.2	Monstername	10
1.2.1	GDS-rollen	10
1.2.2	Geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid	10
1.2.3	GDS-vragenformulier	10
<b>2</b>	<b>Ontvangen onderzoeksobjecten</b>	<b>11</b>
2.1	GDS-rollen	11
2.2	Geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid	11
2.3	GDS-vragenformulier	11
<b>3</b>	<b>Onderzoek GDS-rollen</b>	<b>13</b>
3.1	Uiterlijk	13
3.2	Etikettering	13
3.3	Inhoud	14
3.4	Contaminatie	14
<b>4</b>	<b>Resultaten onderzoek GDS-rollen</b>	<b>15</b>
4.1	Uiterlijk	15
4.2	Etikettering	15
4.2.1	Conclusie etikettering	16
4.3	Inhoud	16
4.3.1	Conclusie inhoud	17
4.4	Contaminatie	17
4.4.1	Visuele screening	17
4.4.2	Analytisch-chemische screening	17
4.4.3	Conclusie contaminatie	18
<b>5</b>	<b>Onderzoek aan geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid</b>	<b>19</b>
5.1	Technisch onderzoek	19
5.2	Gelijkmatigheid van gewicht	19
5.3	Identificatie en gehalte werkzaam bestanddeel	19
5.3.1	Isosorbidedinitraat	19
5.3.2	Ramipril	20
5.3.3	Nifedipine	20
5.4	Zuiverheidsonderzoek	20
5.4.1	Isosorbidedinitraat	20
5.4.2	Ramipril	21
5.4.3	Nifedipine	21
<b>6</b>	<b>Resultaten onderzoek aan geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid</b>	<b>23</b>
6.1	Isosorbidedinitraattabletten	23
6.1.1	Technisch onderzoek	23

6.1.2	Uniformiteit van massa	23
6.1.3	Identificatie en gehalte	23
6.1.4	Zuiverheidsonderzoek	23
6.1.5	Conclusie Isosobidedinitraat	23
6.2	Ramipriltabletten	24
6.2.1	Technisch onderzoek	24
6.2.2	Uniformiteit van massa	24
6.2.3	Identificatie en gehalte	24
6.2.4	Zuiverheidsonderzoek	24
6.2.5	Conclusie Ramipril	24
6.3	Nifedipinetabletten	25
6.3.1	Technisch onderzoek	25
6.3.2	Uniformiteit van massa	25
6.3.3	Identificatie en gehalte	25
6.3.4	Zuiverheidsonderzoek	25
6.3.5	Conclusie Nifedipine	25
6.4	Conclusie onderzoek producten met beperkte houdbaarheid	25
<b>7</b>	<b>GDS-vragenformulieren</b>	<b>27</b>
7.1	Evaluatie antwoorden GDS-vragenformulieren	29
7.1.1	Wettelijke eisen – Tabel 7.1	29
7.1.2	Ruimte en apparatuur – Tabel 7.1	30
7.1.3	Ontstrippen – Tabel 7.2	30
7.1.4	Beheer GDS-machines – Tabel 7.3	31
7.1.5	Assortiment – Tabel 7.4	31
<b>8</b>	<b>Eindconclusie</b>	<b>33</b>
	<b>Referenties</b>	<b>35</b>
<b>Bijlage 1</b>	<b>Ontvangen onderzoeksobjecten</b>	<b>37</b>
<b>Bijlage 2</b>	<b>Resultaten etikettering</b>	<b>39</b>
<b>Bijlage 3</b>	<b>Voorbeelden etikettering, inhoud, contaminatie</b>	<b>41</b>
<b>Bijlage 4</b>	<b>Resultaten onderzoek kruiscontaminatie</b>	<b>45</b>
<b>Bijlage 5</b>	<b>Resultaten onderzoek geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid</b>	<b>47</b>
<b>Bijlage 6</b>	<b>GDS-vragenformulier</b>	<b>53</b>
<b>Bijlage 7</b>	<b>Antwoorden GDS-apotheken op vragenformulier</b>	<b>55</b>

## Samenvatting

In toenemende mate wordt er voor het distribueren van geneesmiddelen gebruikgemaakt van geautomatiseerde distributiesystemen (GDS). De GDS-machine zorgt ervoor dat de geneesmiddelen per individu en per inname-tijdstip worden verpakt in één zakje. Aangenomen wordt dat door het gebruik van de GDS-machine zowel een tijdsbesparing als een kwaliteitsverbetering wordt gerealiseerd.

De wijze waarop wordt omgegaan met de GDS-machine is een van de belangrijkste kritische factoren voor de kwaliteit. Er moeten aparte ruimten zijn waarin het ontstrippen en verpakken plaatsvindt. De machine zelf moet worden gevalideerd: schoonmaak en onderhoud moet volgens vaste procedures geschieden en zo nodig worden gevolgd door hervalidatie.

Volgens een onderzoek van IGZ uit 2002<sup>1</sup> waren er in die tijd nog onvoldoende kwaliteitswaarborgen van het verpakkingsproces aanwezig, waardoor het gebruik van deze GDS-machines mogelijk een risico vormt voor de patiënt. Er kunnen risico's zijn op verwisseling van de medicatie, op kruiscontaminatie en op houdbaarheidsproblemen.

Een veertiental apotheken, die gespecialiseerd zijn om met behulp van GDS-apparatuur geneesmiddelen per patiënt in te pakken, zijn door de IGZ-inspecteurs bemonsterd. Onderzocht is:

- of het juiste geneesmiddel ook daadwerkelijk in het juiste GDS-zakje is terechtgekomen;
- of er kruiscontaminatie van de verschillende geneesmiddelen uit de apparatuur naar de GDS-rollen cq. patiënt optreedt;
- of het gebruik van de GDS-apparatuur invloed heeft op de stabiliteit van de in de apparatuur op voorraad gehouden geneesmiddelen;
- of de wijze waarop de GDS-machine wordt beheerd, adequaat is.

Uit dit onderzoek blijkt dat hoofdzakelijk het onderhoud van de GDS machine te wensen overlaat.

De situatie wat betreft het schoonhouden van GDS-machines is niet verbeterd ten opzichte van de situatie in 2002; er bestaat een duidelijke discipline in het schoonhouden van de machines, maar validatie van de procedure ontbreekt in vrijwel alle gevallen, en controle op effectiviteit is uiterst summier. Het vrijgeven van de GDS-machine, na onderhoud of schoonmaak, is in dit onderzoek niet beoordeeld, maar zou bij alle apotheken een standaardprocedure dienen te zijn.

De resultaten van dit onderzoek tonen echter geen kruiscontaminatie aan van de GDS-zakjes met werkzame stoffen die **niet** tot de voorgeschreven producten behoren. Noch op de aanwezige tabletten noch op het foliemateriaal zijn 'vreemde' stoffen aangetroffen, dat wil zeggen farmaceutisch actieve stoffen die **niet** op het etiket stonden. Hieruit kan opgemaakt worden dat de toegepaste schoonmaakfrequentie wel afdoende is om kruiscontaminatie te voorkomen.

Het assortimentsbeheer is bij de helft van de bemonsterde apotheken niet acceptabel, omdat de beoordeling op de geschiktheid van de geneesmiddelen niet vastgelegd is en ook houdbaarheidsgegevens van de ontstrijpte geneesmiddelen ontbreken.

Van de apotheken geeft 93% aan niet over houdbaarheidsgegevens van de ontstrijpte geneesmiddelen te beschikken. Op grond van de resultaten van de drie onderzochte producten (Isosorbidedinitraat, Ramipril en Nifedipinetabletten) zijn er echter geen aanwijzingen dat door het uit de originele verpakking halen van de tabletten en het bewaren van producten in kanisters van GDS-apparatuur, een verminderde houdbaarheid van de producten wordt veroorzaakt.

De GDS-rollen zelf verkeren over het algemeen in goede staat (geen beschadigingen en tabletten intact). Slechts bij 1 van de 754 onderzochte zakjes zat een tablet tussen de sealing en 1 zakje bevat tabletkruimels. Bij 94% van de onderzochte zakjes komt het aantal tabletten/capsules vermeld op het etiket overeen met datgene wat in de GDS-zakjes aangetroffen is. In 2% van de onderzochte zakjes zijn daadwerkelijk fouten geconstateerd.

Geen enkel etiket op de GDS-zakjes voldoet aan de wettelijke eisen zoals gesteld in het Besluit Uitoefening Artsenijbereidkunst (BUA) en/of de Kwaliteitsnorm GDS 2007, omdat de wijze van gebruik en de afleverdatum op alle etiketten ontbreekt. Deze tekortkoming lijkt aanvaardbaar omdat alleen geneesmiddelen voor orale toepassing met GDS worden uitgevuld en alleen de inname/gebruiksdatum voldoende wordt geacht.

Het ontbreken van de naam/adresgegevens van de patiënt en de vermelding van de naam van de GDS-apotheek is gezien de medicatie en verantwoordelijkheid echter wel kwalijk. Omdat het de GDS-apotheek is die de geneesmiddelen uit anonieme voorraad op naam van de patiënt stelt, is dat de apotheek die formeel aflevert. Dat impliceert dat de GDS-apotheek verantwoordelijk is voor de medicatiebewaking en de patiëntenvoorlichting.



# 1 Geautomatiseerde distributiesystemen voor geneesmiddelen

## 1.1 Inleiding

In toenemende mate wordt er voor het distribueren van geneesmiddelen gebruikgemaakt van geautomatiseerde geneesmiddeldistributie systemen (GDS). Aangenomen wordt dat door het gebruik van de GDS-machine zowel een tijdsbesparing als een kwaliteitsverbetering wordt gerealiseerd.

De GDS-machine zorgt ervoor dat de geneesmiddelen per individu en per inname-tijdstip worden verpakt in een zakje. Er zijn verschillende uitvoeropties. Men kan kiezen of alle geneesmiddelen per tijdstip in een zakje gedaan worden (multi dose), men kan alleen dezelfde geneesmiddelen bij elkaar in een zakje doen (combi dose), of de geneesmiddelen allemaal apart in een zakje doen (single dose).

Deze manier van uitzetten van geneesmiddelen is vooral geschikt voor zorginstellingen, waar de medicatie voorheen met de hand werd uitgezet en klaargemaakt. Maar ook voor mensen, die veel verschillende geneesmiddelen gebruiken en zelfstandig wonen, kan het verpakken van geneesmiddelen op deze wijze een gemakkelijke en/of gewenste optie zijn.

In 2002 heeft IGZ de resultaten gepubliceerd van een landelijk onderzoek naar de waarborgen van de kwaliteit bij de toepassing van GDS in apotheken<sup>1</sup>. Er werd destijds geconcludeerd dat het werken met deze apparatuur specifieke kennis en ervaring vergt die mogelijk niet in iedere apotheek aanwezig was. IGZ wilde met het onderzoek enerzijds vaststellen of er voldoende waarborgen aanwezig waren voor een verantwoorde toepassing van deze technologie en anderzijds het veld stimuleren een veldnorm te ontwikkelen.

Volgens een onderzoek van IGZ uit 2002<sup>1</sup> waren er in die tijd nog onvoldoende kwaliteitswaarborgen van het verpakkingsproces aanwezig, waardoor het gebruik van deze GDS-machines mogelijk een risico vormt voor de patiënt. Er kunnen risico's zijn op verwisseling van de medicatie, op kruiscontaminatie en op houdbaarheidsproblemen.

De bevindingen en conclusies uit het onderzoek en het feit dat de veldnorm nog niet definitief was vastgesteld, heeft IGZ in 2006 doen besluiten een vervolgonderzoek te laten uitvoeren waarbij nader onderzocht is:

- of het juiste geneesmiddel ook daadwerkelijk in het juiste GDS-zakje is terechtgekomen;
- of er kruiscontaminatie optreedt van de verschillende geneesmiddelen uit de apparatuur naar de GDS-rollen cq. patiënt;
- of het gebruik van de GDS-apparatuur invloed heeft op de stabiliteit van de in de apparatuur op voorraad gehouden geneesmiddelen en
- of de wijze waarop wordt omgegaan met de GDS-machine adequaat is.

Tijdens de rapportagefase van dit onderzoek is de GDS-norm<sup>2</sup> van kracht geworden (Juni 2007). Deze normen zijn aanvullend op de Nederlandse Apotheeknorm (NAN), de Ziekenhuisapothekstandaard (ZAS) en de Richtsnoeren voor de Goede Manieren van Produceren voor de Ziekenhuisfarmacie (GMP-z) en zijn bedoeld om als zodanig in de openbare en ziekenhuisapothek te worden nageleefd. Deze nieuwe GDS-norm is toegepast bij de evaluatie van de resultaten van dit onderzoek.

## 1.2 Monstername

### 1.2.1 GDS-rollen

Op 60 plekken in Nederland wordt gebruikgemaakt van GDS-machines en er zijn op dit moment vier type GDS-machines op de markt. Circa 25% van de apotheken, die gespecialiseerd zijn om met behulp van GDS-apparatuur geneesmiddelen per patiënt in te pakken, zijn bemonsterd door inspecteurs van IGZ. Het te bemonsteren onderzoeksobject bestaat uit een gedeelte van een GDS-rol (GDS-zakjes bestemd voor één patiënt voor de periode van één week, zoals die op de dag van bemonstering wordt afgeleverd)

### 1.2.2 Geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid

Daarnaast zijn ook tabletten Ramipril, Isosorbidedinitraat en Nifedipine bemonsterd, indien aanwezig in de GDS-kanisters.

In de GDS-apparatuur worden de geneesmiddelen uit de originele verpakking (potjes, blisters en dergelijke) gehaald en voor onbepaalde tijd in zogenaamde GDS-kanisters opgeslagen. Hierdoor bestaat de kans dat de houdbaarheid nadelig wordt beïnvloed door het ontbreken van adequate bescherming. Om de invloed op de stabiliteit van de in de GDS-machine op voorraad gehouden geneesmiddelen te onderzoeken, is een keuze gemaakt voor een drietal geneesmiddelen met een beperkte houdbaarheid en/of licht- /vochtgevoeligheid (Ramipril, Isosorbidedinitraat en Nifedipinetabletten).

### 1.2.3 GDS-vragenformulier

Tijdens het bezoek aan de apotheek is niet alleen bemonsterd, maar zijn ook de ruimtes waar de apparatuur stond opgesteld, de procedures voor het ontstrippen van de producten, het beheer van de GDS-machine (met name de schoonmaakprocedures) en het toegepaste assortiment bekeken en is één en ander doorgenomen met de GDS-apotheker. De inspecteurs hebben tijdens het bezoek de bevindingen en de antwoorden van de GDS-apotheek op een gestandaardiseerd vragenformulier ingevuld.

## 2 Ontvangen onderzoeksobjecten

### 2.1 GDS-rollen

Een veertiental apotheken, die gespecialiseerd zijn om met GDS-apparatuur geneesmiddelen per patiënt in te pakken, zijn door de IGZ-inspecteurs bezocht. Indien in een apotheek meerdere typen GDS-machines werden gebruikt, is van elk type één GDS-rol bemonsterd (maximaal drie apparaten per locatie).

In totaal zijn er 27 GDS-rollen bemonsterd. Zie Bijlage 1, Tabel 1.1 voor een overzicht van de diverse GDS-rollen per apotheek en de onderzoeksnummers die daar aan zijn toegekend. Daarnaast is vermeld van welk type GDS-apparaat deze rollen afkomstig zijn. GDS-rollen, van alle vier typen die op de markt zijn, zijn bemonsterd.

### 2.2 Geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid

In Bijlage 1, Tabel 1.2, 1.3 en 1.4 is een overzicht gegeven van de bemonsterde Isosorbidedinitraat, Ramipril en Nifedipineproducten.

