ROYAUME DE BELGIQUE

AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTE

Arrêté royal portant sur la préparation et la délivrance des médicaments, et le traitement et la distribution des dispositifs médicaux, dans les établissements de soins

PHILIPPE, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu l'article 108 de la Constitution ;

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

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

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

KONINKRIJK BELGIE

FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN

Koninklijk besluit houdende de bereiding en de aflevering van geneesmiddelen, en het gebruik, en de distributie van medische hulpmiddelen, binnen verzorgingsinstellingen

FILIP, Koning der Belgen,

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

Gelet op artikel 108 van de Grondwet ;

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

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

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

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

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

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

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

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

Vu l'arrêté royal du 15 juillet 1997 relatif aux dispositifs médicaux implantables actifs ;
Vu l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux ;

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

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

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

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

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

Vu l'avis 64.330/3 du Conseil d'État, donné le 12 novembre 2018 en application de l'article 84, § 3ième , alinéa 1er des lois sur le Conseil d'État, coordonnées le 12 janvier 1973 ;

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

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

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

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

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

Gelet op het koninklijk besluit van 15 juli 1997 betreffende de actieve implanteerbare medische hulpmiddelen;Gelet op het koninklijk besluit van 18 maart 1999 betreffende de medische hulpmiddelen;

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

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

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

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

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

Gelet op het advies 64.330/3 van de Raad van State, gegeven op 12 november 2018 met toepassing van artikel 84, § 3, eerste lid van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

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

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique,

NOUS AVONS ARRETE ET ARRETONS :

Chapitre Ier. - Définitions

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

1° **« pharmacie hospitalière » :**
les locaux d'un établissement de soins, ou dans le cadre d'un accord de collaboration formalisé, destinés à l'exercice de la fonction de pharmacien hospitalier et qui ne sont pas ouverts au public, sauf dans les cas visés à l'article 6, § 2, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et ses arrêtés d'exécution ;

2° **« pharmacien hospitalier » :**
tout praticien de l'art pharmaceutique, tel que visé à l'article 6, § 1er, de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, qui, en vertu de la législation applicable, est compétent pour exercer la profession de pharmacien hospitalier et qui exerce effectivement sa profession dans une pharmacie hospitalière ;

3° **« pharmacien hospitalier titulaire »:**
le pharmacien hospitalier, qui dirige la direction, et est responsable pour, une pharmacie hospitalière visée à l'article 8 de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015 ;

4° **« stérilisation »:**
l'ensemble de processus ayant pour but la destruction ou l'inactivation irréversible de tous les micro-organismes vivants présents de quelque nature et sous quelque forme que

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

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid,

HEBBEN WIJ BESLOTEN EN BESLUITEN WIJ:

Hoofdstuk I. – Definities

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

1° **"ziekenhuisapotheek":**
de lokalen van een verzorgingsinstelling, of van een geformaliseerd samenwerkingsverband tussen zorginstellingen die bestemd zijn voor de uitoefening van de functie van ziekenhuisapotheker en die niet zijn opengesteld voor het publiek, behalve in de gevallen bedoeld in artikel 6, § 2, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen en de uitvoeringsbesluiten ervan;

2° **"ziekenhuisapotheker":**
elke beoefenaar van de artsenijbereidkunde, zoals bedoeld in artikel 6, § 1, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, die krachtens de toepasselijke wetgeving bevoegd is om het beroep van ziekenhuisapotheker uit te oefenen en die zijn beroep daadwerkelijk uitoefent in een ziekenhuisapotheek;

3° **"ziekenhuisapotheker-titularis":**
de ziekenhuisapotheker die leiding geeft aan, en de verantwoordelijkheid draagt voor, de ziekenhuisapotheek zoals bedoeld in artikel 8 van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015;

4° **"sterilisatie":**
het geheel van processen die tot doel hebben het doden of het op onomkeerbare wijze inactiveren van alle levende aanwezige micro-organismen van welke aard of vorm ook die zich in of op

ce soit, dans ou sur les dispositifs médicaux parfaitement nettoyés, à l'exclusion des dispositifs médicaux faisant l'objet d'un retraitement dans le cadre de l'article 17 du Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux ;

perfect gereinigde medische hulpmiddelen bevinden, met uitzondering van medische hulpmiddelen die in het kader van artikel 17 van de Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen worden herverwerkt;

5° **« le Ministre » :**
le ministre ayant la Santé publique dans ses attributions ;

5° **"de Minister":**
de minister tot wiens bevoegdheid de Volkgezondheid behoort;

6° **« préparation de la pharmacie » :**
toute préparation magistrale et/ou officinale, telle que visée à l'article 6*quater*, § 3, alinéa 1er, 1°) et 2°), de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ;

6° **"apotheekbereiding"**:
elke magistrale en/of offinicale bereiding, zoals bedoeld in artikel 6*quater*, § 3, eerste lid, 1°) en 2°), van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen;

7° **« dispositif médical »**:

7° **"medisch hulpmiddel"**:

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

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

- dispositif médical implantable tel que défini au 8° ;
- dispositif médical invasif défini au 9° ;

- implanteerbaar medisch hulpmiddel als gedefinieerd in punt 8°;
- invasief medisch hulpmiddel als gedefinieerd in punt 9°;

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

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

8° **« dispositif médical implantable »**:
tout dispositif médical, tel que visé à l'article 2, 5) du Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux ;

8° **"implanteerbaar medisch hulpmiddel"**:
elk medisch hulpmiddel zoals bedoeld in artikel 2, 5) van de Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen;

9° **« dispositif médical invasif » :**
tout dispositif médical tel que visé à l'article 2, 1), du Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du

9° **"invasief medisch hulpmiddel"**:
elk medisch hulpmiddel zoals bedoeld in artikel 2, 1) van de Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen dat

corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps,
et normalement destiné à une utilisation en continu pour une durée minimum de trente jours ;

10° « AFMPS » :
l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, créée par la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ;

11° « inspecteur »:
les fonctionnaires de l'AFMPS qui sont désignés conformément à l'arrêté royal du 17 décembre 2008 relatif à la surveillance à exercer par l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé pour remplir des missions d'inspection et qui sont chargés de la surveillance du respect des lois visées à l'article 4, alinéa 3, 6°) de la loi du 20 juillet 2006relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, de leurs arrêtés d'exécution ainsi que des Règlements de l'Union européenne qui relèvent de la compétence de l'AFMPS;