In totaal zijn er twaalf Isosorbidedinitraat, zeven Ramipril en vijftien Nifedipinetabletten bemonsterd.

Van bijna alle producten is het batchnummer en de expiratedatum bekend.

Bij twee onderzoeksobjecten (Ord8502 en Ord8511) was zowel het batchnummer als de vervaldatum niet bekend. Bij de onderzoeksobjecten Ord8516, Ord8517, Ord8535 en Ord8536 hanteren de apotheken na het ontstrippen een kortere vervaldatum voor het product in het GDS-apparaat dan de fabrikant.

Onderzoeksobject Ord8540 was reeds lang over de vervaldatum (05/02/2005).

Van alle producten was de naam van de registratiehouder niet bekend, wel de naam van de fabrikant. De herleidbaarheid van de tabletten naar een registratie is derhalve niet mogelijk omdat de fabrikant niet altijd de registratiehouder is en omgekeerd. Alleen een opgave van het registratienummer (RVG) geeft hierover uitsluitsel.

De Nifedipinetabletten zijn alle aangeleverd in plastic potjes. Aangenomen wordt dat de tabletten uit de voorraadvaten (kanisters) van de GDS zijn gehaald. Bij Ord8507 (Nifedipine 30 mg retard van Bayer) was één tablet van de **60 mg** dosering aanwezig, tussen de andere tabletten van 30 mg.

### 2.3 GDS-vragenformulier

Van alle apotheken zijn de ingevulde vragenlijsten ontvangen. Een aantal apotheken heeft achteraf nog informatie ingezonden die op het moment van de controle niet voorhanden was.



### 3 Onderzoek GDS-rollen

De GDS-rollen zijn op de volgende aspecten onderzocht:

#### 3.1 Uiterlijk

Het uiterlijk van de rol en de staat van de individuele zakjes is visueel beoordeeld op de aanwezigheid van beschadigingen.

**Eis:** geen beschadigingen aan de zakjes en de tabletten in de GDS-zakjes moeten intact zijn.

#### 3.2 Etikettering

De met GDS-apparatuur verpakte geneesmiddelen moeten worden gezien als het voor aflevering gereedmaken van geneesmiddelen. Volgens het Besluit Uitoefening Artsenijbereidkunst (BUA art.27) moet op het moment van aflevering van een geregistreerd geneesmiddel op recept, het voorwerp waarin het geneesmiddel wordt afgeleverd een **etiket** bevatten, met daarop de volgende informatie:

1. de naam van de apotheker;
2. de naam van de persoon voor wie het geneesmiddel bestemd is, of een aanduiding voor deze persoon in code;
3. de wijze van gebruik;
4. de datum en het jaar van aflevering.

Volgens de Kwaliteitsnorm Geautomatiseerde Geneesmiddeldistributie Systemen (Juni 2007)<sup>2</sup> moet iedere GDS-verpakking naast bovenstaande informatie ook nog de volgende informatie bevatten:

5. naam en sterkte van het geneesmiddel(en), zoals aanwezig in de zakjes;
6. tijdstip van inname;
7. indien van toepassing, bijzondere informatie met betrekking tot één van de verpakte geneesmiddelen (bijvoorbeeld heel doorslikken)

**Eis:** etiketten dienen minimaal de gegevens van de punten één tot en met zes te bevatten (punt 7 is alleen in bijzondere gevallen van toepassing, bijvoorbeeld wanneer een tablet heel moet worden doorslikt moet dat op het etiket worden vermeld).

Daarnaast is een inventarisatie gemaakt van de overige informatie die op de zakjes is aangetroffen. Naast wettelijk verplichte gegevens kan op de zakjes aanvullende informatie vermeld worden die een handig controle(herkennings)middel zijn voor de patiënt (neem ik het juiste product in op het juiste tijdstip).

Niet beoordeeld is of er producten in de zakjes voorkwamen die een waarschuwing behoeven ten aanzien van speciale toedienwijze (bijvoorbeeld heel doorslikken) of beperkte houdbaarheid en/of bewaarconditie.

### 3.3 Inhoud

Bij alle GDS-rollen is gekeken of de inhoud klopte met de vermelding op het etiket: e.e.a. is visueel beoordeeld aan de hand van uiterlijke kenmerken van de tabletten.

**Eis:** komen de producten overeen met de beschrijving (vorm, kleur, wel/geen breukstreep, inscriptie) en is het juiste aantal eenheden aanwezig.

Met nadruk wordt gesteld, dat er **geen** identificatie van de in de zakjes aanwezige producten heeft plaatsgevonden aan de hand van de productbeschrijvingen uit de betreffende **registratiedossiers** of door middel van praktisch laboratoriumonderzoek; er is met andere woorden niet geverifieerd of het in de zakjes aanwezige product (werkzame stof, dosering) ook daadwerkelijk het op het etiket aangeduide product betrof.

### 3.4 Contaminatie

Door het ontwerp van de GDS-apparatuur, komen alle producten via eenzelfde weg (bijvoorbeeld buis, kanaal) in de zakjes terecht. Hierdoor kunnen de werkzame stoffen uit de toedieningsvormen het transportkanaal vervuilen. Het niet tijdig/ onvoldoende schoonmaken van de machines kan derhalve leiden tot kruiscontaminatie. Hierdoor kan een patiënt ongewenst blootgesteld worden aan farmaceutisch actieve stoffen die niet aan haar/hem zijn voorgeschreven.

Naast een visuele beoordeling van de zakjes, is de kruiscontaminatie onderzocht aan de hand van de aanwezigheid van farmaceutisch actieve stoffen aangetroffen in de zakjes, die hier volgens de etikettering **niet** in aanwezig horen te zijn. Hiertoe is telkens het eerste en laatste zakje van een rol (van één patiënt) op de volgende manier onderzocht:

- De binnenkant van de GDS-zakjes is met behulp van een in methanol gedrenkt wattenstaafje ‘schoon’ geveegd. In een ultrasoon bad zijn de bestanddelen losgeweekt van de watten en gefiltreerd om het geschikt te maken voor een analyse met Hoge Druk Vloeistof Chromatografie (HPLC)
- Alle aanwezige **tabletten/capsules** in het zakje zijn eveneens met een wattenstaafje, bevochtigd met methanol, afgeveegd, en op dezelfde manier behandeld als hierboven beschreven.

Voor beide werkwijzen is eveneens een blanco monster gemaakt met behulp van een wattenstaafje en een leeg zakje.

De monsters zijn gescreend op de aanwezigheid van farmaceutisch actieve substanties, conform SAM/TOX/0001. Dit is een gestandaardiseerde HPLC-methode die pieken in het chromatogram kan matchen met een grote bibliotheek van farmaceutisch actieve stoffen (circa 1600), op grond van de verkregen retentietijd en het absorptie spectrum (UV-spectrum)

Niet alle pieken zijn beoordeeld. Er is een keuze gemaakt voor de pieken met een respons van  $\geq 25$  mAU waarvan aangenomen kan worden dat bij een positieve match, de aangetroffen component mogelijk enige werkzaamheid / farmaceutisch effect kan hebben bij de gebruiker. Uit een lijst van bèta-lactam antibiotica, stoffen die in ieder geval geen kruiscontaminatie mogen veroorzaken, is de minst gevoelige component gekozen (die ook als referentiesubstantie beschikbaar was). Aan de hand hiervan is de concentratie berekend die in de gebruikte testopstelling een signaal van 25 mAU geeft. De berekende concentratie komt overeen met ongeveer 0,01 mg Demeclocycline HCl per zakje. Monsters waarbij de veegproef van zakje en/of tabletten dus ‘—’ opleverden, zullen dus in ieder geval minder dan 0,01 mg Demeclocycline HCl bevatten.

**Eis:** geen kruiscontaminatie.

## 4 Resultaten onderzoek GDS-rollen

### 4.1 Uiterlijk

De meeste GDS-rollen/zakjes verkeerden in goede staat (geen beschadiging en tabletten intact), behalve

- Ord8542 (Apotheek J), waar vuil aan de buitenkant van de GDS-zakjes zat en
- Ord8556 (Apotheek M), waar een tablet (Isosorbidedemononitraat) in de sealing van een zakje is terechtgekomen (zie Bijlage 3, Figuur 1).

Daarnaast is op de binnenkant van enkele zakjes van Ord8504, Ord8505, Ord8506 en Ord8561 een witte poederwaas waargenomen en bevat Ord8547 naast intacte tabletten ook enkele tablet kruimels (zie Bijlage 3, Figuur 7). Zie voor details paragraaf 4.4.

### 4.2 Etikettering

Alle ingezonden GDS-rollen zijn beoordeeld aan de hand van de wettelijke eisen, zoals aangegeven in paragraaf 3.2. Zie voor een overzicht Bijlage 2, Tabel 2.1.

In Bijlage 3 (Figuur 2) is een voorbeeld van aangetroffen wettelijke tekortkomingen in de etikettering opgenomen.

#### *Discussie*

*Soms is niet duidelijk wie de voorschrijvend arts/opdrachtgevende apotheek is. Dit is in de tabel aangegeven met een '?'. Of er in die gevallen daarvoor wellicht coderingen zijn gebruikt is niet nader uitgezocht.*

*Volgens de recent (juni 2007) van kracht zijnde kwaliteitsnorm Geautomatiseerde Geneesmiddeldistributie Systemen, is vermelding van de verpakkende GDS-apotheek voldoende. In 89% van de gevallen wordt hieraan voldaan.*

*Op geen van de GDS-zakjes is de wijze van gebruik vermeld. Dit lijkt aanvaardbaar omdat alleen geneesmiddelen voor orale toepassing met GDS worden uitgevuld. Ook de afleverdatum ontbreekt op alle strips; kennelijk wordt de inname/gebruiksdatum voldoende geacht. Echter, in zowel de BUA als ook de GDS-norm is opgenomen dat de wijze van gebruik en de afleverdatum vastgelegd dienen te zijn op het etiket. De naamgeving van de verpakte producten is niet consequent: op de meeste zakjes wordt de naam van een werkzaam bestanddeel genoemd, maar op veel zakjes wordt dit afgewisseld met de handelsnaam van een product. Aanvullend op de wettelijke eisen (BUA art.27) wordt volgens de regeling Farmaceutische Preparaten Apotheken (REFPA artikel 2) voor een patiëntetiket geëist dat de hoeveelheid van een in een preparaat aanwezig werkzaam bestanddeel, berekend als chemisch zuivere substantie, wordt vermeld. Echter volgens de GDS-norm is de vermelding van de naam van het geneesmiddel ook acceptabel. Bovendien is het verboden om een merknaam te vermelden indien een generiek wordt afgeleverd. Het is in de betreffende gevallen echter niet gecontroleerd of nu het specialité of het generieke product in het zakje was afgevuuld.*

*Bij 81% van de GDS-strips worden de datum en het tijdstip vermeld waarop het product moet worden ingenomen. Bij die rollen waar het jaartal niet is vermeld (en dus alleen de dag en de maand is vermeld) is dit in de tabel met een '±' aangegeven, ten teken dat deze opgave onvolledig is. Echter medicatie via GDS-rollen wordt altijd slechts voor de komende week tot maximaal maand uitgeleverd en derhalve kan een jaartal als niet relevant worden beschouwd. In dat geval voldoet 100% van de onderzochte GDS-strips aan de eis.*

Daarnaast zijn de gegevens die op het etiket staan vermeld, geïnventariseerd en vergeleken met hoe een en ander in de strips is aangetroffen. Voor een overzicht van de gevonden resultaten: zie Bijlage 2, Tabel 2.2.

Opmerkelijk is dat apotheek M een reclame-uiting op de zakjes print. Zie Bijlage 3, Figuur 1.

Opvallende zaken zijn:

- Ord8520, Ord8522, Ord8543, Ord8544, Ord8550 en Ord8551 vermelden niet het aantal doseereenheden per zakje (Bijlage 2, Tabel 2.2, kolom 3). Uit het doseerschema, vermeld op het etiket, blijkt dat Ord8522, Ord8543, Ord8544, Ord8550 en Ord8551 individueel verpakte tabletten bevat (single dose, zie Bijlage 3, Figuur 2). Aangezien de gebruiksdatum en tijd op het etiket van Ord8520 ontbreken kan hierover geen uitspraak worden gedaan.
- Ord8510, Ord8526, Ord8530, Ord8550, Ord8551, Ord8555, Ord8556, Ord8557 vermeldt niet de aanwezigheid van een inscriptie op de tablet, hoewel die wel aanwezig is op de tablet.
- Ord8543 en 8544 vermeld een foutieve inscriptie (TAS ER i.p.v. TAS EP).
- Ord8510, Ord8521, Ord8526, Ord8550/1/5/7 vermeldt geen kleur van de doseereenheid.
- Ord8510, Ord8526, Ord8538 en Ord8550/1 vermeldt geen vorm van de doseereenheid (rond, ovaal e.d.).
- Ord8543 en 8544: foutieve vermelding vorm (Cozaar 50 mg *rond* in plaats van *ovaal*)(zie Bijlage 3, Figuur 3).

#### *Discussie*

*De vermelde gegevens in Bijlage 2, Tabel 2.2 zijn informatief en over het algemeen minder kritisch voor de patiënt. Een uitzondering hierop vormt de vermelding van het aantal tabletten en de vermelding van de doseervorm (tablet, dragee of capsule), vorm, kleur, en aanwezigheid van breukstreep en/of inscriptie. Omdat dit een handig hulpmiddel voor de patiënt is om zelf enigszins te kunnen controleren of het juiste product aanwezig is.*

*Bij slechts twee monsters worden ook het charge/lotnummer op het etiket vermeld. Uit oogpunt van traceerbaarheid, in geval van calamiteiten, is dit zeer aan te bevelen. Eigenlijk zouden alle machines deze parameter moeten printen. Ondanks het ontbreken van een batch/lotnummer op het etiket, zeggen alle apotheken bij te houden welke batch van een bepaald product zich in de GDS-machine bevindt (zie Bijlage 7, Tabel 7.2, kolom 15).*

### **4.2.1 Conclusie etikettering**

Geen enkel etiket op de GDS-zakjes voldoet aan de wettelijke eisen zoals gesteld in de BUA en/of de Kwaliteitsnorm GDS 2007, omdat de wijze van gebruik en de afleverdatum op alle etiketten ontbreekt.

Daarnaast ontbreekt bij 15% van de onderzochte strips (apotheek D en M) de naam van de patiënt, het patiëntnummer en het adres van de patiënt en bij 11% van de onderzochte GDS strips ontbreekt de vermelding van de GDS-apotheek (apotheek C en D (alleen GDS ATC212)).

## **4.3 Inhoud**

In Bijlage 2, Tabel 2.2 is in kolom 4 aangegeven of het aantal tabletten/capsules in het zakje overeenkomt met het etiket. In totaal is de inhoud van 754 zakjes beoordeeld.

Bij de volgende monsters is geconstateerd dat de tekst van het etiket **niet** in overeenstemming is met de inhoud van het zakje:

- apotheek F, Ord8530: in 1 van de 22 onderzochte zakjes van de GDS-rol (~5%) zit er in plaats van één tablet Bumetanide twee tabletten Bumetanide in het zakje (zie Bijlage 3, Figuur 4).



- apotheek M, Ord8556: in plaats van één tablet Diclofenac natrium zit er ook nog één tablet Fosinopril en één tablet Isosorbidedemononittraat in of bevat het zakje helemaal geen tabletten (zie Bijlage 3, Figuur 5, 6). Deze discrepantie komt in twaalf van de veertien zakjes van de GDS-rol voor (86%).