12° « établissement de soins » :
un hôpital agréé qui relève du champ d'application de la loi sur les hôpitaux et autres établissements de soins, coordonnée le 10 juillet 2008 ;

13° « jour ouvrable » :
les jours calendrier à l'exclusion des jours fériés légaux, samedis, dimanches, des jours de fermeture fixés par le ministre ayant la Fonction publique dans ses attributions, des 2 et 15 novembre et des jours à partir du 26 décembre au 31 décembre inclus ;

14° « numéro d'enregistrement »:
numéro attribué par l'AFMPS à chaque pharmacie hospitalière agréée par l'autorité compétente et lié au numéro d'agrément de

gedeeltelijk of volledig in het lichaam binnendringt, hetzij door een lichaamsopening, hetzij door het lichaamsoppervlak,
en normaal gesproken bestemd om zonder onderbreking gedurende ten minste dertig dagen worden gebruikt;

10° 'FAGG':
het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, opgericht bij de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten;

11° "inspecteur":
de ambtenaren van het FAGG die, overeenkomstig het koninklijk besluit van 17 december 2008 betreffende het toezicht uit te oefenen door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, aangeduid zijn om inspectietaken te vervullen en die belast zijn met het toezicht op de naleving van de wetten bedoeld in artikel 4, derde lid, 6°) van de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, van hun uitvoeringsbesluiten alsook van de Verordeningen van de Europese Unie die behoren tot de bevoegdheid van het FAGG;

12° verzorgingsinstelling":
een erkend ziekenhuis dat behoort tot het toepassingsgebied van de wet op de ziekenhuizen en andere verzorgingsinrichtingen, gecoördineerd op 10 juli 2008;

13° "werkdag":
de kalenderdagen met uitzondering van de wettelijke feestdagen, zaterdagen, zondagen, de sluitingsdagen vastgelegd door de minister bevoegd voor Ambtenarenzaken, 2 en 15 november en de dagen vanaf 26 december tot en met 31 december;

14° "registratienummer":
nummer dat door het FAGG wordt toegekend aan elke door de bevoegde overheid erkende ziekenhuisapotheek en dat is gekoppeld aan het

l'établissement de soins où la pharmacie hospitalière est établie ;

15° « prescripteur » :
tout professionnel de la santé qui, en vertu de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, est compétent pour prescrire des médicaments ;

16° « Formulaire Thérapeutique » :
la liste des médicaments, telle que visée à l'article 25, § 1er, 1°) de l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée ;

17° « Formulaire des dispositifs médicaux »
la liste des dispositifs médicaux, telle que visée à l'article 27, § 1er, 2°) de l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée ;

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

19° « armoires d'urgence » :
les stocks, localisés dans une unité d'un établissement de soins, contenant des médicaments et dispositifs médicaux, et dont le contenu est défini d'un commun accord entre le médecin et le pharmacien hospitalier titulaire ;

20° « matière première » :
toute substance ou composition, telle que visée à l'article 1er, 1°), de l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à

erkenningsnummer van de verzorgingsinstelling waar de ziekenhuisapotheek is gevestigd;

15° "voorschrijver":
iedere gezondheidszorgbeoefenaar die krachtens de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, bevoegd is om geneesmiddelen voor te schrijven;

16° "Therapeutisch Formularium":
de lijst van geneesmiddelen, zoals bedoeld in artikel 25, § 1, 1°) van het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend;

17° "Formularium medische hulpmiddelen":
de lijst van medische hulpmiddelen, zoals bedoeld in artikel 27, § 1, 2°) van het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend;

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

19° "spoedkasten":
de voorraden, opgesteld op een afdeling van een verzorgingsinstelling, met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, waarvan de inhoud onderling is afgesproken tussen een arts en de ziekenhuisapotheker-titularis;

20° "grondstof":
elke enkelvoudige of samengestelde substantie, zoals bedoeld in artikel 1, 1°), van het koninklijk besluit van 19 december 1997 betreffende de

l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine ;

21° « normes PIC/S » :
les lignes directrices telles que reprises dans l'Annexe III ;

22° « protocole » :
le document écrit ou électronique, décrivant la procédure qui précise les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les contrôles à effectuer relatifs aux préparations magistrales, la stérilisation de dispositifs médicaux et la préparation des présentations unitaires.

médicaments ;

23° « présentation unitaire » :
un conditionnement approprié d'une unité d'un médicament dans un récipient unidose, destiné à être administré au patient ;

24° « médication à la sortie » :
les médicaments et dispositifs médicaux prescrits pour un maximum de trois jours qui sont délivrés en vue de la continuité du traitement après la sortie du patient de l'institution de soin, ;

25° « identifiant unique » :
L'identifiant unique tel que visé à l'article 3, alinéa 2., a) et l'article 4 du règlement délégué n° 2016/161/UE du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain.

26° « responsable du traitement » :
la personne physique ou morale, l'autorité publique, le service ou un autre organisme qui, seul ou conjointement avec d'autres, détermine les finalités et les moyens du traitement

controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apothekers gebruikt worden;

21° "PIC/S-normen":
de richtsnoeren zoals opgenomen in Bijlage III;.

22° "protocol":
het schriftelijk of elektronisch document dat de procedure beschrijft ter verduidelijking van de te stellen handelingen, de te nemen voorzorgsmaatregelen en de uit te voeren controles met betrekking tot de magistrale bereidingen, de sterilisatie van medische hulpmiddelen en de bereiding van eenheidsverpakkingen.

23° "eenheidsverpakking":
een geschikte verpakking van één eenheid van een geneesmiddel in een eenheidsrecipiënt, bestemd voor de toediening aan de patiënt;

24° "ontslagmedicatie":
de voor maximaal drie dagen voorgeschreven geneesmiddelen en medische hulpmiddelen die worden afgeleverd met het oog op de continuïteit van de behandeling na ontslag van de patiënt uit de verzorgingsinstelling;

25° "uniek identificatiekenmerk":
het uniek identificatiekenmerk zoals bedoeld in artikel 3, lid 2., a) en artikel 4 van de Gedelegeerde Verordening van de Commissie nr. 2016/161/EU van 2 oktober 2015 tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad door de vaststelling van gedetailleerde regels voor de veiligheidskenmerken op de verpakking van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

26° "verwerkingsverantwoordelijke" :
De natuurlijke persoon of rechtspersoon, de overheidsinstantie, de dienst of een ander orgaan die/dat, alleen of samen met anderen, het doel van en de middelen voor de verwerking vaststelt;

CHAPITRE II. - La responsabilité des pharmaciens hospitaliers

Section I. Dispositions générales

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

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

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

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

HOOFDSTUK II. De verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapothekers

Afdeling I. Algemene bepalingen

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

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

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

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

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

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

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

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

Section II. Enregistrement de la pharmacie hospitalière

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

1° son prénom et son nom ;

2° son numéro de registre national ;

3° le numéro de l'agrément hospitalier ;

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

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

Les données visées à l'alinéa 1er, 5°, sont uniquement enregistrées si la déclaration du pharmacien

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

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

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

Afdeling II. Registratie van de ziekenhuisapotheek

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

1° zijn voornaam en naam;

2° zijn rijksregisternummer;

3° het ziekenhuiserkenningsnummer;

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

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

De gegevens bedoeld onder het eerste lid, 5°, worden slechts geregistreerd indien de verklaring van de

hospitalier concerné, dans laquelle il déclare qu'il assume inconditionnellement la responsabilité telle que visée à l'article 8, alinéa 1er de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, est jointe.

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

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

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

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

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

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

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

Art. 8. Sans préjudice des dispositions de l'article 2, alinéa 4, l'enregistrement d'une pharmacie non ouverte au public est radié :

betrokken ziekenhuisapotheker is bijgevoegd waarin hij verklaart dat hij onvoorwaardelijk de verantwoordelijkheid zoals bedoeld in artikel 8, eerste lid, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, op zich neemt.
Wanneer er meerdere ziekenhuisapothekers-titularis zijn, wordt één van hen aangeduid als verantwoordelijke voor het vervullen van de administratieve formaliteiten van de registratie.

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

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

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

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

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

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

Art. 8. Onverminderd de bepalingen van artikel 2, vierde lid, wordt de registratie van de ziekenhuisapotheek geschrapt:

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

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

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

Art. 9. § 1er. Sous peine d'irrecevabilité, les demandes d'enregistrement visées à l'article 6 sont introduites par lettre recommandée à l'AFMPS par le responsable pour accomplir les formalités administratives de l'enregistrement ou, en application de l'article 6, § 2, alinéas 3 et 4, par les personnes qui y sont mentionnées.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 9. § 1. Op straffe van onontvankelijkheid, worden de verzoeken tot registratie bedoeld in artikel 6 per aangetekend schrijven gericht aan het FAGG ingediend door de verantwoordelijke voor het vervullen van de administratieve formaliteiten van de registratie of, bij toepassing van artikel 6, § 2, derde en vierde lid, door de daarin vermelde personen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2° la base légale pour l'enregistrement ;

3° le numéro d'enregistrement ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2° wettelijke basis voor de registratie;

3° het registratienummer;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Chapitre III. La délivrance

Section 1er. Règles générales

Art. 10. Les médicaments ne peuvent être délivrés que:

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

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

Art. 11. Le pharmacien hospitalier délivre les médicaments sur base d'une prescription, rédigée conformément à l'arrêté royal du 10 août 2005 fixant des modalités de la prescription à usage humain.

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

Après en avoir informé le prescripteur et sauf si le prescripteur s'y oppose, le pharmacien hospitalier

Hoofdstuk III. De aflevering

Afdeling I. Algemene regels

Art. 10. De geneesmiddelen mogen uitsluitend door de ziekenhuisapotheker worden afgeleverd:

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

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

Art. 11. De ziekenhuisapotheker levert de geneesmiddelen af op basis van een voorschrift opgesteld overeenkomstig het koninklijk besluit van 10 augustus 2005 houdende vaststelling van de modaliteiten inzake het voorschrift voor menselijk gebruik.

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

Tenzij de voorschrijver uitdrukkelijk vermeldt en motiveert dat het voorgeschreven geneesmiddel niet mag

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

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

Art. 12. Si le prescripteur ne respecte pas les dispositions de l'article 42, alinéa 5, de la loi relatif à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, le pharmacien hospitalier doit s'assurer de l'intention du prescripteur. En cas d'impossibilité, il réduit la dose prescrite à celle qui est fixée par l'article 3 de l'arrêté du Régent du 6 février 1946 portant réglementation de la conservation et du débit des substances vénéneuses et toxiques et les listes en annexe de cet arrêté et en informe au plus vite le prescripteur.

Art. 12. Indien de voorschrijver de bepalingen van artikel 42, vijfde lid, van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, niet naleeft, dan moet de ziekenhuisapotheker zich van het inzicht van de voorschrijver vergewissen. Is dit niet mogelijk, dan vermindert hij de voorgeschreven dosis tot die bepaald in artikel 3 van het besluit van de Regent van 6 februari 1946 houdende reglement op het bewaren en het verkopen van giftstoffen en de lijsten in bijlage bij dat besluit en verwittigt hij hiervan zo spoedig mogelijk de voorschrijver.

Section II. La distribution individualisée de médicaments

Afdeling II. De geïndividualiseerde geneesmiddelendistributie

Art. 13. Par « distribution individualisée de médicaments », on entend la délivrance de médicaments sur la base d'une prescription médicale nominative ou d'un ordre permanent. Pour cette distribution, la présentation unitaire doit être utilisée autant que possible.

Art. 13. Onder geïndividualiseerde geneesmiddelendistributie wordt verstaan de aflevering van geneesmiddelen, op basis van een medisch voorschrift op naam of een staand order. Bij deze distributie moet zoveel mogelijk de eenheidsverpakking worden gebruikt.

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

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

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

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

Art. 14. § 1er. Pour les cas d'urgence, des armoires spéciales de médicaments et de dispositifs médicaux implantables et invasifs, appelées armoires d'urgence, peuvent être mises en place. Les armoires d'urgence sont sous la responsabilité du pharmacien titulaire.