Bij 1 van de 27 onderzochte GDS-strips (totaal 33 zakjes) is het aantal doseereenheden niet vermeld op het etiket van de GDS-strip. Bovendien is niet duidelijk of het hier om ‘single dose’ verpakte geneesmiddelen gaat en kan derhalve niet beoordeeld worden of de inhoud overeenkomt met de etikettering (apotheek D, Ord8520).

#### *Discussie*

*Zoals ook in paragraaf 3.2 opgemerkt, is het vermelden van het aantal tabletten niet wettelijk verplicht. Het kan echter wel een handig hulpmiddel voor de patiënt zijn om te controleren of het juiste aantal aanwezig is.*

### **4.3.1 Conclusie inhoud**

Bij 93% van de onderzochte zakjes komt het aantal tabletten/capsules vermeld op het etiket overeen met datgene wat in de GDS-zakjes aangetroffen is. In 2% van de onderzochte zakjes (13 van de 754) zijn daadwerkelijk fouten geconstateerd.

Bij 4% van de onderzochte GDS-zakjes is dit niet na te gaan, omdat op het etiket het aantal doseereenheden niet aangegeven is en niet duidelijk is of het hier om ‘single dose’ of ‘multi dose’ uitgevulde zakjes gaat.

## **4.4 Contaminatie**

### **4.4.1 Visuele screening**

Bij de visuele controle van de binnenkant van de zakjes bleek, dat in alle zakjes waar paracetamoltabletten in verpakt waren, vaak een witte (poeder)waas aan de binnenkant zichtbaar was Ord8504/5/6, en Ord8561. Dit poeder is geïdentificeerd als zijnde paracetamol en de gehalten zijn semi-kwantitatief bepaald (0,1 – 0,5 mg/zakje). Ook de kruimels in het zakje van Ord8547 bleek paracetamol te zijn (concentratie circa 1,5 mg/zakje).

### **4.4.2 Analytisch-chemische screening**

Uit Bijlage 4 blijkt dat in vrijwel alle gevallen aan de binnenkant van het verpakkingsmateriaal substanties worden aangetroffen, die op grond van de aanwezige producten ook verwacht kunnen worden.

Het overzicht laat zien dat kruiscontaminatie bij deze studie niet is waargenomen en dat alleen substanties van ‘eigen’ tabletten zijn gemeten, vooral paracetamol.

#### *Discussie*

*De waarneming dat vooral paracetamol vaak wordt teruggevonden heeft wellicht te maken met het feit dat deze tabletten niet gecoat zijn, waardoor deze gemakkelijk verbrokkelen en als poeder op (andere) tabletten en verpakking komt.*

*Aangenomen mag worden, dat indien ‘vervuiling’ uit het GDS-apparaat (toevoerkanaal) loslaat tijdens het vullen van zakjes, dit in geringe mate aan het oppervlak van het product zal komen en daarmee uiteindelijk in het zakje. Daarnaast zal ‘los’ poedermateriaal in de zakjes kunnen vallen en het foliemateriaal van de strook kunnen vervuilen. Zoals blijkt gaat het om geringe hoeveelheden. De ‘vervuiling’ lijkt niet*

*apparaatafhankelijk te zijn maar bepaald door de samenstelling van de tablet en het ontbreken van een coating.*

#### **4.4.3 Conclusie contaminatie**

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat kruiscontaminatie van de GDS-zakjes met werkzame stoffen die **niet** tot de voorgeschreven producten behoren niet aangetoond is. Noch op de aanwezige tabletten noch op het foliemateriaal zijn ‘vreemde’ stoffen, dat wil zeggen farmaceutisch actieve stoffen die **niet** op het etiket stonden, aangetroffen.

## 5 Onderzoek aan geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid

### 5.1 Technisch onderzoek

Het uiterlijk van de tabletten is visueel beoordeeld en indicatief vastgelegd. De afmetingen zijn met een schuifmaat opgemeten en zijn ook indicatief vermeld. De resultaten zijn niet getoetst aan de eisen van het registratiedossier, omdat herleidbaarheid tot een RVG-nummer niet eenduidig mogelijk bleek (zie ook paragraaf 2.2)

### 5.2 Gelijkmaticheid van gewicht

De gewichtspreiding rond het gemiddeld gewicht is getoetst conform Europese Pharmacopee (Ph.Eur.) 2.9.5 'Uniformity of mass of single-dose preparations' (01/2005:20905).

**Eis:** - van 20 tabletten mag het individuele gewicht van niet meer dan 2 tabletten  $\geq 7,5\%$ , geen enkel individuele tabletgewicht  $> 15\%$  (gemiddeld tabletgewicht tussen 80-250 mg)

- van 20 tabletten mag het individuele gewicht van niet meer dan 2 tabletten  $\geq 5\%$ , geen enkel individuele tabletgewicht  $> 10\% \pm 5\%$  voor tabletten met een (gemiddeld tabletgewicht van meer dan 250 mg).

### 5.3 Identificatie en gehalte werkzaam bestanddeel

De identificatie en gehaltebepaling is uitgevoerd met HPLC-DAD.

Identificatie vindt plaats aan de hand van een vergelijking van de gevonden retentietijd van de hoofdpijk in het chromatogram van het monster en de referentiestandaard.

**Eis:**  $Rt\ monsters = Rt\ referentie \pm 2\%$

Daarnaast is het UV-spectrum van de hoofdpijk in het chromatogram van het monster vergeleken met het UV-spectrum van de hoofdpijk in het chromatogram van de referentiestandaard.

**Eis:**  $UVmax\ monster = UVmax\ ref \pm 2\ nm$

Voor het gehalte zijn de farmacopee-eisen of registratie-eisen gehanteerd. Zie paragraaf 5.3.1/2/3

#### 5.3.1 Isosorbidedinitraat

Voor de identificatie en de gehaltebepaling van Isosorbidedinitraat in de Isosorbidedinitraattabletten is gebruikgemaakt van de methode, zoals beschreven in de monografie 'Isosorbide dinitrate Tablets' (HPLC) uit de Britse Pharmacopee, versie 2005 (BP2005). In de methode van BP2005 'Isosorbide dinitrate Tablets' wordt aminopropylmethylsilyl silicagel als stationaire fase voorgeschreven: een mengsel van ethanol en trimethylpentaan als mobiele fase. Omdat de trimethylpentaan niet beschikbaar was en onze systemen niet geschikt zijn voor straight phase chromatografie (peek tubing mogelijk niet bestand tegen trimethylpentaan),

is besloten het reversed phase-systeem van RVG30434 te gebruiken. Hierbij werd een C18-kolom gebruikt met methanol/water als mobiele fase.

De concentraties uit de BP zijn aangehouden. Oplossingen van Isosorbide-5-nitraat en Isosorbide-2-nitraat op het concentratieniveau van de eis (0,5% ten opzichte van de monsteroplossing) zijn geïnjecteerd. Er heeft een 1-puntskalibratie plaatsgevonden, waarbij de monsters in triplo zijn bereid en in duplo geïnjecteerd. Berekeningen zijn uitgevoerd met de gemiddelde responsfactor van telkens drie standaarden. Als systeemgeschiktheidstest is gekeken naar de resolutie tussen Isosorbide-5-nitraat / Isosorbide-2-nitraat (vallen samen bij deze mobiele fase samenstelling) en Isosorbidedinitraat. De resolutie was ruim voldoende. De herhaalbaarheid is telkens bepaald aan de hand van een standaardoplossing van Isosorbidedinitraat. Er is ook een blanco (= oplosmiddel) geïnjecteerd.

**Eis:** 90,0 – 110,0% (BP)

### 5.3.2 Ramipril

Aangezien er voor Ramipril geen productmonografieën zijn opgenomen in de BP en de Amerikaanse Pharmacopee (USP), is het gehalte Ramipril bepaald door middel van HPLC, volgens de methode van Tritace 5, tabletten 5 mg (Delix® 5, RVG 16253). Het gehalte is in triplo bepaald. Er is uitgegaan van het tabletpoeder van 20 tabletten en het gehalte is berekend ten opzichte van het gemiddelde tabletgewicht.

**Eis:** 90,0 – 105,0% (RVG16253)

### 5.3.3 Nifedipine

Het gehalte Nifedipine in de producten is bepaald m.b.v. de HPLC-methode die vermeld is onder assay van 'Nifedipine Capsules' in de BP2005. Ook de aldaar vermelde monstervoorbewerking is toegepast, met uitzondering van de monster Ord8507, Ord8512 en Ord8545, die vanwege hun specifieke samenstelling een afwijkende monstervoorbewerking noodzakelijk maakten. Bij deze 3 monsters is van 5 intacte tabletten uitgegaan; bij de overige orders zijn 20 tabletten verpoederd en is een hoeveelheid tabletpoeder in triplo ingewogen.

**Eis:** 95,0 – 105,0% (BP)

## 5.4 Zuiverheidsonderzoek

### 5.4.1 Isosorbidedinitraat

Het zuiverheidsonderzoek bestaat uit twee gedeeltes:

- test op anorganische nitraten m.b.v. DLC (BP2005 'Isosorbide dinitrate Tablets'). Er is afgeweken van de BP2005-methode, omdat de voorgeschreven silica H-platen over de vervaldatum waren (worden zeer zelden gebruikt), en omdat deze platen zeer kwetsbaar zijn. Er is teruggegrepen op een oudere EP-methode, die in RVG 30434 nog wordt toegepast die uitgaat van een silicagel G-plaat. In een vooronderzoek is aangetoond dat deze methode goed werkt en gelijkwaardig is. Anorganisch nitraat blijft bij deze test op de opzetlijn achter. Eventuele verontreinigingen in het monster worden vergeleken met een KNO<sub>3</sub> standaard van een 0,5% (= eis) ten opzichte van het monster.
- test op Isosorbide-5-nitraat en Isosorbide-2-nitraat met HPLC conform paragraaf 5.3.1

**Eisen:**

- anorganische nitraten	≤ 0,5%
- isosorbide-5-nitraat	≤ 0,5%
- isosorbide-2-nitraat	≤ 0,5%

#### 5.4.2 Ramipril

De bepaling is verricht met HPLC, volgens methode Tritace 5, tabletten 5 mg (Delix® 5, RVG 16253) onder 'Related Substances'. De test is op dezelfde kolom uitgevoerd als die bij de gehaltebepaling.

<b><u>Eisen:</u></b>	- Ramipril diketopiperazine (onzuiverheid D)	≤ 5,0%
	- Ramipril diketopiperazine zuur (onzuiverheid K)	≤ 0,7%
	- andere individuele bekende onzuiverheden	≤ 0,5%
	- som bekende onzuiverheden	≤ 6,0%
	- elke individuele onbekende onzuiverheid	≤ 0,5%
	- som onbekende onzuiverheden	≤ 1,0%

#### 5.4.3 Nifedipine

Het zuiverheidsonderzoek van de Nifedipineproducten is bepaald met de HPLC-methode die vermeld is onder 'Nitro- and Nitroso-phenylpyridine analogues' van 'Nifedipine Capsules' in de BP2005, met uitzondering van de monsters Ord8507, Ord8512 en Ord8545, die vanwege hun specifieke samenstelling een afwijkende monster voorbereiding noodzakelijk maakten. Voor deze monsters is de opwerking uitgevoerd conform de methodiek van RVG 14794 (Nifedipin GITS 30/60 mg, T.02.02.09 vanaf p.12). Voor alle monsters is wel hetzelfde HPLC-systeem toegepast.

<b><u>Eisen:</u></b>	- Nifedipine nitrophenylpyridine (onzuiverheid D)	≤ 1,0%
	- Nifedipine nitrosophenylpyridine (onzuiverheid E)	≤ 0,5%



## 6 Resultaten onderzoek aan geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid

### 6.1 Isosorbidedinitraattabletten

#### 6.1.1 Technisch onderzoek

Het uiterlijk en de afmetingen zijn slechts indicatief vastgelegd. Zie Bijlage 5, Tabel 5.1.

#### 6.1.2 Uniformiteit van massa

Alle orders voldoen aan de eisen voor uniformiteit van massa volgens de Ph.Eur. 2.9.5 (vigerende editie). Zie Bijlage 5, Tabel 5.2.

Niet nagegaan is of het gemiddeld tabletgewicht voldoet aan de registratie-eisen, omdat niet getraceerd kon worden tot welk RVG-nummer de producten behoren.

#### 6.1.3 Identificatie en gehalte

De identiteit van Isosorbidedinitraat is in alle monsters bevestigd. De identificatie heeft plaatsgevonden op basis van alleen de retentietijd, omdat Isosorbidedinitraat geen karakteristiek spectrum heeft.

Het gehalte van de onderzochte isosorbidedinitraat tabletten voldoet aan de eisen. (Zie Bijlage 5, Tabel 5.3)

#### 6.1.4 Zuiverheidsonderzoek

##### Test op Isosorbide-5-nitraat en Isosorbide-2-nitraat

Er is bij de monsters alleen aangegeven of de waargenomen hoeveelheid Isosorbide-5-nitraat en Isosorbide-2-nitraat boven of onder de eis ligt. Zie Bijlage 5, Tabel 5.4 voor de resultaten.

Alle orders voldoen aan de gestelde eis, voor zowel Isosorbide-2-nitraat als Isosorbide-5-nitraat.

##### Test op anorganische nitraten

De resultaten zijn verwerkt in Bijlage 5, Tabel 5.4.

In geen van de onderzochte monsters waren anorganische nitraten zichtbaar, behalve bij Ord8536 waar een zeer zwakke vlek zichtbaar is. Echter de concentratie van de vlek is  $< 0,5\%$ .

Over de aanwezigheid van anorganische nitraten in Ord8509 kan niets gezegd worden, omdat dit monster op de DLC-plaat vanaf de basislijn een storende, staartvormige vlek laat zien, die mogelijk veroorzaakt wordt door kleur/hulpstoffen.

##### *Discussie*

*Aangezien het onzuiverheidsprofiel van dit monster niet afwijkt van het onzuiverheidsprofiel van de andere monsters, wordt aangenomen dat aan de eis voor anorganische nitraten wordt voldaan.*

#### 6.1.5 Conclusie Isosorbidedinitraat

Alle onderzochte Isosorbidedinitraattabletten voldoen aan de eisen zoals gesteld in de monografie BP2005 'Isosorbide dinitrate Tablets'.

Alleen bij Ord8509 kon de afwezigheid van anorganische nitraten niet met volle zekerheid worden vastgesteld. Gezien de verdere resultaten voor dit monster in vergelijking tot de andere monsters, is er geen reden aan te nemen dat het product op dit punt niet voldoet.

## 6.2 Ramipriltabletten

### 6.2.1 Technisch onderzoek

Het uiterlijk en de afmetingen zijn indicatief vastgelegd en niet getoetst ten aanzien van de eisen van de registratiedossier. Zie Bijlage 5, Tabel 5.5.

### 6.2.2 Uniformiteit van massa

Alle orders voldoen aan de eisen voor uniformiteit van massa volgens de Ph.Eur. 2.9.5 (vigerende editie). Zie Bijlage 5, Tabel 5.6.

Niet nagegaan is of het gemiddeld tabletgewicht voldoet aan de registratie-eisen, omdat niet kon worden getraceerd tot welk RVG-nummer de producten behoren.

### 6.2.3 Identificatie en gehalte

De identiteit van Ramipril in de onderzochte monsters is bevestigd.

Het gehalte van alle onderzochte Ramipriltabletten voldoet aan de gestelde eisen 90,0-105,0%. Zie Bijlage 5, Tabel 5.7.

### 6.2.4 Zuiverheidsonderzoek

Voor resultaten zie Bijlage 5, Tabel 5.8.