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

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

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

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

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

Art. 14. § 1. Voor spoedgevallen mogen kasten met geneesmiddelen en implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen worden opgesteld, spoedkasten genoemd. De spoedkasten staan onder de verantwoordelijkheid van de apotheker-titularis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Section III. L'étiquetage à la délivrance de préparations

Art. 15. § 1er. Le pharmacien hospitalier mentionne au moins les données suivantes sur l'emballage des préparations magistrales qu'il prépare :

1° la composition qualitative et quantitative des substances actives ;

2° la forme pharmaceutique ;

3° la date de la préparation ;

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

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

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

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

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

Afdeling III. De etikettering bij aflevering van bereidingen

Art. 15. De ziekenhuisapotheker vermeldt minstens de volgende gegevens op de verpakking van de apotheekbereidingen die hij bereidt:

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

2° de farmaceutische vorm;

3° de datum van de bereiding;

4° le mode d'administration ;

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

6° si nécessaire, les conditions de conservation;

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

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

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

10° le nom et l'adresse de l'établissement de soins ou le numéro d'enregistrement, sauf dans les cas visés aux articles 23 et 24, où le pharmacien hospitalier indique au moins le nom et l'adresse de l'établissement de soins où le médicament sera délivré, ou le numéro d'enregistrement de la pharmacie hospitalière délivrante, conformément à ce qui est prévu dans l'accord de collaboration.

4° de toedieningswijze;

5° de uiterste gebruiksdatum bepaald door de ziekenhuisapotheker;

6° indien nodig, de voorwaarden van bewaring;

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

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

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

10° de naam en het adres van de verzorgingsinstelling of het registratienummer, behalve in de gevallen bedoeld in de artikelen 23 en 24, waarbij de ziekenhuisapotheker ten minste de naam en het adres vermeldt van de verzorgingsinstelling waar het geneesmiddel zal worden afgeleverd, of het registratienummer van de afleverende ziekenhuisapotheek, conform hetgeen werd bepaald in de samenwerkingsovereenkomst.

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

Art. 16. Le pharmacien hospitalier titulaire doit prévoir et appliquer des procédures en matière de propreté, d'hygiène, de température, de désinfection et de ventilation des locaux de la pharmacie hospitalière conformément aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, tel que repris à l'Annexe I notamment

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

Art. 16. De ziekenhuisapotheker-titularis dient procedures te voorzien en toe te passen wat betreft netheid, hygiëne, temperatuur, ontsmetting en verluchting van de lokalen van de ziekenhuisapotheek in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren voor de goede ziekenhuisapotheekpraktijken, zoals opgenomen in Bijlage I in het bijzonder teneinde elke

afin d'éviter toute altération des produits et toute contamination. Ces procédures concernent aussi l'entretien et le fonctionnement des instruments et installations de la pharmacie hospitalière.

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

Art. 17. A tout moment doivent se trouver dans la pharmacie hospitalière :

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

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

3° un exemplaire du « Formulaire Thérapeutique Magistrale ».

Art. 18. Les préparations de la pharmacie et la préparation de présentations unitaires de médicaments doivent avoir lieu dans la pharmacie hospitalière de l'institution de soins pour laquelle ils

vermenging of contaminatie van producten te vermijden. Deze procedures betreffen ook het onderhoud en de werking van de instrumenten en installaties van de ziekenhuisapotheek.

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

Art. 17. In de ziekenhuisapotheek moeten op elk moment aanwezig zijn:

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

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

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

Art. 18. De apotheekbereidingen en de bereiding van eenheidsverpakkingen van geneesmiddelen moeten plaatsvinden in de ziekenhuisapotheek van de

sont destinés, sauf dans les cas visés aux articles 23 et 24

La stérilisation de dispositifs médicaux est effectuée au sein de l'institution, sous la responsabilité du pharmacien hospitalier, sauf dans les cas visés aux articles 23 et 24.

Art. 19. Pour chaque préparation de la pharmacie, un rapport de préparation est rédigé avec les données suivantes :

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

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

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

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

5° la référence à la procédure utilisée ;

6° la date de préparation et la quantité prép arée ;

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

8° le numéro d'ordre de la préparation.

Art. 20. La composition qualitative et quantitative des substances actives des préparations de la pharmacie doit correspondre aux données figurant dans le rapport de préparation et, s'il y en a une, aux données sur la prescription.

verzorgingsinstelling waarvoor ze bestemd zijn, behalve in de gevallen bedoeld in de artikelen 23 en 24.

De sterilisatie van medische hulpmiddelen vindt plaats binnen de verzorgingsinstelling, onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker, behalve in de gevallen bedoeld in de artikelen 23 en 24.

Art. 19. Voor iedere apotheekbereiding wordt een bereidingsverslag opgesteld met de volgende gegevens:

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

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

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

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

5° de referentie naar de gebruikte procedure;

6° de datum van bereiding en de bereide hoeveelheid;

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

8° het ordernummer van de bereiding.

Art. 20. De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de actieve substanties van apotheekbereidingen moet overeenstemmen met de gegevens in het bereidingsverslag alsook, indien aanwezig, met de gegevens op het voorschrift.

Art. 21. La stérilisation de dispositifs médicaux doit se faire conformément aux principes et des lignes directrices pour la stérilisation des dispositifs médicaux, tels que repris aux Annexes IIa et IIb.

Art. 22. § 1er. L'emballage des présentations unitaires mentionne au moins les données suivantes :

1° le nom du médicament ;

2° la forme pharmaceutique;

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

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

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

6° le nom et l'adresse de l'établissement de soins ou le numéro d'enregistrement, sauf dans les cas visés aux articles 23 et 24, où le pharmacien hospitalier mentionne au moins le nom et l'adresse de l'établissement de soins où sera délivré le médicament, ou le numéro d'enregistrement de la pharmacie hospitalière délivrante, conformément à ce qui a été prévu dans l'accord de collaboration ;

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

Art. 23. § 1er. Le pharmacien hospitalier peut sous-traiter la préparation des préparations magistrales, la stérilisation des dispositifs médicaux ou la préparation des présentations unitaires à :

1° un autre pharmacien hospitalier d'une pharmacie hospitalière dont l'installation et l'équipement satisfont aux normes PIC/S pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée et, en cas de stérilisation, aux principes et lignes directrices pour la

Art. 21. De sterilisatie van medische hulpmiddelen dient te gebeuren in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren voor de sterilisatie van medische hulpmiddelen, zoals opgenomen in Bijlagen IIa en IIb.

Art. 22. § 1. De verpakking van eenheidsverpakkingen vermeldt minstens de volgende gegevens:

1° de naam van het geneesmiddel;

2° de farmaceutische vorm;

3° de uiterste gebruiksdatum of indien de primaire verpakking wordt gewijzigd, de uiterste gebruiksdatum bepaald door de ziekenhuisapotheker;

4° het nummer van het interne en externe bereidingslot;

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

6° de naam en het adres van de verzorgingsinstelling, of het registratienummer, behalve in de gevallen bedoeld in de artikelen 23 en 24, waarbij de ziekenhuisapotheker ten minste de naam en het adres vermeldt van de verzorgingsinstelling waar het geneesmiddel zal worden afgeleverd, of het registratienummer van de afleverende ziekenhuisapotheek, conform hetgeen werd bepaald in de samenwerkingsovereenkomst;

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

Art. 23. § 1. De ziekenhuisapotheker kan de bereiding van magistrale bereidingen, de sterilisatie van medische hulpmiddelen of de bereiding van eenheidsverpakkingen uitbesteden aan:

1° een andere ziekenhuisapotheker van een ziekenhuisapotheek, waarvan de installatie en uitrusting voldoen aan de PIC/S-normen, voor de bereiding van de farmaceutische vorm van de uitbestede bereiding en, in het geval van sterilisatie, aan de beginselen en richtsnoeren

stérilisation des dispositifs médicaux, tels que repris dans les Annexes IIa et IIb ;

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

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

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

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

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

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

voor de sterilisatie van medische hulpmiddelen, zoals opgenomen in Bijlagen IIa en IIb;

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

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

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

2° een nauwkeurige beschrijving van ieders taken en verantwoordelijkheden;

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

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

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

2° la date de la demande ;

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

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

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

Ce protocole mentionne au moins les données suivantes :

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

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

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

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

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

2° de datum van de aanvraag;

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

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

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

Dit protocol vermeldt minstens de volgende gegevens:

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

2° de datum van de bereiding of de sterilisatie;

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

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

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

Art. 24. Si la fonction hospitalière est partagée en vertu d'un accord de collaboration formalisé entre établissements de soins en vertu de la législation applicable, les dispositions suivantes s'appliquent :

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

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

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

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

5° par dérogation à l'article 10, les préparations magistrales, la stérilisation des dispositifs médicaux et les présentations unitaires qui ont été préparés dans le cadre de l'accord de collaboration formalisé, peuvent être distribuées uniquement au profit des personnes qui, dans le cadre d'un traitement, de prophylaxie ou d'un examen diagnostic, font appel à un établissement de soins qui fait partie de l'accord de collaboration formalisé.

Chapitre V. Dispositions spécifiques

Art. 25. § 1er. Dans la pharmacie hospitalière des produits à ne pas délivrer peuvent être détenus en attente de leur renvoi et destruction, à condition qu'ils soient conservés dans un endroit distinct clairement identifié par la mention « À NE PAS DÉLIVRER » et réservé exclusivement à cet effet.

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

Art. 24. Indien de ziekenhuisfunctie wordt gedeeld op grond van een geformaliseerd samenwerkingsverband tussen zorginstellingen op grond van de toepasselijke wetgeving, zijn de volgende bepalingen van toepassing:

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

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

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

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

5° in afwijking van artikel 10, mogen de magistrale bereidingen, de sterilisatie van medische hulpmiddelen en eenheidsverpakkingen die in het kader van het geformaliseerd samenwerkingsverband werden bereid, enkel worden afgeleverd ten behoeve van personen die in het kader van een behandeling, profylaxie of een diagnostisch onderzoek beroep doen op een verzorgingsinstelling die deel uitmaakt van het geformaliseerd samenwerkingsverband.

Hoofdstuk V. Specifieke bepalingen

Art. 25. In de ziekenhuisapotheek mogen niet af te leveren producten worden bijgehouden, op voorwaarde dat zij worden bewaard op een afzonderlijke en uitsluitend daartoe bestemde plaats, duidelijk voorzien van het opschrift "NIET AF TE LEVEREN", in

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

Art. 26. En cas de fermeture ou fusion de la pharmacie hospitalière, le pharmacien hospitalier titulaire doit prendre les mesures nécessaires de cession ou de destruction du stock de médicaments, de dispositifs médicaux, de matières premières, des documents, des registres et d'autres produits de cette officine hospitalière conformément à la législation qui leur est applicable.

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

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

Art. 27. § 1er. Dans chaque officine hospitalière, le pharmacien hospitalier tient, à l'aide d'un système informatique un registre dans lequel il encode les données telles que décrites aux articles 29 et 30 relatives à :

1° les médicaments y compris les préparations magistrales ;

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

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

afwachting van hun terugzending en hun vernietiging.

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

Art. 26. In geval van sluiting of fusie van de ziekenhuisapotheek moet de ziekenhuisapotheker-titularis de nodige maatregelen nemen inzake overdracht of vernietiging van de stock van geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, grondstoffen, documenten, registers en andere producten van deze ziekenhuisapotheek conform de toepasselijke wetgeving.

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

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

Art. 27. § 1. In elke ziekenhuisapotheek houdt de ziekenhuisapotheker, met behulp van een geïnformatiseerd systeem, een register waarin hij de gegevens zoals omschreven in de artikelen 29 en 30 registreert met betrekking tot:

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

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

3° de aflevering van implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen.

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

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

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

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

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

4° la délivrance des produits dont la préparation, la stérilisation des dispositifs médicaux ou la préparation a été sous-traitée conformément à l'article 23 ou 24.

§ 4. Pour l'application du paragraphe 2, est également considérée comme personne vivant en communauté, toute personne hébergée dans un centre de soins de jour, dans un home pour personnes invalides, dans un home de placement d'enfants ou dans un centre de psychiatrie légale.

Art. 28. Lors de l'inscription dans le registre visé à l'article 27, les exigences suivantes doivent être rencontrées :

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

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

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

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

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

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

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

4° de aflevering van producten, waarvan de bereiding, de sterilisatie van medische hulpmiddelen of de bereiding werd uitbesteed overeenkomstig artikel 23 of 24.

§ 4. Voor de toepassing van paragraaf 2 wordt ook beschouwd als persoon die in gemeenschap leeft, elke persoon gehuisvest in een centrum voor dagverzorging, een tehuis voor mindervaliden, een tehuis voor de plaatsing van kinderen of een forensisch psychiatrisch centrum.