Op twee monsters (Ord8527 en Ord8559) na voldoen de onderzochte producten aan de gestelde eisen ten aanzien van onzuiverheden. Er is in deze twee monsters een onbekende onzuiverheid van circa 0,6% aangetroffen.

#### *Discussie*

*Ord8527 en Ord8559 (Ramipril 5 mg van Ratiopharm) zijn te herleiden tot RVG28504. Beide monsters vertonen een onbekende nevenpiek, die boven de gestelde eis van 0,5% ligt. Het kan zijn dat deze 'onbekende' onzuiverheid E (Ramipril dizuur) betreft, die volgens de methode van RVG 28504 nog vóór imp.A elueert, en waarvoor een ruimere eis geldt ( $\leq 1,0\%$  in plaats van de hier gehanteerde  $\leq 0,5\%$ ). Omdat echter niet alle nevenproducten beschikbaar waren, is geen identificatie van de waargenomen onzuiverheid mogelijk. Aangezien beide orders van dezelfde fabrikant komen en een afwijkend onzuiverheidsprofiel hebben ten opzichte van de andere 5 Ramiprilmonsters, alle van fabrikant Hexal, wordt de onbekende onzuiverheid toegeschreven aan onzuiverheid E en wordt hiervoor de eis van het registratiedossier RVG28504 gehanteerd ( $\leq 1,0\%$ ). Beide producten voldoen dan wel.*

### 6.2.5 Conclusie Ramipril

De onderzochte Ramiprilproducten voldoen aan de gestelde eisen.



## 6.3 Nifedipinetabletten

### 6.3.1 Technisch onderzoek

Het uiterlijk en de afmetingen zijn indicatief vastgelegd en niet getoetst ten aanzien van de eisen van de registratiedossier. Zie Bijlage 5, Tabel 5.9.

### 6.3.2 Uniformiteit van massa

Alle orders voldoen aan de eisen voor uniformiteit van massa volgens de Ph.Eur. 2.9.5 (vigerende editie). Zie Bijlage 5, Tabel 5.10.

Niet nagegaan is of het gemiddeld tabletgewicht voldoet aan de registratie-eisen, omdat niet na gegaan is tot welk RVG-nummer de producten behoren.

### 6.3.3 Identificatie en gehalte

De identiteit van Nifedipine in de onderzochte monsters is bevestigd.

Het gehalte van de onderzochte Nifedipinetabletten voldoet aan de algemene gestelde eisen van 95,0-105,0%, zie Bijlage 5, Tabel 5.11.

### 6.3.4 Zuiverheidsonderzoek

Alle onderzochte Nifedipinetabletten voldoen aan de gestelde eisen ten aanzien van het gehalte onzuiverheden. Zie Bijlage 5, Tabel 5.12

Opvallend is wel dat voor order 8540 geldt dat het gehalte onzuiverheid E aan de bovengrens ligt.

### 6.3.5 Conclusie Nifedipine

Alle onderzochte Nifedipinetabletten voldoen aan de gestelde productspecificaties.

## 6.4 Conclusie onderzoek producten met beperkte houdbaarheid

Geconcludeerd kan worden, dat op grond van de resultaten van deze drie onderzochte producten er geen aanwijzingen bestaan voor een verminderde houdbaarheid veroorzaakt door het uit de originele verpakking halen van de tabletten en het bewaren van producten in kanisters van GDS-apparatuur.

Helaas zijn niet tevens de originele producten (in hun oorspronkelijke verpakking) onderzocht, zodat vergelijking van resultaten niet mogelijk is. De uitkomsten kunnen dus slechts indicatief worden gebruikt.



## 7 GDS-vragenformulieren

De 37 vragen van het GDS-vragenformulier (zie Bijlage 6) zijn verdeeld over de volgende vijf categorieën:

- *Wettelijke eisen*

De vragen 1 tot en met 4 hebben betrekking op de registratie van de apotheek en de vrijgifte apotheker bij de Inspectie voor de Volksgezondheid (IGZ) en het gebruik van de naam op het etiket van de GDS-strip.

- *Ruimte en apparatuur*

De ruimten die in gebruik zijn voor de GDS dienen te voldoen aan de voorwaarden zoals vastgelegd in de Kwaliteitsnorm GDS, juni 2007; paragraaf 2. De vragen 5 tot en met 9 uit het bemonsteringsformulier hebben hierop betrekking.

*GDS-norm 2.4: Verpakkingsruimten*

*Verpakkingsruimten zijn voldoende ruim gedimensioneerd voor het aantal GDS-machines dat erin gehuisvest wordt. Bijzondere aandacht wordt hierbij geschonken aan het afscheiden van de verschillende machines en het voorkomen van kruisende goederenstromen.*

*In de nabije omgeving van iedere GDS-machine is voldoende ruimte voor plaatsing van een computer, het voorbereiden van inzetstukken voor de handmatige modus en het voeren van de verpakkingsadministratie.*

*Verpakkingsruimten worden niet mede gebruikt voor de (tijdelijke) opslag van te verzenden geneesmiddelen. Daartoe is een gescheiden opslagvoorziening elders.*

- *Ontstrippen (vraag 10 tot en met 18)*

Bij het ontstrippen van geneesmiddelen worden de producten uit hun - bij registratie goedgekeurde - handelsverpakking gehaald (handmatig of machinaal), en vervolgens uitgevuld in de kanister van de GDS-machine. In de kanisters zal toetreding van licht en (vochtige) omgevingslucht mogelijk zijn, hetgeen betekent dat de bestaande houdbaarheidsgegevens van de registratiehouder, geldend voor het product in de originele verpakking, niet langer bruikbaar zijn.

Registratiehouders verschaffen geen aparte houdbaarheidsgegevens voor hun producten indien deze buiten hun geregistreerde verpakking bewaard worden. Door het bewaren van de (ontstrijpte) producten in kanisters, en daarna in GDS-zakjes, is echter een nieuw product ontstaan waarvoor nieuwe houdbaarheidsregels (moeten) gelden, die echter nergens beoordeeld en geregistreerd zijn.

De GDS-norm en NAN2006 hebben het volgende vastgelegd met betrekking tot de ontstripruimte, het ontstrippen en de houdbaarheid van ontstrijpte geneesmiddelen:

*GDS-norm 2.3 : Ontstripruimten*

*Er dient een aparte ruimtelijke voorziening aanwezig te zijn waar geneesmiddelen uit blisterverpakkingen worden genomen. Wanneer in deze ruimte meerdere soorten geneesmiddelen gelijktijdig worden ontstript, worden adequate maatregelen getroffen om verwisseling en/of kruiscontaminatie te voorkomen.*

*GDS-norm 4.4: Ontstrippen*

*Het ontstrippen van geneesmiddelen wordt verantwoord op een protocol waarop ten minste wordt aangegeven:*

- *productgegevens (naam, vorm, sterkte, batchnummer);*
- *datum en tijd;*
- *operator;*
- *kwantitatieve verantwoording en*
- *bijzonderheden.*

*Ieder ontstrip-protocol wordt volgens een vastgelegde vrijgifteprocedure getekend door de uitvoerend operator en de verantwoordelijke apotheker of apothekersassistente.*

*De houdbaarheid van ontstripte en/of gehalveerde geneesmiddelen*

- *wordt per geneesmiddel vastgesteld op basis van de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel;*
- *wordt zo nodig onderbouwd middels stabiliteitsonderzoek;*
- *mag maximaal 12 maanden bedragen en*
- *mag nooit de oorspronkelijke houdbaarheidstermijn van de oorspronkelijke strips overschrijden.*

*Houdbaarheid (NAN2006 7.2.2)*

*De apotheek zorgt dat geneesmiddelen op het moment van aflevering en - bij correcte bewaring bij de patiënt - voor de duur van het verwachte gebruik door de patiënt, voldoen aan alle kwaliteitseisen.*

- *Beheer GDS-machines (vraag 19 tot en met 33)*

*De vragen over het beheer van de GDS-machines hebben alle betrekking op de procedures voor het schoonhouden (en de controle daarop) van de machines en de ruimtes waarin ze zijn opgesteld.*

*Eisen hiervoor zijn vastgelegd in de Kwaliteitsnorm GDS, juni 2007; paragraaf 2.5:*

*GDS-norm 2.5: Apparatuur*

*Apparatuur, randapparatuur alsmede GDS-machines worden voorafgaand aan ingebruikname gevalideerd volgens vastgelegde en onderbouwde criteria, teneinde een goede installatie, een juist functioneren en een goed procesverloop te waarborgen. Daarin begrepen is ook de softwarematige interfacing met apotheeksystemen. Als de machine in orde is geeft de apotheker deze vrij.*

*Kalibratie van machineonderdelen, waar nodig, vindt plaats volgens vooraf door de apotheker geautoriseerde kalibratievoorschriften en volgens een vastgelegd kalibratieschema.*

*Na ingrijpende renovatie, reparatie of onderhoudswerkzaamheden vindt een hervalidatie en/of herkalibratie plaats. Criteria voor wanneer dat nodig is worden tevoren opgesteld. Datzelfde geldt na een ingrijpende aanpassing aan de machine, zulks na beoordeling in het kader van een zogenaamde change-control procedure.*

*Per GDS-machine wordt een logboek bijgehouden waarin alle productieruns en alle storingen, onderhoudswerkzaamheden en kalibratie- en validatie-activiteiten worden genoteerd.*

*Voor iedere GDS-machine is een preventief onderhoudsschema aanwezig waarin geplande en gerealiseerde tijdstippen en onderhoudswerkzaamheden zijn vastgelegd.*

*Het schoonmaken van alle apparatuur vindt plaats in overeenstemming met een vooraf vastgelegd schoonmaakschema en volgens gevalideerde procedures. Alle schoonmaakwerkzaamheden worden verantwoord in het machinelogboek of in een separaat schoonmaaklogboek.*

- Assortiment (34 tot en met 37)

Veel geneesmiddelen zijn niet of minder geschikt om in GDS-machines te worden toegepast, vanwege hun beperkte houdbaarheid (stabiliteit), licht- en/of vochtgevoeligheid, of vanwege hun sterke werkzaamheid. Bij drie producten, die bekend staan als licht- en/of vochtgevoelig en/of instabiel (zie paragraaf 4, 5 en 6), is door middel van praktisch laboratoriumonderzoek nagegaan in hoeverre toepassing in de GDS-machines eerder genoemde eigenschappen versterkt. Daarnaast heeft de Inspectie bij de apotheken navraag gedaan of houdbaarheidsgegevens van de ontstrijpte geneesmiddelen bekend zijn en of er een procedure bestaat, waarbij ieder middel wordt beoordeeld op geschiktheid om af te leveren via een GDS-systeem. De vragen 34 tot en met 37 van het bemonsteringsformulier hebben hier betrekking op.

Volgens de GDS-norm moet de GDS-apotheek zelf vaststellen welke risicovolle stoffen alleen in hun intacte primaire verpakking mogen worden verwerkt op GDS-systemen. Dat moet in ieder geval gelden voor penicillines en oncolytica. In paragraaf 4.14 van de GDS-norm wordt hierover het volgende gesteld.

*GDS-norm 4.14: Bijzondere producten*

*Penicillines, sterk werkzame hormonen, oncolytica en andere, door de GDS-apotheek als risicovol aangemerkte stoffen, worden niet verwerkt op GDS-systemen, tenzij hun primaire verpakking intact blijft.*

## 7.1 Evaluatie antwoorden GDS-vragenformulieren

In Bijlage 7 zijn de antwoorden van de GDS-apotheken op de vragen tabellarisch samengevat, waarin met een '+', '-' of '+/-' het antwoord, dat de situatie het best benadert, is weergegeven.

### 7.1.1 Wettelijke eisen – Tabel 7.1

Alle GDS-apotheken zijn ingeschreven als apotheek met een gevestigd apotheker.

Het volledig of gedeeltelijk vermelden van de naam van de apotheek op het etiket van de GDS-zakjes vindt plaats bij 93% (79 +14) van de apotheken. In het bemonsteringsformulier is geen onderscheid gemaakt tussen opdrachtgevende en verpakkende apotheek. Volgens de vigerende Kwaliteitsnorm GDS 2007 dient ten minste de verpakkende apotheek vermeld te worden op het etiket. Dit is door alle apotheken wel zo geïnterpreteerd. Apotheek C geeft aan dat nooit te doen; dit komt overeen met het geconstateerde in hoofdstuk 4.2 (Bijlage 2, Ttabel 2.1 Ord8514/5).

De in Bijlage 7, Tabel 7.1, kolom 3 weergegeven '+/-' (gedeeltelijke vermelding GDS-apotheek) blijkt volgens de beoordeling van de etikettering van de bemonsterde GDS-rollen in paragraaf 3.2 alleen op te gaan voor apotheek D. Apotheek D geeft aan dat bij gebruik van de GDS-machine ATC212 geen GDS-apotheek op het etiket wordt vermeld. Bij gebruik van de FDS330 wordt dit wel gedaan.

Een en ander is in overeenstemming met de constatering in paragraaf 4.2 (zie Bijlage 2, Tabel 2.1 Ord8519 tot en met Ord8522).

Apotheek B vermeldt op het etiket de naam van de ter hand stellende apotheek en niet de GDS-apotheek.

Het betreft echter een uitzonderlijke situatie omdat alleen verpakt wordt voor 'eigen' apotheken

Met betrekking tot vraag 4 kan gesteld worden dat de negatieve score een positief antwoord betekent.

Apotheek A merkt bij vraag 4 op dat er geen vermelding van 'apotheek' wordt gemaakt op het etiket. Dit antwoord is als 'niet afwijkend' beschouwd.

Uit het bovenstaande blijkt dat twaalf van de veertien (86%) van de GDS-apotheken uit dit onderzoek voldoen aan de wettelijke eisen gebaseerd op de vragen 1 tot en met 4 van het GDS-vragenformulier. Hier is de ATC212-machine van apotheek D buiten beschouwing gelaten.

Alleen apotheek B en C voldoen niet aan de wettelijke eis omdat de naam van de GDS-apotheek niet op het etiket vermeld wordt.

### 7.1.2 Ruimte en apparatuur – Tabel 7.1

In Tabel 7.1 is aangegeven hoeveel GDS-apparaten op de diverse locaties aanwezig zijn. Bij de meeste apotheken stond de GDS-machine in een aparte ruimte, vaak samen met andere GDS-machines. In alle gevallen werden in dezelfde ruimte administratieve werkzaamheden (f) verricht, zoals het verwerken van opdrachten, aansturing van de machine(s), inpakken en verzendklaar maken en dergelijke.

In apotheek C staan beide GDS-apparaten in de werkruimte van de apotheek, waar alle ‘apotheek handelingen’ plaatsvinden. In één apotheek (B) staat de GDS-machine in een vrijstaande ‘schuur’, waar achter een plastic lamellengordijn ook de bezorgauto wordt gestald. In geen enkele apotheek werd de GDS-ruimte ook gebruikt als lunch/pauze ruimte.

Volgens de Kwaliteitsnorm GDS, juni 2007; paragraaf 2.4 dient de verpakkingruimte niet mede gebruikt te worden voor de opslag van te verzenden geneesmiddelen. Geen van de GDS-apotheken voldoet aan deze ruimte-eis.

### 7.1.3 Ontstrippen – Tabel 7.2

In alle beoordeelde apotheken worden geneesmiddelen ontstript, hetzij handmatig hetzij machinaal. In de meeste gevallen (64%) in een aparte ruimte, fysiek gescheiden van de GDS-machine. In drie apotheken (apotheek B, G en J) worden de producten in de GDS-ruimte ontstript. Dit is niet conform de eis uit de kwaliteitsnorm GDS (paragraaf 2.3), waarin is opgenomen dat voor het ontstrippen een aparte ruimtelijke voorziening aanwezig dient te zijn.