Art. 28. Bij de inschrijving in het register bedoeld in artikel 27 moet worden voldaan aan de volgende vereisten:

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

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

3° il doit être possible de réaliser une sélection des données énumérées à l'article 27, § 1er, 1° à 3°, le cas échéant avec l'indication qu'il s'agit des délivrances telles que visées à l'article 27, § 3, 1° à 4°, ainsi qu'avec l'indication des données énumérées à l'article 29 ;

4° les données introduites visées à l'article 27, doivent pouvoir à tout moment être transmises à l'inspecteur ou, à sa demande, être imprimées sur papier ou transférées sur un support informatique à un format ISO certifié ;

5° la sauvegarde des données visées à l'article 27 doit être faite par l'enregistrement de ces données sur un support informatique de manière sécurisée.

Art. 29. Dans le cas d'utilisation d'un document électronique remplaçant la prescription, les données d'enregistrement sont authentifiées conformément à les dispositions établies par le Roi conformément à l'article 42, alinéa 2 de la loi coordonnée de 10 mai 2015 relative à l'exercice des professions des soins de santé.

Pour chaque produit délivré, les données suivantes sont mentionnés dans le registre visé à l'article 27, § 1er, 1° à 3°, le cas échéant avec l'indication qu'il s'agit des délivrances telles que visées à l'article 27, § 3, 1° à 4°:

1° la date de délivrance ;

2° l'identification du prescripteur ;

3° l'identification du patient selon le système administratif de l'institution de soins ;

3° het moet mogelijk zijn een selectie uit te voeren van de gegevens, zoals opgesomd in artikel 27, § 1, 1° tot en met 3°, in voorkomend geval met een aanduiding dat het afleveringen betreft zoals bedoeld in artikel 27, § 3, 1° tot en met 4°, alsook met een aanduiding van de gegevens opgesomd in artikel 29;

4° de ingebrachte gegevens voorzien in artikel 27, moeten te allen tijde aan de inspecteur kunnen worden overgemaakt of op zijn verzoek worden afgedrukt op papier of op een informatiedrager in een ISO-gecertificeerd formaat worden overgebracht;

5° de back-up van de gegevens voorzien in artikel 27 moet gebeuren door het opslaan van die gegevens op een informatiedrager op beveiligde wijze.

Art. 29. In geval een elektronisch document wordt gebruikt ter vervanging van het voorschrift, dienen de registratiegegevens te worden geauthentificeerd overeenkomstig de bepalingen vastgesteld door de Koning overeenkomstig artikel 42, tweede lid van de gecoördineerde wet van 10 mei 2015 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen.

Voor elk afgeleverd product worden de volgende gegevens vermeld in het register bedoeld in artikel 27, § 1, 1° tot en met 3°, in voorkomend geval met een aanduiding dat het afleveringen betreft zoals bedoeld in artikel 27, § 3, 1° tot en met 4°:

1° de datum van aflevering;

2° identificatie van de voorschrijver;

3° identificatie van de patiënt, volgens het administratieve systeem van de verzorgingsinstelling;

4° l'identification du produit et, dans le cas de médicaments, l'identifiant unique ou, à défaut de celui-ci, le code-barres unique ou, à défaut de celui-ci, le numéro CNK, ainsi que la forme d'administration et le dosage unitaire ;

4° de identificatie van het product en, in het geval van geneesmiddelen: het unieke identificatiekenmerk, of bij gebreke daaraan de unieke barcode, of bij gebreke daaraan het CNK-nummer § § , om traceerbaarheid toe te laten, alsook de toedieningsvorm en de sterkte;

5° la quantité délivrée ;

5° de afgeleverde hoeveelheid;

6° le numéro de lot.

6° het lotnummer.

Art. 30. Le pharmacien hospitalier titulaire dresse annuellement sous forme électronique un relevé de tous les médicaments et les matières premières et leurs nombre d'unités présents dans son officine hospitalière à ce moment.

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

Art. 30. De ziekenhuisapotheker-titularis maakt jaarlijks onder elektronische vorm een overzicht van alle geneesmiddelen en grondstoffen en hun aantal eenheden op die op dat tijdstip in hun ziekenhuisapotheek voorradig zijn.

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

Art. 31. § 1er. Le pharmacien hospitalier établit un schéma d'administration sous forme d'un tableau horaire de tous les médicaments et dispositifs médicaux implantables et invasifs à utiliser par le patient lors de son séjour dans l'établissement de soins, ainsi que ceux qui ont été utilisés avant son séjour et dont les données suivantes sont reprises par produit :

Art. 31. § 1. De ziekenhuisapotheker stelt een toedieningsschema op in de vorm van een uurtijdstabel van alle bij de patiënt tijdens zijn verblijf in de verzorgingsinstelling te gebruiken geneesmiddelen en implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen, alsook deze die werden gebruikt voor zijn verblijf en waarbij per product de volgende gegevens worden opgenomen:

1° le nom du produit ;

1° de naam van het product;

2° le nom et le prénom du patient avec son numéro unique qui lui est attribué par l'établissement de soins ;

2° de naam en de voornaam van de patiënt met zijn uniek nummer hem toegekend door de verzorgingsinstelling;

3° la dose à lui administrer ;

3° de hem toe te dienen dosis;

4° la forme pharmaceutique ;

4° de farmaceutische vorm;

5° le mode et le moment d'administration ;

5° de wijze en het tijdstip van toediening;

6° la durée du traitement avec le produit.

6° de duur van de behandeling met het product.

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

1° le schéma d'administration, tel que visé au paragraphe 1er ;

2° l'anamnèse de la médication à domicile avec les remarques ;

3° l'indication des médicaments et dispositifs médicaux implantables et invasifs utilisés par le patient pendant son séjour ;

4° les effets indésirables observés et enregistrés ;

5° les avis au médecin traitant et au pharmacien d'une officine ouverte au public.

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

Art. 32. § 1er. Les registres et supports informatiques prévus dans ce Chapitre, ainsi que les prescriptions, les bons de commande pour la commande de stupéfiants et psychotropes, les documents visés à l'article 14, les bons de commande, les documents, les mandats, les relevés mensuels individuels, les dossiers visés à l'article 10, les rapports de préparations, les protocoles visés à l'article 23 et les relevés annuels visés à l'article 30, sont conservés pendant au moins dix ans, sans préjudice des dispositions plus strictes, de manière à ce qu'aucune donnée ne soit perdue.