Bij twee apotheken (D en N) worden soms meerdere geneesmiddelen tegelijk ontstript, maar dit gebeurt wel op aparte tafels voor ieder product. Hiermee wordt voldaan aan het vereiste in de GDS-norm.

Opvallend is dat in bijna de helft van de gevallen (43%) geen handschoenen tijdens het ontstrippen gedragen worden. In apotheek N was een medewerker op blote voeten bezig met het ontstrippen van producten.

Volgens paragraaf 1.3 ‘Hygiëne’ uit de Kwaliteitsnorm GDS dient in procedures één en ander vastgelegd te worden ten aanzien de noodzakelijke hygiëne en kleding in de verpakkingruimte. Direct huidcontact met in te pakken geneesmiddelen, die nog van een primaire verpakking moeten worden voorzien, dient te worden vermeden. Daar, waar dit niet kan worden vermeden, zijn voorzieningen voor handenwassen aanwezig en staan handschoenen ter beschikking.

In vrijwel alle gevallen (86%) is de werkwijze van ontstrippen in een procedure vastgelegd (vraag 14). Niet duidelijk is of hierin ook eisen worden gesteld aan de noodzakelijke hygiëne en kleding. Ook is niet duidelijk of in deze procedures een vrijgiftprocedure is vastgelegd conform de Kwaliteitsnorm GDS, paragraaf 4.4.

Alle apotheken zeggen bij te houden welke charge/batch geneesmiddelen zich in het GDS-apparaat bevindt, en ook de vervaldatum gedurende de gebruiksperiode (inclusief gebruik door de patiënt) te controleren. In de meeste gevallen wordt echter geen opgave gedaan over het feit of de GDS zelf de vervaldatum bewaakt. In één apotheek (C) bleek bij de monsternamen dat van één van de Nifedipineproducten noch het batchnummer noch de vervaldatum te achterhalen was. Eén apotheek (apotheek N) geeft toe dat in één kanister twee verschillende batches van een product aanwezig kunnen zijn. Dit is niet conform de GDS-norm en gezien de traceerbaarheid niet acceptabel.

#### Houdbaarheid

93% van de apotheken geeft aan niet over houdbaarheidsgegevens van de ontstrijpte geneesmiddelen te beschikken.

Apotheek B, D, E en N nemen de houdbaarheid van het verpakte geneesmiddel over, en gezien het ontbreken van houdbaarheidsgegevens/onderzoek die dit rechtvaardigen, lijkt dit niet juist.

Een andere apotheek (C) hanteert een houdbaarheidstermijn van één jaar, tenzij de houdbaarheidstermijn van het product, zoals door de fabrikant vermeld op de verpakking, korter is.

Apotheek K houdt een termijn van maximaal 30 dagen aan voor producten in de kanisters.

Bij apotheek J bleken de Nifedipinetabletten uit het GDS-apparaat een vervaldatum van 02/2005 (!) te hebben. Dit is onacceptabel.

Kennis van de houdbaarheid van ontstrijpte geneesmiddelen blijkt een ernstige tekortkoming te zijn bij het gebruik van GDS-systemen. De uitgevende apotheker is verantwoordelijk voor de kwaliteit van de producten die hij aflevert, en dient dus ook kennis te hebben van de houdbaarheid van zijn producten (in de kanisters en in de zakjes). Indien houdbaarheidsgegevens van de ontstrijpte producten ontbreken, zoals uit dit onderzoek blijkt, dan dient de apotheker houdbaarheidsonderzoek uit te (laten) voeren, of deze op te vragen bij de registratiehouders van de betreffende geneesmiddelen.

#### 7.1.4 Beheer GDS-machines – Tabel 7.3

Op één na (93%), hadden alle apotheken een schoonmaakprocedure voor de GDS-machine, waarin onder andere de schoonmaakfrequentie (vraag 20) is vastgelegd. De frequentie verschilt per apotheek, maar in de meeste gevallen (79%) worden bepaalde onderdelen van de machine dagelijks schoongemaakt, en de hele machine één à twee maal per week. Drie apotheken (21%) maken de machine één maal per week schoon, waarvan één apotheek sommige onderdelen twee maal per week schoonmaakt.

Volgens paragraaf 2.5 uit de Kwaliteitsnorm GDS dient de schoonmaakprocedure gevalideerd te zijn en vastgelegd te worden in een logboek. Slechts één apotheek (apotheek I) heeft de schoonmaakprocedure van de GDS-machine gevalideerd, alhoewel bij 57% van alle apotheken wel controle op de effectiviteit van de schoonmaak plaatsvindt. Meestal gebeurt dit visueel, en in één geval ook door middel van een veegproef. In 64% van de gevallen is de laatste schoonmaak van de GDS-machine aantoonbaar vastgelegd.

Het vrijgeven van de GDS-machine, na onderhoud of schoonmaak, is in dit onderzoek niet beoordeeld, maar zou bij alle apotheken een standaardprocedure dienen te zijn.

Voor de ruimten waarin de GDS-apparaten staan, is de schoonmaakdiscipline duidelijk minder: bij slechts vijf apotheken (36%) bestaat er een schriftelijke schoonmaakprocedure voor de ruimte waarin de GDS-machine staat, en bij 64% van de apotheken is ook de frequentie vastgelegd. In 64% van de apotheken wordt de ruimte dagelijks schoon gemaakt, twee apotheken (14%) doen dat één maal per week, twee apotheken (14%) één à twee maal per week en één (7%) drie maal per week.

In het merendeel van de apotheken (71%) zagen de ruimten en de GDS-machines er bij visuele inspectie schoon uit, bij de overige vier (29%) was dit niet het geval. Bij 64% van de apotheken was de opstelling en werkruimte zodanig, dat deze adequaat kunnen worden schoongehouden.

Voor de ruimten, waarin de GDS-apparaten staan geldt volgens de Kwaliteitsnorm GDS slechts dat deze ruimten goed onderhouden moeten worden (paragraaf 2.1).

#### 7.1.5 Assortiment – Tabel 7.4

Bij 43% van de apotheken vindt een beoordeling op geschiktheid plaats, en wordt dit ook vastgelegd, terwijl bij 43% van alle apotheken wel een beoordeling plaatsvindt, maar niets wordt vastgelegd. Bij twee apotheken (14%) vindt geen enkele toetsing plaats. Op de vraag of de werkwijze is vastgelegd in een procedure, waarbij ook de beoordelingscriteria zijn vermeld, antwoordt 79% van de apotheken ontkennend; slechts drie apotheken (21%) hebben wel een volledige procedure.

In vraag 36 wordt naar het toepassen van de producten Isosorbidedinitraat, Ramipril en Nifedipine gevraagd; alle ondervraagde apotheken geven aan Nifedipineproducten af te leveren middels een GDS-systeem, 93% verwerkt Isosorbidedinitraatproducten en 50% van de apotheken distribueert alle drie de producten, dus inclusief Ramipril.

Bij de laatste vraag van het bemonsteringsformulier is geïnventariseerd welke producten, behorend tot de 'risico-groepen' worden toegepast in de GDS-machines.

De helft van de apotheken verpakt - soms - antibiotica (zoals Doxycycline, Tetracycline of Cefalosporinen als Keforal), en drie daarvan ook orale cytostatica.

Apotheek N gebruikt in dat geval (orale cytostatica) alleen harde capsules en/of gecoate tabletten, die niet ontsplitst hoeven te worden, maar een flacon als primaire verpakking hanteren. Dit is niet in overeenstemming met wat in de GDS-norm is voorgeschreven.

Apotheek D en G gebruiken alleen orale cytostatica in strips en/of blisters conform de GDS-norm.

Voor verwerking van antibiotica in GDS-machines worden meestal alleen de capsules of gecoate tabletten gebruikt.



## 8 Eindconclusie

De wijze waarop wordt omgegaan met de GDS-machine is een van de belangrijkste kritische factoren voor de kwaliteit. Er dienen aparte ruimten te zijn waarin het ontstrippen en verpakken plaatsvindt, en de machine zelf moet worden gevalideerd. Schoonmaak en onderhoud moeten volgens vaste procedures geschieden en zo nodig worden gevolgd door hervalidatie.

Bij de veertien GDS-apotheken wordt de ruimte waar de GDS-machines zijn opgesteld en de verpakking plaatsvindt tevens gebruikt voor de opslag van te verzenden geneesmiddelen.

Bij drie van de veertien apotheken (B,G en J) vindt zelfs het ontstrippen van de geneesmiddelen in deze ruimte plaats. Dit is volgens de recent van kracht zijnde Kwaliteitsnorm GDS, juni 2007; paragraaf 2.3/2.4 ongewenst.

Opvallend is ook dat in bijna de helft van de gevallen (43%) geen handschoenen tijdens het ontstrippen gedragen worden. In vrijwel alle gevallen (86%) is de werkwijze van ontstrippen in een procedure vastgelegd. Niet duidelijk is of hierin ook eisen worden gesteld aan de noodzakelijke hygiëne en kleding. Niet duidelijk is of in deze procedures een vrijgiftprocedure voor de ontstripte geneesmiddelen is vastgelegd conform de Kwaliteitsnorm GDS, paragraaf 4.4.

De situatie wat betreft het schoonhouden van GDS-machines is niet verbeterd ten opzichte van de situatie in 2002; er bestaat een duidelijke discipline in het schoonhouden van de machines, maar validatie van de procedure ontbreekt in vrijwel alle gevallen, en controle op effectiviteit is uiterst summier. Het vrijgeven van de GDS-machine, na onderhoud of schoonmaak, is in dit onderzoek niet beoordeeld, maar zou bij alle apotheken een standaardprocedure dienen te zijn.

De resultaten van dit onderzoek tonen echter geen kruiscontaminatie aan van de GDS-zakjes met werkzame stoffen die **niet** tot de voorgeschreven producten behoren. Noch op de aanwezige tabletten noch op het foliemateriaal zijn 'vreemde' stoffen aangetroffen, dat wil zeggen farmaceutisch actieve stoffen die **niet** op het etiket stonden. Hieruit kan opgemaakt worden dat de toegepaste schoonmaakfrequentie wel afdoende is om kruiscontaminatie te voorkomen.

Procedures voor het schoonhouden van de ruimten waarin de GDS-machines staan opgesteld, zouden bij de helft van het aantal onderzochte apotheken opgesteld moeten worden; gelukkig zagen de meeste ruimten er – visueel beoordeeld – wel schoon uit.

Het assortimentsbeheer laat bij de helft van de bemonsterde apotheken te wensen over, omdat de beoordeling op geschiktheid van de geneesmiddelen niet vastgelegd is en ook houdbaarheidsgegevens van de ontstripte geneesmiddelen ontbreken.

Apotheek N gebruikt voor orale cytostatica alleen de losse harde capsules en/of gecoate tabletten, die niet ontstript hoeven te worden en een flacon als primaire verpakking hanteren. Dit is niet in overeenstemming met wat in de GDS-norm is voorgeschreven.

93% van de apotheken geeft aan niet over houdbaarheidsgegevens van de ontstripte geneesmiddelen te beschikken. De uitgevend apotheker is hiervoor verantwoordelijk en dient het voortouw te nemen in acties om tot verantwoorde bewaartermijnen te komen. Op grond van de resultaten van de drie onderzochte producten (Isosorbidedinitraat, Ramipril en Nifedipinetabletten) zijn er echter geen aanwijzingen dat door het uit de originele verpakking halen van de tabletten en het bewaren van producten in kanisters van GDS-apparatuur, een verminderde houdbaarheid van de producten wordt veroorzaakt. Opgemerkt dient hierbij te worden dat de resultaten niet vergeleken zijn met resultaten van de originele producten in hun oorspronkelijke verpakking. De uitkomsten zijn derhalve slechts indicatief.

De GDS-rollen verkeren over het algemeen in goede staat (geen beschadigingen en tabletten intact). Slechts bij 1 van de 754 onderzochte zakjes zat een tablet tussen de sealing en één zakje bevatte tabletkrumels. Bij 93% van de onderzochte zakjes komt het aantal tabletten/capsules vermeld op het etiket overeen met datgene wat in de GDS-zakjes aangetroffen is.

In 2% van de onderzochte zakjes (13 van de 754) zijn daadwerkelijk fouten geconstateerd (apotheek F en M). Met name bij de GDS-rol van apotheek M bevatte 86% van de zakjes de verkeerde inhoud. Een niet correct aantal doseereenheden en/of onjuiste inhoud kan de effectiviteit van de farmacotherapie verstoren en kan zelfs schadelijk zijn voor de patiënt.

Geen enkel etiket op de GDS-zakjes voldoet aan de wettelijke eisen zoals gesteld in de BUA en/of de Kwaliteitsnorm GDS 2007, omdat de wijze van gebruik en de afleverdatum op alle etiketten ontbreekt. Deze tekortkoming lijkt aanvaardbaar omdat alleen geneesmiddelen voor orale toepassing met GDS worden uitgevuld en alleen de inname/gebruiksdatum voldoende wordt geacht.

Het ontbreken van de naam/adresgegevens van de patiënt (apotheek D en M) en de vermelding van de naam van de GDS-apotheek (apotheek B en C) is gezien de medicatie en verantwoordelijkheid echter wel kwalijk. Omdat het de GDS-apotheek is die de geneesmiddelen uit anonieme voorraad op naam van de patiënt stelt, is dat de apotheek die formeel aflevert. Dat impliceert dat de GDS-apotheek verantwoordelijk is voor de medicatiebewaking en de patiëntenvoorlichting.

Het hanteren van een reclame-uiting op het GDS-zakje (apotheek M) is zeer ongebruikelijk.

Uit oogpunt van traceerbaarheid, in geval van calamiteiten, is het aan te bevelen om ook charge/lotnummer op het etiket te vermelden. Bij slechts één monster van apotheek D wordt dit gedaan. Ondanks het ontbreken van een batch/lotnummer op het etiket, zeggen alle apotheken bij te houden welke batch van een bepaald product zich in de GDS-machine bevindt. Echter apotheek N geeft aan dat producten van twee batches in één kanister kunnen zitten. Dit is in het kader van traceerbaarheid onacceptabel.

De vermelding van het aantal tabletten en de vermelding van de doseervorm (tablet, dragee of capsule), vorm, kleur, en aanwezigheid van breukstreep en/of inscriptie, hoewel niet vereist in de GDS-norm, wordt aanbevolen, omdat dit een handig hulpmiddel voor de patiënt is om zelf enigszins te kunnen controleren of het juiste product aanwezig is.

## **Referenties**

1. Onvoldoende kwaliteitswaarborgen bij geautomatiseerde distributiesystemen voor geneesmiddelen vormen een risico voor de patient. Den Haag, mei 2002 (IGZ - Bijlsma C.A.E., Koster A.M., Kylstra N.B., Scheepers H.P.A.).
2. Kwaliteitsnorm Geautomatiseerde Geneesmiddeldistributie Systemen, juni 2007



## Bijlage 1 Ontvangen onderzoeksobjecten

Tabel 1.1 Overzicht bemonsterde GDS-rollen per apotheek (inclusief type GDS-apparatuur)

Apotheek	GDS rol 1	Order	GDS rol 2	Order	GDS rol 3	Order
A	Hyupshin #	8504	ATC 212	8505	FDS 330	8506
B	ATC 212	8510				
C	ATC 212	8514	FDS 330	8515		
D	ATC 212	8520	FDS 330	8521	FDS 330	8522
E	ATC 212	8526				
F	Tosho	8530				
G	FDS 330	8532				
H	FDS 330	8534				
I	ATC 212	8537	ATC 212	8538		
J	FDS 330	8542	ATC 212a	8543	ATC 212b	8544
K	ATC 212	8547				
L	Tosho	8550	ATC 212	8551		
M	JVM 400	8555	JVM 400	8556	JVM 500	8557
N	JVM 352	8561	JVM 400	8562	JVM 400	8563

Tabel 1.2 Overzicht van de bemonsterde Isosorbideproducten met vermelding van herkomst (fabrikant)

Order	Apotheek	Product	Fabrikant	GDS
8503	A	Isosorbidedinitraat 20 mg	Pharmachemie	FDS 330
8509	B	Isosorbidedinitraat 20 mg	Cedona	ATC 212
8513	C	Isosorbidedinitraat ret. 20 mg	Katwijk Farma	FDS 330
8518	D	Isosorbidedinitraat 5 mg	Pharmachemie	FDS 330 / ATC212
8525	E	Isosorbidedinitraat ret. 20 mg	Centrafarm	ATC 212
8529	F	Isosorbidedinitraat 20 mg	Katwijk Farma	Tosho 4001-CE
8536	I	Isosorbidedinitraat 5 mg	Centrafarm	ATC 212
8541	J	Isosorbidedinitraat 20 mg	Merck	ATC-B
8546	K	Isosorbidedinitraat 20 mg	Centrafarm	ATC 212
8549	L	Isosorbidedinitraat 20 mg	Centrafarm	Tosho 4001 CE
8554	M	Isosorbidedinitraat 5 mg	Alpharma	JVMedi 400/500
8560	N	Isosorbidedinitraat ret. 20 mg	Katwijk Farma	niet vermeld

Tabel 1.3 Overzicht van bemonsterde Ramiprilproducten met vermelding van herkomst (fabrikant)

Order	Apotheek	Product	Fabrikant	GDS
8502	A	Ramipril 2,5 mg	Hexal	ATC 212
8508	B	Ramipril 10 mg	Hexal	ATC 212
8516	D	Ramipril 2,5 mg	Hexal	FDS 330 / ATC212
8527	F	Ramipril 5 mg	Ratiopharm	Tosho 4001-CE
8539	J	Ramipril 2,5 mg	Hexal	FDS 330
8553	M	Ramipril 1,25 mg	Hexal	JVMedi 400/500
8559	N	Ramipril 5 mg	Ratiopharm	niet vermeld

Tabel 1.4 Overzicht van de bemonsterde Nifedipineproducten met vermelding van herkomst (fabrikant)

Order	Apotheek	Product	Fabrikant	GDS
8501	A	Nifedipine ret. 10 mg	Pharmachemie	Hyupshin
8507 <sup>2</sup>	B	Nifedipine 30 mg Oros	Bayer	ATC 212
8511	C	Nifedipine ret. 20 mg	Centrafarm	ATC 212
8512	C	Adalat Oros 30 mg	Bayer	ATC 212
8517 <sup>2</sup>	D	Nifedipine ret. 30 mg	Sandoz	FDS 330 / ATC212
8523	E	Nifedipine ret. 10 mg	Centrafarm	ATC 212
8528	F	Nifedipine ret. 10 mg	Centrafarm	Tosho 4001-CE
8531	G	Nifedipine ret. 10 mg	Pharmachemie	FDS 330
8533	H	Nifedipine 10 mg	Centrafarm	FDS 330
8535	I	Nifedipine ret. 10 mg	Centrafarm	FDS 330
8540	J	Nifedipine ret. 10 mg	Centrafarm	ATC-A
8545	K	Nifedipine ret. 30 mg	Bayer	ATC 212
8548	L	Nifedipine ret. 10 mg	Centrafarm	ATC 212
8552	M	Nifedipine 30 mg	Sandoz	JVMedi 400/500
8558	N	Nifedipine ret. 10 mg	Ratiopharm	niet vermeld

## Bijlage 2 Resultaten etikettering

Tabel 2.1 Overzicht van wettelijk vereiste gegevens op door apotheek verpakte geneesmiddelen

Apotheek	Order	GDS	1a	1b	2	3	4	5a	5b	6
A	8504	Hyupshin	+	+	+	-	-	+	+	+
	8505	ATC 212	+	+	+	-	-	+	+	+
	8506	FDS 330	+	+	+	-	-	+	+	± <sup>b</sup>
B	8510	ATC 212	?	+	+	-	-	+	+	+
C	8514	ATC 212	?	-	+	-	-	+	+	+
	8515	FDS 330	?	-	+	-	-	+	+	+
D	8520	FDS 330	+	+	-	-	-	+	+	+
	8521	FDS 330	+	+	+	-	-	+	+	+
	8522	ATC 212	-	-	+	-	-	+	+	+
E	8526	ATC 212	+	+	+	-	-	+	+	+
F	8530	Tosho	?	+	+	-	-	+	+	± <sup>b</sup>
G	8532	FDS 330	+	+	+	-	-	+	+	± <sup>b</sup>
H	8534	FDS 330	?	+	+	-	-	+	+	± <sup>b</sup>
I	8537	ATC 212	?	+	+	-	-	+	+	+
	8538	ATC 212	?	+	+	-	-	+	+	+
J	8542	FDS 330	+	+	+	-	-	+	+	± <sup>b</sup>
	8543	ATC 212a	-	+	+	-	-	+	+	+
	8544	ATC 212b	-	+	+	-	-	+	+	+
K	8547	ATC 212	+	+	+	-	-	+	+	+
L	8550	Tosho <sup>1</sup>	?	+	+	-	-	+	+	+
	8551	ATC 212	+	+	+	-	-	+	+	+
M	8555	JVM 400	+	+	-	-	-	+	+	+
	8556	JVM 400	+	+	-	-	-	+ <sup>a</sup>	+	+
	8557	JVM 500	+	+	-	-	-	+	+	+
N	8561	JVM 352 <sup>2</sup>	+	+	+	-	-	+	+	+
	8562	JVM 400 <sup>3</sup>	+	+	+	-	-	+	+	+
	8563	JVM 400 <sup>4</sup>	+	+	+	-	-	+	+	+
Percentage	[+]		59	89	85	0	0	100	100	81
	[-]		11	11	15	100	100	0	0	0
	[±]		0	0	0	0	0	0	0	19
	[?]		30	0	0	0	0	0	0	0

Verklaring van de tekens:

+ : ja/wel vermeld

- : niet vermeld

± : niet volledig vermeld

? : opgave onduidelijk

<sup>a)</sup> De inhoud is in de meeste gevallen niet juist (zie elders)

<sup>b)</sup> Geen jaartal

<sup>1)</sup> Tosho 4001 CE

<sup>2)</sup> machine 1: JV Medi 352

<sup>3)</sup> machine 3

<sup>4)</sup> machine 4

Genummerde vragen uit Tabel 2.1

1a Is de naam van de opdrachtgevende apotheek vermeld?

1b Is de naam van de verpakkende apotheek vermeld?

2. Is de naam of code van de patient vermeld?

3. Wordt de wijze van gebruik vermeld?

4. Is de afleverdatum vermeld?

5a. Zijn de namen van de geneesmiddelen vermeld?

5b. Is het gedeclareerd gehalte per product vermeld?

6. Wordt de gebruiksdatum vermeld?

Tabel 2.2 Overzicht van niet vereiste - informatieve - gegevens die op de GDS zakjes vermeld kunnen zijn

Apotheek	Order	GDS	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	8504	Hyupshin	-	+	+	+	+	+	+	-	+
	8505	ATC 212	-	-	+	+	+	+	+	-	+
	8506	FDS 330	-	-	+	+	+	+	+	-	+
B	8510	ATC 212	-	-	+	+	-	-	-	-	-
C	8514	ATC 212	-	+	+	+	+	+	-	-	+
	8515	FDS 330	-	+	+	+	+	+	+	-	+
D	8520	FDS 330	+	-	-	?	+	+	nvt	+	nvt
	8521	FDS 330	-	+	+	+	± <sup>7</sup>	± <sup>7</sup>	+	-	+
	8522	ATC 212	-	+	+ <sup>6</sup>	+	+	+	+	-	+
E	8526	ATC 212	-	-	+	+	-	-	-	-	-
F	8530	Tosho	-	+	+	-	+	+	-	-	-
G	8532	FDS 330	-	+	+	+	+	+	-	-	+
H	8534	FDS 330	-	± <sup>7</sup>	+	+	+	+	nvt	-	nvt
I	8537	ATC 212	-	-	+	+	+	+	-	-	+
	8538	ATC 212	-	-	+	+	-	+	-	-	+
J	8542	FDS 330	-	-	+	+	+	+	+	-	nvt
	8543	ATC 212a	-	+	+ <sup>6</sup>	+	+	+	-	-	+
	8544	ATC 212b	-	+	+ <sup>6</sup>	+	+	+	-	-	+
K	8547	ATC 212	-	-	+	+	+	+	-	-	+
L	8550	Tosho <sup>2</sup>	-	+	+ <sup>6</sup>	+	-	-	-	-	-
	8551	ATC 212	-	+	+ <sup>6</sup>	+	-	-	-	-	-
M	8555	JVM 400	-	-	+	+	+	-	-	-	-
	8556	JVM 400	-	+	+	-	+	+	-	-	-
	8557	JVM 500	-	-	+	+	+	-	-	-	-
N	8561	JVM 352 <sup>3</sup>	-	+	+	+	+	+	-	-	+
	8562	JVM 400 <sup>4</sup>	-	+	+	+	+	+	-	-	+
	8563	JVM 400 <sup>5</sup>	-	+	+	+	+	+	-	-	+
Percentage	[ + ]		4	55	96	89	77	77	26	4	59
	[ - ]		96	41	4	7	19	19	67	96	30
	[ ± ]		0	4	0	0	4	4	0	0	0
	[ ? ] of [ nvt ]		0	0	0	4	0	0	7	0	1

Verklaring van de tekens:

- : nee/ niet vermeld

+ : ja / wel vermeld

± : niet volledig vermeld

? : niet te beoordelen: geen opgave van aantal op etiket

n.v.t.: geen breukstreep of inscriptie aanwezig

<sup>1)</sup> geen jaartal

<sup>2)</sup> Tosho 4001 CE

<sup>3)</sup> machine 1: JV Medi 352

<sup>4)</sup> machine 3

<sup>5)</sup> machine 4

<sup>6)</sup> single dose (per stuk verpakt)

<sup>7)</sup> op het ene etiket wel en op het andere niet (binnen één rol)

Genummerde vragen uit Tabel 2.2

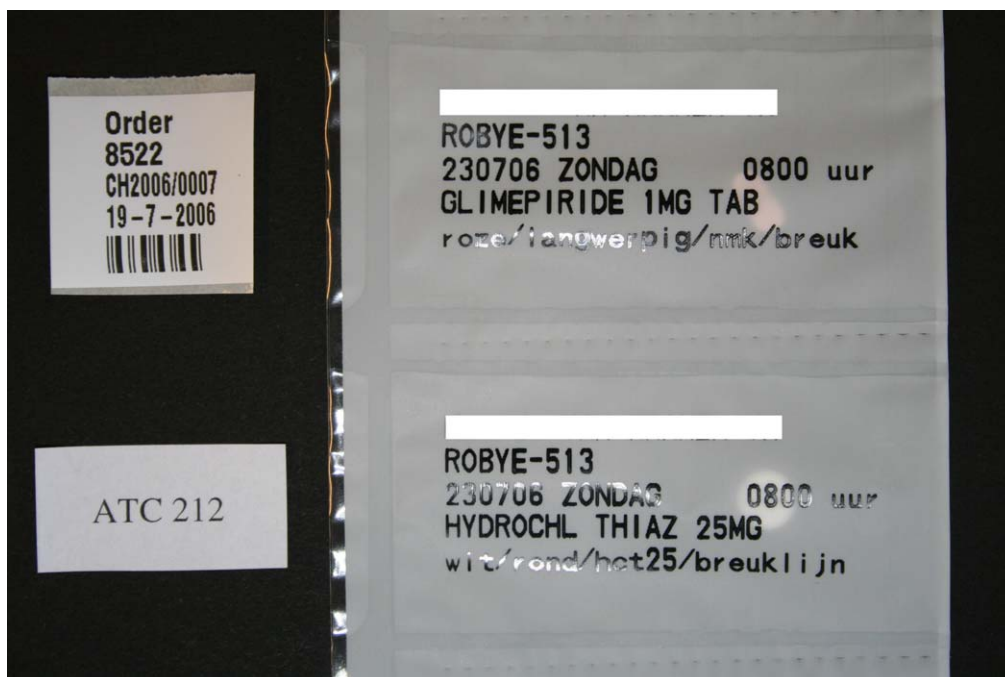
1. Is een charge/lotnummer vermeld?
2. Wordt de doseervorm vermeld? [tablet, capsule, dragee]
3. Is het aantal doseereenheden vermeld?
4. Komt het aantal tabletten/capsules in het zakje overeen met het etiket?
5. Is de fysieke vorm van de tablet/capsule vermeld? [ovaal, rond, biconvex e.d.]
6. Is de kleur van de tablet/capsule vermeld?
7. Wordt aanwezigheid van een breukstreep vermeld?
8. Is de houdbaarheids termijn vermeld?
9. Wordt aanwezigheid van een inscriptie vermeld?



Bijlage 3 Voorbeelden etikettering, inhoud, contaminatie



Figuur 1 Voorbeeld tablet tussen sealing



Figuur 2 Voorbeeld geen vermelding GDS-apotheek, wijze van toediening en afleverdatum



Figuur 3 Voorbeeld foutieve vermelding tabletvorm



Figuur 4 Voorbeeld onjuist aantal tabletten tov vermelding op etiket



Figuur 5 Voorbeeld onjuist aantal en verkeerde tabletten



Figuur 6 Voorbeeld van het ontbreken van de inhoud



Figuur 7 Voorbeeld visuele verontreiniging

## Bijlage 4 Resultaten onderzoek kruiscontaminatie

Tabel 4.1 Overzicht van aangetroffen kruiscontaminatie op tabletten en op foliemateriaal van GDS-rollen

Apotheek	Order	GDS	Vermelding op etiket	Vermelding op etiket	Veegproef	Veegproef	Veegproef	Veegproef
			eerste zakje	laatste zakje	eerste zakje	laatste zakje	tabletten eerste zakje	tabletten laatste zakje
A	8504	Hyupshin	Ascorbinezuur Paracetamol Vitamine B complex	Ascorbinezuur Paracetamol Vitamine B forte	Paracetamol	Paracetamol	--	Paracetamol
	8505	ATC 212	Ascorbinezuur Paracetamol Vitamine B complex	Ascorbinezuur Paracetamol Vitamine B forte	Paracetamol	--	--	--
	8506	FDS 330	Ascorbinezuur Paracetamol Vitamine B complex	Ascorbinezuur Paracetamol Vitamine B forte	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol
B	8510	ATC 212	Enalapril Hydrochloorthiazide Metoprolol ret.	Enalapril	Hydrochloorthiazide Enalapril	--	--	Enalapril
C	8514	ATC 212	Magnesiumhydroxide Carbamazepine Valproinez chrono a) Risperidon	Valproinez chrono a)	Carbamazepine Paracetamol	--	--	--
	8515	FDS 330	Biperideen Nortriptyline Oxazepam Vitamine B complex f.	Nortriptyline Oxazepam Temazepam Zuclopentixol	--	Oxazepam	--	--
D	8520	FDS 330	Isosorbidedinitraat	Isosorbidedinitraat	--	--	Isosorbidedinitraat	--
	8521	FDS 330	Carvedilol Desuric b) Furosemide Lanoxin c)	Spironolacton	--	--	Furosemide Carvedilol	Spironolacton
	8522	ATC 212	Hydrochloorthiazide	Lisinopril	Hydrochloorthiazide	--	Hydrochloorthiazide	--
E	8526	ATC 212	Furosemide Paracetamol Propranolol	Ranitidine	Furosemide	--	Paracetamol Furosemide	--
F	8530	Tosho	Bumetanide Lanoxin Tolbutamide	Tolbutamide	Tolbutamide	Tolbutamide	--	--
G	8532	FDS 330	Buspiron	Ferrofumaraat	Buspiron	--	Buspiron	--

a) Valproinez chrono = Valproinezuur

b) Desuric® = benzpromaron

c) Lanoxin® = digoxine

Tabel 4.1 Overzicht van aangetroffen contaminatie op tabletten en op foliemateriaal van GDS-rollen (vervolg)