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

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

1° het toedieningschema, zoals bedoeld in paragraaf 1;

2° de anamnese van de thuismedicatie met de opmerkingen;

3° de weergave van de bij de patiënt tijdens zijn verblijf in de verzorgingsinstelling gebruikte geneesmiddelen en implanteerbare en invasieve medische hulpmiddelen;

4° de waargenomen en geregistreerde ongewenste bijwerkingen;

5° de adviezen aan de behandelende arts en aan de apotheker van een voor het publiek opengestelde apotheek.

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

Art. 32. § 1. De registers en de informatiedragers voorzien in dit Hoofdstuk alsook de voorschriften, de bestelbons voor de bestelling van verdovende en psychotrope middelen, de documenten bedoeld in artikel 14, de bestelbons, documenten, mandaten, de maandelijkse individuele verzamelstaten, de dossiers bedoeld in artikel 10, de bereidingsverslagen, de protocollen bedoeld in artikel 23, en de jaarlijkse overzichten bedoeld in artikel 30, worden, onverminderd strengere bepalingen, gedurende minstens tien jaar in de apotheek bewaard, op zodanige wijze dat niets van de opgeslagen gegevens verloren gaat.

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

documents visés au paragraphe 1er, alinéa 1er à la pharmacie hospitalière existante après fusion, afin de les conserver pendant la période y visée.

Le Ministre peut déterminer les critères auxquels doivent satisfaire les systèmes informatiques utilisés dans la pharmacie hospitalière ou dans le service d'archivage tel que visé au paragraphe 3, ainsi que déterminer les modalités selon lesquelles la destruction des documents visés au paragraphe 1er, alinéa 1er, peut se faire après trente ans.

§ 3. Les documents visés au paragraphe 1er peuvent, en vue d'une conservation sécurisée, être archivés également sous forme électronique dans la pharmacie hospitalière ou au service informatique de l'établissement de soins, à condition que ce service soit mandaté à cet effet par le pharmacien hospitalier titulaire et que l'archivage soit fait de manière sécurisée, moyennant le respect de la confidentialité des données et de telle manière que les données puissent être reproduites durant le délai de conservation imposé.

Art. 33. Pendant dix années consécutives, le pharmacien hospitalier conserve au sein de la pharmacie hospitalière sous forme électronique ou par écrit les données nécessaires à la traçabilité des médicaments et des dispositifs médicaux, lesquelles reprennent pour chaque achat de médicament et de dispositif médical les données suivantes :

1° la date d'achat ;

2° la dénomination et la forme pharmaceutique du médicament et la dénomination du dispositif médical ;

3° la quantité acquise ;

4° le nom et l'adresse du fournisseur ;

5° le numéro de lot ou le numéro de série.

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

Art. 34. Le responsable du traitement est l'établissement de soins, ou la collaboration formalisé entre les établissements des soins, au sein duquel la pharmacie hospitalière exerce ses activités.

paragraaf 1, eerste lid, over aan de bestaande ziekenhuisapotheek na fusie, teneinde deze te bewaren gedurende de daarin bepaalde termijn.

De Minister kan criteria bepalen waaraan de informaticasystemen gebruikt in de ziekenhuisapotheek of de in de archiveringsdienst zoals bedoeld in paragraaf 3, moeten voldoen, alsook de modaliteiten bepalen volgens dewelke de vernietiging van de documenten bedoeld in paragraaf 1, eerste lid, na verloop van maximum dertig jaar mag gebeuren.

§ 3. De documenten bedoeld in paragraaf 1 mogen met het oog op een veilige bewaring eveneens in elektronische vorm worden gearchiveerd in de ziekenhuisapotheek of bij de informaticadienst van de verzorgingsinstelling, op voorwaarde dat deze dienst daartoe is gemandateerd door de ziekenhuisapotheker-titularis en dat de archivering gebeurt op beveiligde wijze, mits het in acht nemen van de vertrouwelijkheid van de gegevens en op zodanige wijze dat de gegevens kunnen worden gereproduceerd gedurende de opgelegde bewaartermijn.

Art. 33. Gedurende tien opeenvolgende jaren bewaart de ziekenhuisapotheker in de ziekenhuisapotheek onder elektronische vorm of schriftelijk de gegevens die nodig zijn voor de opspoorbaarheid van de geneesmiddelen en de medische hulpmiddelen, waarin voor elke aankoop van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen volgende gegevens zijn vermeld:

1° de datum van aankoop;

2° de benaming en farmaceutische vorm van het geneesmiddel en de benaming van het medisch hulpmiddel;

3° de verworven hoeveelheid;

4° de naam en het adres van de leverancier;

5° het lotnummer of het serienummer.

Hiertoe mogen ook handelsdocumenten worden gebruikt.

Art. 34. De verwerkingsverantwoordelijke is de zorginstelling, of het geformaliseerd samenwerkingsverband tussen zorginstellingen,

waarbinnen de ziekenhuisapotheek haar activiteiten uitoefent.

Chapitre VII. Dispositions finales

Art. 35. Sont abrogés :

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

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

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

Art. 36. Dans l'article 24 de l'arrêté royal du 6 septembre 2017 réglementant les substances stupéfiantes et psychotropes, les mots « l'article 33 de l'arrêté royal du 31 mai 1885 approuvant les nouvelles instructions pour les médecins, pour les pharmaciens et pour les droguistes » sont remplacés par les mots « l'article 57 de l'arrêté royal du xxx portant sur la préparation et la délivrance des médicaments, et le traitement et la distribution des dispositifs médicaux, dans les établissements de soins ».

Artikel 37. L'article 2 de l'arrêté royal du 15 juillet

Hoofdstuk VII. Slotbepalingen

Art. 35. Opgeheven worden:

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

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

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

Art. 36. In artikel 24 van het koninklijk besluit van 6 september 2017 houdende regeling van verdovende middelen en psychotrope stoffen worden de woorden "artikel 33 van het koninklijk besluit van 31 mei 1885 houdende goedkeuring der nieuwe onderrichtingen voor de geneesheren, de apothekers en de drogisten" vervangen door de woorden "artikel 57 van het koninklijk besluit van xxx houdende de bereiding en de aflevering van geneesmiddelen, en het gebruik, en de distributie van medische hulpmiddelen, binnen de verzorgingsinstellingen".