Apotheek	Order	GDS	Vermelding op etiket eerste zakje	Vermelding op etiket Laatste zakje	Vegproef eerste zakje	Vegproef laatste zakje	Vegproef tabletten eerste zakje	Vegproef tabletten laatste zakje
H	8534	FDS 330	Natriumvalproas	Temazepam	--	--	--	--
I	8537	ATC 212	Valproinez chrono	Magnesiumhydroxide	--	--	--	--
	8538	ATC 212	Metformine HCl Gliclazide	Metformine HCl Magnesiumhydroxide Gliclazide	Gliclazide	Gliclazide	Gliclazide	--
J	8542	FDS 330	Acetylsalicylzuur Diltiazem retard Metoprolol ret.	Diltiazem retard	Salicylzuur 4)	--	Salicylzuur <sup>4</sup>	--
	8543	ATC 212a	Tolbutamide	Temazepam	Tolbutamide	--	Tolbutamide	--
	8544	ATC 212b	Tolbutamide	Temazepam	Tolbutamide	--	Tolbutamide	--
K	8547	ATC 212	Metformine HCl Ferrofumaraat Furosemide Trazolan d)	Magnesiumhydroxide Paracetamol	Furosemide	--	--	Paracetamol
L	8550	Tosho 1)	Atenolol	Amlodipine	--	--	--	Amlodipine
	8551	ATC 212	Paracetamol	Paracetamol	--	--	Paracetamol	Paracetamol
M	8555	JVM 400	Fosinopril Isosorbide mononitraat	Diclofenac	--	--	--	--
	8556	JVM 400	Fosinopril Isosorbide mononitraat	Diclofenac	--	--	--	--
	8557	JVM 500	Fosinopril Isosorbide mononitraat	Diclofenac	--	--	Isosorbide mononitraat	--
N	8561	JVM 352 1)	Paracetamol	Propranolol	Paracetamol	--	Paracetamol	Propranolol
	8562	JVM 400 2)	Camcolit e) Clomipramine Oxazepam Temazepam Zyprexa f)	Metformine HCl Metoprolol suc. Oxazepam Tolbutamide Zyprexa	Oxazepam	Oxazepam Tolbutamide	Oxazepam Clomipramine	Tolbutamide
	8563	JVM 400 3)	Dormicum g) Lipitor h)	Foliumzuur Hydrochlorthiazide Metoprolol	--	--	--	--

1) Tosho 4001 CE

2) machine 1: JV Medi 352

3) machine 3

4) ontledingsprod. van Acetylsalicylzuur

-- : geen hits gevonden (respons  $\geq$  25

d) Trazolan® = trazodon

e) Camcolit® = lithiumcarbonaat

f) Zyprexa® = olanzapine

g) Dormicum® = midazolam

h) Lipitor® = atorvastatin

## Bijlage 5 Resultaten onderzoek geneesmiddelen met beperkte houdbaarheid

### Isosorbidedinitraattabletten

Tabel 5.1 Resultaten technisch onderzoek

Order	waargenomen uiterlijk	afmetingen Ø x d (mm)
8503	geel, rond, inscriptie "ISDN 20", 1-zijdige breukstreep	9,0 x 2,7
8509	geel, rond, inscriptie "20 ISDN SR", 1-zijdige breukstreep	9,1 x 2,5
8513	geel-oranje, rond, geen inscriptie(s), 1-zijdige breukstreep	9,0 x 2,8
8518	wit, rond, geen inscriptie(s), geen breukstreep	8,0 x 2,5
8525	geel-oranje, rond, inscriptie "ISDN 20", 1-zijdige breukstreep	9,0 x 2,7
8529	geel-oranje, rond, geen inscriptie(s), 1-zijdige breukstreep	9,1 x 2,8
8536	wit, rond, geen inscriptie(s), 1-zijdige breukstreep	8,1 x 2,5
8541	geel-oranje, rond, geen inscriptie(s), 1-zijdige breukstreep	9,1 x 2,8
8546	geel-oranje, rond, inscriptie "ISDN 20", 1-zijdige breukstreep	9,0 x 2,7
8549	geel-oranje, rond, inscriptie "ISDN 20", 1-zijdige breukstreep	9,1 x 2,7
8554	wit, rond, geen inscriptie(s), geen breukstreep	8,0 x 2,5
8560	geel-oranje, rond, geen inscriptie(s), 1-zijdige breukstreep	9,0 x 2,7

Tabel 5.2 Overzicht van gevonden resultaten gewichtsspreiding volgens Ph.Eur. 2.9.5

Order	gem.gew. (mg)	spreiding ± % gem.	eis % spreiding	Voldoet ja/nee
8503	242,5	97,6 – 103,9	± 7,5	ja
8509	247,1	98,9 – 101,2	± 7,5	ja
8513	240,6	97,8 – 102,5	± 7,5	ja
8518	170,0	97,9 – 102,3	± 7,5	ja
8525	238,6	94,5 – 103,1	± 7,5	ja
8529	238,0	96,8 – 102,0	± 7,5	ja
8536	169,8	97,5 – 102,7	± 7,5	ja
8541	236,1	98,1 – 101,3	± 7,5	ja
8546	236,7	94,6 – 104,4	± 7,5	ja
8549	240,6	96,0 – 101,6	± 7,5	ja
8554	168,4	92,1 – 103,3	± 7,5	ja
8560	237,1	99,1 – 102,1	± 7,5	ja

Tabel 5.3 Overzicht resultaten van de gehaltesbepaling

Order	Gehalte Isosorbidedinitraat (% decl.)				Voldoet ja/nee
	Gem.	RSD	n	eis (%)	
8503	104,3	0,70	3	90-110	ja
8509	100,9	0,20	3	90-110	ja
8513	105,0	0,20	3	90-110	ja
8518	103,7	0,52	3	90-110	ja
8525	99,2	0,18	3	90-110	ja
8529	105,0	0,50	3	90-110	ja
8536	102,6	0,63	3	90-110	ja
8541	103,7	0,18	3	90-110	ja
8546	100,3	1,12	3	90-110	ja
8549	103,3	0,12	3	90-110	ja
8554	104,5	0,33	3	90-110	ja
8560	104,8	0,76	3	90-110	ja

Tabel 5.4 Overzicht van de resultaten van het zuiverheidsonderzoek

Order	Isosorbide-		anorg. nitr.	voldoet ja/nee
	2-nitraat	5-nitraat		
8503	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8509	<< 0,5	<< 0,5	? <sup>1</sup>	ja <sup>2</sup>
8513	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8518	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8525	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8529	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8536	<< 0,5	<< 0,5	< 0,5	ja
8541	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8546	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8549	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8554	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja
8560	<< 0,5	<< 0,5	<< 0,5	ja

<sup>1</sup>) door storende componenten (kleur/hulpstoffen) is beoordeling op anorganische nitraten niet mogelijk

<sup>2</sup>) onder voorbehoud van anorganische nitraten



## Ramipriltabletten

Tabel 5.5 Resultaten technisch onderzoek

Order	waargenomen uiterlijk	afmetingen l x b x d (mm)
8502	witte, langwerpige tablet, inscriptie R 2,5, 2-zijdige breukstreep	8,1 x 4,1 x 2,5
8508	witte, langwerpige tablet, inscriptie R 10, 2-zijdige breukstreep	12,1 x 6,1 x 3,3
8516	witte, langwerpige tablet, inscriptie R 2,5, 2-zijdige breukstreep	8,1 x 4,1 x 2,4
8527	rose, langwerpige tablet, inscriptie R 3, 1-zijdige breukstreep	8,9 x 4,6 x 2,9
8539	witte, langwerpige tablet, inscriptie R 2,5, 2-zijdige breukstreep	8,1 x 4,0 x 2,4
8553	witte, langwerpige tablet, inscriptie R 1,25, 2-zijdige breukstreep	8,1 x 4,1 x 2,5
8559	rose, langwerpige tablet, inscriptie R 3, 1-zijdige breukstreep	8,9 x 4,5 x 2,9

Tabel 5.6 Resultaten gewichtsspreiding volgens Ph.Eur.2.9.5

Order	Dosering mg/tablet	gem.gew. mg	spreiding ± % gem.	eis spreiding	Voldoet Ja/nee
8502	2,5	81,8	98,1 – 101,4	± 7,5	ja
8508	10	247,1	98,5 – 103,4	± 7,5	ja
8516	2,5	83,6	94,4 – 103,7	± 7,5	ja
8527	5	131,8	87,8 – 103,6	± 7,5	ja
8539	2,5	82,5	98,1 – 101,4	± 7,5	ja
8553	1,25	84,6	97,4 – 104,8	± 7,5	ja
8559	5	132,1	98,1 – 103,9	± 7,5	ja

Tabel 5.7 Resultaten gehaltebepaling

Order	Gehalte Ramipril (in % v.d. decl.)					Voldoet ja/nee
	Gem.	n	RSD	decl. (mg)	eis (%)	
8502	97,3	3	0,73	2,5	90,0 – 105,0	ja
8508	99,7	3	1,08	10	90,0 – 105,0	ja
8516	98,9	3	0,23	2,5	90,0 – 105,0	ja
8527	98,1	5	0,83	5	90,0 – 105,0	ja
8539	95,2	3	0,87	2,5	90,0 – 105,0	ja
8553	93,3	3	1,21	1,25	90,0 – 105,0	ja
8559	99,9	3	0,57	5	90,0 – 105,0	ja

Tabel 5.8 Resultaten zuiverheidsonderzoek

Order	Imp.K (eis ≤ 0.7%)	Imp.D (eis ≤ 5.0%)	ind. bekend (eis ≤ 0.5%)	ind. onbekend (eis ≤ 0.5%)	Som onbekend (eis ≤ 1.0%)	Som bekend (eis ≤ 6.0%)	Voldoet ja/nee
8502	--	0,45	--	0,16	0,24	0,45	ja
8508	--	0,41	--	0,10	0,14	0,41	ja
8516	--	0,28	--	0,05	0,05	0,28	ja
8527	--	0,01	0,04	<b>0,62</b>	<b>1,08</b>	0,05	nee
8539	--	0,30	--	0,09	0,11	0,30	ja
8553	--	0,48	--	0,08	0,10	0,48	ja
8559	--	0,01	0,03	<b>0,61</b>	<b>1,09</b>	0,04	nee

## Nifedipinetabletten

Tabel 5.9 Resultaten technisch onderzoek

Order	waargenomen uiterlijk	afmetingen Ø x d (mm)
8501	Ronde, biconvexe, roze tablet	8,2 x 3,9
8507	Ronde, enigszins biconvexe, roze tablet, met inscr. Adalat 30 aan 1 zijde	9,0 x 5,0
8511	Ronde, enigszins biconvexe, donker roze tablet, met br.str. aan 1 zijde	8,1 x 3,7
8512	Ronde, enigszins biconvexe, roze tablet, met inscr. Adalat 30 aan 1 zijde	9,0 x 4,8
8517	Ronde, enigszins biconvexe, roze tablet	7,1 x 3,8
8523	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	8,2 x 3,8
8528	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	8,1 x 3,8
8531	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	8,2 x 3,9
8533	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	8,2 x 3,8
8535	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	8,2 x 3,9
8540	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	8,1 x 3,8
8545	Ronde, enigszins biconvexe, roze tablet, met inscr. Adalat 30 aan 1 zijde	9,0 x 4,8
8548	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	8,1 x 3,9
8552	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	7,1 x 3,9
8558	Ronde, biconvexe, licht roze tablet	8,1 x 3,7

<sup>1)</sup> er wordt een overmaat toegepast van 10% (30 + 3 = 33 mg).

Tabel 5.10 Resultaten gewichtsspreiding volgens Ph.Eur. 2.9.5

Order	gem.gew. mg	spreiding ± % gem.	eis spreiding %	Voldoet ja/nee
8501	178,5	98,4 – 102,1	± 7,5	ja
8507	302,6	97,5 – 102,4	± 5	ja
8511	178,8	96,3 – 102,7	± 7,5	ja
8512	301,9	97,9 – 103,4	± 5	ja
8517	176,8	98,5 – 101,8	± 7,5	ja
8523	180,3	97,7 – 101,7	± 7,5	ja
8528	180,2	98,6 – 101,2	± 7,5	ja
8531	176,3	97,4 – 102,4	± 7,5	ja
8533	176,0	98,7 – 102,6	± 7,5	ja
8535	177,4	97,2 – 101,9	± 7,5	ja
8540	178,0	98,8 – 101,1	± 7,5	ja
8545	300,9	96,6 – 102,8	± 5	ja
8548	179,4	98,6 – 101,6	± 7,5	ja
8552	177,0	97,1 – 104,0	± 7,5	ja
8558	180,1	97,6 – 102,1	± 7,5	ja

<sup>1)</sup> er wordt een overmaat toegepast van 10% (30 + 3 = 33 mg)

Tabel 5.11 Resultaten van de gehaltebepaling

Order	Gehalte Nifedipine					Voldoet ja/nee
	Gem.	n	RSD <sup>1</sup>	decl (mg)	eis(%) <sup>4</sup>	
8501	96,9	3	0,61	10	95-105	ja
8507	98,8 <sup>2</sup>	5	1,59	30 <sup>3</sup>	95-105	ja
8511	99,8	3	1,14	20	95-105	ja
8512	97,5 <sup>2</sup>	5	1,70	30 <sup>3</sup>	95-105	ja
8517	98,4	3	0,23	30	95-105	ja
8523	97,8	3	0,56	10	95-105	ja
8528	97,9	3	0,54	10	95-105	ja
8531	97,6	3	2,61	10	95-105	ja
8533	97,5	3	4,42	10	95-105	ja
8535	97,7	3	2,39	10	95-105	ja
8540	98,6	3	0,53	10	95-105	ja
8545	99,3 <sup>2</sup>	5	2,27	30 <sup>3</sup>	95-105	ja
8548	97,9	3	2,13	10	95-105	ja
8552	97,7	3	0,22	30	95-105	ja
8558	97,8	3	1,38	10	95-105	ja

<sup>1</sup>) door aanwezigheid van een coating, wordt soms een hogere RSD verkregen dan gebruikelijk

<sup>2</sup>) bepaald aan 5 individuele tabletten; overige orders op het poeder van 20 tabletten (in triplo)

<sup>3</sup>) er wordt een overmaat toegepast van 10% (30 + 3 = 33 mg); uitkomst is t.o.v. de declaratie + overmaat

<sup>4</sup>) alle RVG's hebben als end-of-shelf life specificatie voor het gehalte Nifedipine: 95 - 105% v.d. declaratie

Tabel 5.12 Resultaten van het zuiverheidsonderzoek

Order	Imp. D <sup>1</sup> ) %	Imp. D Eis %	Imp. E <sup>2</sup> ) %	Imp. E Eis %	Voldoet ja/nee
8501	< 0,05	≤ 1,0	0,17	≤ 0,5	ja
8507	< 0,05	≤ 1,0	0,29	≤ 0,5	ja
8511	< 0,05	≤ 1,0	0,16	≤ 0,5	ja
8512	< 0,05	≤ 1,0	0,22	≤ 0,5	ja
8517	0,14	≤ 1,0	0,17	≤ 0,5	ja
8523	< 0,05	≤ 1,0	0,21	≤ 0,5	ja
8528	< 0,05	≤ 1,0	0,24	≤ 0,5	ja
8531	< 0,05	≤ 1,0	0,21	≤ 0,5	ja
8533	< 0,05	≤ 1,0	0,43	≤ 0,5	ja
8535	< 0,05	≤ 1,0	0,41	≤ 0,5	ja
8540	0,10	≤ 1,0	<b>0,47</b>	≤ 0,5	ja
8545	< 0,05	≤ 1,0	0,30	≤ 0,5	ja
8548	< 0,05	≤ 1,0	0,37	≤ 0,5	ja
8552	0,09	≤ 1,0	0,31	≤ 0,5	ja
8558	< 0,05	≤ 1,0	0,32	≤ 0,5	ja

<sup>1</sup>) impurity D = nitropyridine verbinding

<sup>2</sup>) impurity E = nitrosopyridine verbinding

## Bijlage 6 GDS-vragenformulier

1	Is de locatie (adres) ingeschreven bij de Inspectie als apotheek?
2	Is er een gevestigd apotheker ingeschreven op de locatie?
3	Wordt de naam van de apotheek vermeld op de geneesmiddelenzakjes?
4	Wordt er gebruik gemaakt van een handelsnaam die afwijkt van de naam van de apotheek?
5	Hoeveel GDS-apparaten zijn aanwezig op de locatie?
6	Welke type GDS-machine wordt er gebruikt?
7	Zijn de GDS-apparaten opgesteld in een aparte ruimte?
8	Staan er meerdere GDS-apparaten in dezelfde ruimte?
9	Welke andere activiteiten vinden plaats in de ruimte waar de geneesmiddelen worden verpakt?
10	Worden er geneesmiddelen ontstript in de apotheek?
11	Vindt het ontstrippen van geneesmiddelen plaats in een aparte ruimte?
12	Worden er verschillende geneesmiddelen tegelijk ontstript?
13	Worden er handschoenen gedragen bij het ontstrippen?
14	Is de werkwijze voor ontstrippen in een procedure vastgelegd?
15	Wordt er bij gehouden welke charge/batch geneesmiddelen zich in het GDS-apparaat bevindt?
16	Wordt de vervaldatum van de geneesmiddelen gedurende de gebruiksperiode (incl. gebruik door de patiënt) gecontroleerd?
17	Voor welke periode wordt afgeleverd aan de patiënt? [wk / 2 wkn / 3 wkn / maand]
18	Beschikt u over houdbaarheidsgegevens van alle ontstrijpte geneesmiddelen?
19	Is er een schriftelijke schoonmaakprocedure voor de GDS-machine(s)?
20	Is de reinigingsfrequentie van de GDS-machine in een procedure vastgelegd?
21	Wat is de reinigingsfrequentie van de GDS-machine?
22	Is er een schriftelijke schoonmaakprocedure voor de ruimte waarin de GDS-machine staat?
23	Is de reinigingsfrequentie van de ruimte vastgelegd?
24	Wat is de reinigingsfrequentie van de ruimte?
25	Is de schoonmaakprocedure van de GDS-machine gevalideerd? (veegproeven en analytische controle; visuele controle onvoldoende)
26	Vindt er een controle op de effectiviteit van de schoonmaak plaats?
27	Zo ja, hoe? a. Visueel b. veegproeven c. anders
28	Wanneer heeft de laatste schoonmaak plaatsgevonden van de GDS-machine?
29	Is de laatste schoonmaak van de GDS-machine aantoonbaar vastgelegd?
30	Wanneer heeft de laatste schoonmaak plaatsgevonden van de ruimte?
31	Is de laatste schoonmaak van de ruimte aantoonbaar vastgelegd?
32	Zien de ruimtes en het GDS-systeem er bij visuele inspectie schoon uit? (is er stof of ander vuil aanwezig)
33	Is de opstelling en werkruimte zodoende dat deze adequaat kan worden schoongehouden? (afwerking, onbereikbare plaatsen e.d.)
34	Vindt er van ieder middel een beoordeling plaats of deze geschikt is om af te leveren via het GDS-systeem en wordt deze beoordeling vastgelegd?
35	Is deze werkwijze vastgelegd in een procedure waarin de beoordelingscriteria zijn vastgelegd? (b.v. geen orale cytostatica, geneesmiddelen gevoelig voor ontleding)
36	Worden de volgende geneesmiddelen verpakt met het GDS-systeem? a) Isosorbidedinitraat b) Ramipril c) Nifedipine
37	Worden de volgende geneesmiddelen(groepen) verpakt met het GDS-systeem? a) orale cytostatica (b.v. Myleran, Xeloda, Endoxan, Hydrea, Alkeran, Cecenu) b) Penicillines (b.v. Acipen, Floxapen, Broxil, Clamoxyl = Amoxicilline) c) Andere antibiotica (b.v. Doxycycline, Tetracycline of Cefalosporinen zoals Keforal)



## Bijlage 7 Antwoorden GDS-apotheken op vragenformulier

Tabel 7.1 Antwoorden op de vragen 1 tot en met 9

Apotheek	Wettelijke eisen				Ruimte en apparatuur				
	1	2	3	4	5	6 <sup>1</sup>	7	8	9 <sup>2</sup>
	A	+	+	+	-	12	5a 3b 4c	+	+
B	+	+	+/-	+/-	1	1a	+	-	e f i <sup>4</sup>
C	+	+	-	/	2	1a 1b	-	+	f h <sup>5</sup> i
D	+	+	+/-	-	5	3a 2b	-	+	f i
E	+	+	+	-	1	1a	-	/	f i
F	+	+	+	-	1	1d	+	-	f
G	+	+	+	-	1	1b	+	-	e f
H	+	+	+	-	1	1b	+	-	f <sup>6</sup>
I	+	+	+	-	2	2a	+	+	f i <sup>7</sup>
J	+	+	+	-	3	2a 1b	+	+	e f
K	+	+	+	-	1	1a	+	/	f i
L	+	+	+	-	2	1a 1d	+	+	f
M	+	+	+	-	4	4c	+	+	f
N	+	+	+	-	4	4c <sup>8</sup>	-	+	f i
% score positief - [ + ]	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>79</b>						
% score negatief - [ - ]			<b>7</b>	<b>86</b>					<b>100% f</b>
% score 'gedeeltelijk' - [ +/- ]			<b>14</b>	<b>7</b>					
% score 'onbekend / onduidelijk' - [ ? ]									
% score 'niet van toepassing' - [ / ]				<b>7</b>					

+ = ja

- = nee

+/- = gedeeltelijk

? = onbekend / onduidelijk

/ = niet van toepassing / niet te beoordelen

<sup>1</sup>) a = ATC212-systeem b = FDS 330-systeem c = JV Medi-systeem d = Tosho-systeem [getal = aantal machines / type]

<sup>2</sup>) e = ontstrippen f = administratieve werkzaamheden g = lunch/pauze ruimte h = apotheekbereiding i = anders

<sup>3</sup>) Mutatiebalie

<sup>4</sup>) Opslag van incontinentiemateriaal en stalling van de bezorgauto van de apotheek (achter een plastic lamellengordijn)

<sup>5</sup>) Geen magistrale bereiding

<sup>6</sup>) Ontstrippen en verpakken gebeurt op verschillende locaties

<sup>7</sup>) Paktafel voor geneesmiddelen niet bestemd voor het GDS-systeem. Ook zit hier de uitgang van de autoclaaf (wordt niet veel gebruikt)

<sup>8</sup>) 1x JV Medi 352 drum-type en 3x JV Medi 400 slide-type

Tabel 7.2 Antwoorden op de vragen 10 tot en met 18

Apotheek	Ontstrippen								
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	A	+	+	-	-	+	+	+	1w-4w <sup>1</sup>
B	+	-	-	+	-	+	+	1w-4w	- <sup>2</sup>
C	+	+/-	-	+/-	+	+/- <sup>3</sup>	+/- <sup>4</sup>	1w	- <sup>5</sup>
D	+	+	+	-	+	+	+ <sup>6</sup>	1w-2w	- <sup>7</sup>
E	+	+	-	+	+	+	+	1d-1w	- <sup>7</sup>
F	+	+	-	-	-	+	+	1w-2w	-
G	+	-	-	+	+	+	+	½w-4w	-
H	+	+	-	-	+	+	+	1w-2w	-
I	+	+	-	+	+	+	+	1w	-
J	+	-	-	-	+	+	+	1d-1w	-
K	+	+/-	-	+	+	+	+	1w-2w	+
L	+	+	-	+?	+	+	+	1w-1m	-
M	+	+	-	+/-	+	+	+	1w-2w-1m	-
N	+	+	+	-	+	+	+	1w-2w-4w	- <sup>7</sup>
% score positief - [ + ]	<b>100</b>	<b>64</b>	14	36	<b>86</b>	93	93		7
% score negatief - [ - ]		21	<b>86</b>	<b>43</b>	14				<b>93</b>
% score 'gedeeltelijk' - [ +/- ]		14		14		7	7		
% score 'onbekend / onduidelijk' - [ ? ]				7					
% score 'niet van toepassing' - [ / ]									

- = nee
- + = ja
- ? = onbekend / onduidelijk
- +/- = gedeeltelijk
- / = niet van toepassing / niet te beoordelen

vraag 17: 1w = 1 week; 2w = 2 weken enz.; 1m = 1 maand

- 1) Normale situatie: 1x/week; tijdens vakantie: ook voor 4 weken
- 2) Houdbaarheid van verpakte geneesmiddel wordt overgenomen
- 3) In principe wel, maar bij monstername Adalat uit de ATC bleek het chargenummer en de vervaldatum niet te achterhalen
- 4) Er vindt wel controle plaats, maar onbekend is of de GDS de vervaldatum bewaakt, incl. de gebruikstermijn van de patiënt
- 5) Er wordt een houdbaarheid van 1 jaar aangenomen, tenzij de fabrikant een kortere houdbaarheid aangeeft
- 6) Machine houdt de vervaldatum bij. Chargenr. en v.d. worden ingevoerd in de GDS; 45 dagen voor het verlopen wordt een signaal gegeneerd; 15 dagen vóór v.d. verwijderd
- 7) De oorspronkelijke houdbaarheidstermijn is wel bekend, echter de verkorte houdbaarheidstermijn na het ontstrippen wordt niet door de fabrikant gegeven en is niet bekend.



Tabel 7.3 Antwoorden op de vragen 19 tot en met 33

Apotheek	Beheer GDS-machines														
	19	20	21 <sup>1</sup>	22	23	24 <sup>1</sup>	25	26	27 <sup>2</sup>	28 <sup>3</sup>	29	30 <sup>3</sup>	31	32	33
A	+	+	d	-	-	d	-	+	a	0/1	+	0/1	-	-	-
B	-	-	dw	-	-	2w	-	-	/	4	-	?	-	-	+
C	+	?	d	-	-	d	-	-	/	1	+/-	0	-	+	-
D	+	+	dw	+/-	-	2w	-	-	/	0/1	-	2	-	-	+
E	+	+	w	+	+	dw	-	-	/	1	+	0	-	+	-
F	+	+	w	-	+	d	-	+	a	6	+	0	-	+	+
G	+	+	dw	-	+	w	-	+	a	0	-	2	-	+	+
H	+	+	d	-	-	d	-	+	a	0	+	0	-	+	+
I	+	+	d2w	+	+	d	+	+	ab	0	+	0	-	+	+
J	+	+	dw	-	+	d	-	+	a	0	+	0	-	+	+
K	+	+	dw	+	+	d	-	-	/	1	+	1	+	+	+
L	+	+	dw	+	+	3w	-	+	a	0	-	1	+	+	-
M	+	+	w	+	+	d	-	+	a	?	+	0	-	+	+
N	+	+	dw	+/-	+	w	-	-	/	0/7	+	3	-	-	+/-
% score positief - [ + ]	<b>93</b>	<b>86</b>		36	<b>64</b>		<b>7</b>	<b>57</b>			<b>64</b>		<b>14</b>	<b>71</b>	<b>64</b>
% score negatief - [ - ]	7	7		<b>50</b>	36		93	43			29		86	29	29
% score 'gedeeltelijk' - [ +/- ]				14							7				7
% score 'onbek./ onduidelijk' - [ ? ]		7													

- = nee

+ = ja

? = onbekend / onduidelijk

+/- = gedeeltelijk

/ = niet van toepassing / niet te beoordelen

<sup>1)</sup> d = dagelijks; w = wekelijks; dw = sommige onderdelen dagelijks, andere wekelijks; 2w = 2x per week enz.      <sup>2)</sup> a = visueel; b = veegproeven; c = anders

<sup>3)</sup> Getal = aantal dagen vóór de inspectie; 0 = op de dag van de inspectie; 0/1 = op dag van de inspectie en de dag ervoor

Tabel 7.4 Antwoorden op de vragen 34 tot en met 37

Apotheek	Assortiment			
	34	35	36	37
A	+	-	abc	c
B	+/- <sup>1</sup>	-	abc	c (o.a. doxycycline)
C	+/- <sup>2</sup>	-	ac	-
D	+/- <sup>3</sup>	-	ab <sup>4</sup> c	a (azathioprine in blister) c (nitrofurantoïne capsule, niet in blister)
E	+/- <sup>5</sup>	-	ac	-
F	+	+	abc	c (soms)
G	+	+	ab <sup>6</sup> c	a (in strip) c (in strip, of gecoat producten)
H	+	-	c	-
I	+	+	ac	-
J	+/- <sup>7</sup>	-	abc	-
K	-	-	ac	-
L	+	-	ac	-
M	-	-	abc	c (niet veel maar met mondjes maat)
N	+/- <sup>8</sup>	-	abc	a <sup>9</sup> c <sup>10</sup>
% score positief - [ + ]	43	21		
% score negatief - [ - ]	14	79		
% score 'gedeeltelijk' - [ +/- ]	43			

- = nee
- + = ja
- ? = onbekend / onduidelijk
- +/- = gedeeltelijk

- <sup>1)</sup> Nee, er wordt wel op een lijst gekeken met geneesmiddelen die niet in de Baxter mogen, maar verder geen beoordeling of vastlegging
- <sup>2)</sup> Ja, maar het resultaat van de beoordeling wordt niet consequent vastgelegd
- <sup>3)</sup> Wel een beoordeling, vaak via de assortimentscommissie. De beoordeling zelf wordt niet vastgelegd
- <sup>4)</sup> Op het moment van monsternamen was in beide machines geen Ramipril aanwezig, normaliter wel 1x30 stuks uit de voorraad bemonsterd
- <sup>5)</sup> Wel een beoordeling, met name gericht op omzet/haalbaarheid etc. De beoordeling zelf en het resultaat ervan worden niet vastgelegd
- <sup>6)</sup> Isosorbidedinitraat en Ramipril op het moment van monsternamen niet in de GDS aanwezig; normaliter wel
- <sup>7)</sup> Ja, er vindt wel een beoordeling plaats maar die ligt niet vast in een beslisboom
- <sup>8)</sup> Wel een beoordeling en proefdraaien. Echter niet geprotocolleerd en de beoordeling zelf wordt niet vastgelegd
- <sup>9)</sup> Ja, wel harde capsules die niet uitgedrukt hoeven te worden, b.v. Estracyt wordt handmatig uitgevuld in trays. Tablet moet gecoat zijn en bij verpakkingen die niet ontstript hoeven te worden
- <sup>10)</sup> Ja, alleen gecoat tablet of capsules, b.v. Nitrofurantoïne