Artikel 37. Artikel 2 van het koninklijk besluit van 15 juli 1997 betreffende de actieve implanteerbare

1997 relatif aux dispositifs médicaux implantables actifs, remplacé par l'arrêté royal du 21 janvier 2009, est remplacé comme suit : "Art. 2. Article 1er, paragraphe 2, article 3, paragraphes 1, 2 et 2, article 4, paragraphe 2, article 5, article 6, paragraphe 1, premier, troisième, quatrième, douzième, treizième et quatorzième alinéas, paragraphe 1 bis, paragraphes 9 et 12, paragraphe 1d, paragraphe 1, paragraphes 5 et 6, et § 2, 6c, § 3, 3°), 6sexies, 6f, paragraphes 1, 4 et 7, 7, § 1, 7b, 8, 8a, 8a, 9, § 1, paragraphes 1, 5 et 6, et § 2, paragraphe 1, 11, 12, 12 bis, Le § 1, premier, deuxième, troisième, sixième, neuvième, dixième, onzième et douzième alinéas, 12b, premier, deuxième, quatrième, cinquième, septième, onzième et treizième alinéas, 12sexies, premier, cinquième, sixième et septième paragraphes, 12sections, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19b et 19c de la loi du 25 mars 1964 relative aux médicaments s'appliquent aux dispositifs médicaux implantables actifs." ;

Artikel 38. L'article 2 de l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens, le mot "7b" est inséré entre les chiffres "7" et "8" et le mot "12bis" est inséré entre les chiffres "10," et "13".;

Artikel 39. L'article 22 de l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux est remplacé comme suit : "Art. 22. Articles 1, § 2, 3, §§ 1, 2 et 4, 5, 6, § 1, premier, troisième, quatrième, douzième, treizième et quatorzième paragraphes, § 1a, neuvième et douzième paragraphes, § 1d, premier, paragraphes 5 et 6, et § 2, 6c, § 3, 3°), 6sexies, 6f, paragraphes 1, 4 et 7, 7, § 1, 8, 8a, 9, § 1, paragraphes 1, 5 et 6, et § 2, paragraphes 1, 7b et 11, 12, 12a, § 1, premier, deuxième, troisième, sixième, neuvième, dixième, onzième et douzième paragraphes, 12b, premier, deuxième, quatrième, cinquième, septième, onzième et treizième paragraphes, 12sexies, premier, cinquième, sixième et septième paragraphes, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19, 19, 19 bis, 19bis, 19b et 19c de la loi du 25 mars 1964 précitée sont applicables aux appareils médicaux. " ;

medische hulpmiddelen, zoals vervangen door het koninklijk besluit van 21 januari 2009, wordt vervangen als volgt: "Art. 2. De artikelen 1, § 2, 3, §§ 1, 2 en 4, tweede lid, 5, 6, § 1, eerste, derde, vierde, twaalfde, dertiende en veertiende lid, § 1bis, negende en twaalfde lid, § 1quinquies, eerste, vijfde en zesde lid, en § 2, 6quater, § 3, 3°), 6sexies, 6septies, eerste, vierde en zevende lid, 7, § 1, 7ter, 8, 8bis, 9, § 1, eerste, vijfde en zesde lid en § 2, eerste lid, 11, 12, 12bis, § 1, eerste, tweede, derde, zesde, negende, tiende, elfde en twaalfde lid, 12ter, eerste, tweede, vierde, vijfde, zevende, elfde en dertiende lid, 12sexies, eerste, vijfde, zesde en zevende lid, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19ter en 19quater van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen zijn van toepassing op de actieve implanteerbare medische hulpmiddelen.";

Artikel 38. In artikel 2 van het koninklijk besluit van 19 december 1997 betreffende de controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apothekers gebruikt worden, wordt het woord "7ter,", ingevoegd tussen de cijfers "7," en "8" en wordt het woord "12bis" ingevoegd tussen de cijfers "10," en "13".;

Artikel 39. Artikel 22 van het koninklijk besluit van 18 maart 1999 betreffende de medische hulpmiddelen wordt vervangen als volgt: "Art. 22. De artikelen 1, § 2, 3, §§ 1, 2 en 4, 5, 6, § 1, eerste, derde, vierde, twaalfde, dertiende en veertiende lid, § 1bis, negende en twaalfde lid, § 1quinquies, eerste, vijfde en zesde lid, en § 2, 6quater, § 3, 3°), 6sexies, 6septies, eerste, vierde en zevende lid, 7, § 1, 8, 8bis, 9, § 1, eerste, vijfde en zesde lid en § 2, eerste lid, 7ter, 11, 12, 12bis, § 1, eerste, tweede, derde, zesde, negende, tiende, elfde en twaalfde lid, 12ter, eerste, tweede, vierde, vijfde, zevende, elfde en dertiende lid, 12sexies, eerste, vijfde, zesde en zevende lid, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19ter en 19quater van bovenvermelde wet van 25 maart 1964 zijn van toepassing op de medische hulpmiddelen. ";

Artikel 40. L'article 2/1 de l'arrêté royal du 14 novembre 2001 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, inséré par l'arrêté royal du 5 novembre 2012, est remplacé par le texte suivant : "Art. 2/1. Articles 3, 6 § 1, premier, troisième, quatrième, douzième, treizième et quatorzième alinéas, § 1d, premier, cinquième, sixième et septième alinéas, 6f, premier, quatrième et septième alinéas, 7, § 1, 7b, 8, 8a, 9, § 1, premier, cinquième et sixième alinéas, et § 2, premier alinéa, 11, 12a, § 1, premier, deuxième, troisième, sixième, neuvième, dixième, onzième et douzième paragraphes, 12b, premier, Les paragraphes 12sexies, § 1, premier, deuxième, cinquième, cinquième, cinquième et sixième alinéas, § 2, premier, deuxième, cinquième, septième, huitième, neuvième et dixième paragraphes, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19, 19bis, 19ter et 19c de la loi du 25 mars 1964 relative aux médicaments sont applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro." ;

Artikel 40. Artikel 2/1 van het koninklijk besluit van 14 november 2001 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek, ingevoegd bij koninklijk besluit van 5 november 2012, wordt vervangen als volgt : "Art. 2/1. De artikelen 3, 6, § 1, eerste, derde, vierde, twaalfde, dertiende en veertiende lid, § 1quinquies, eerste, vijfde, zesde en zevende lid, 6septies, eerste, vierde en zevende lid, 7, § 1, 7ter, 8, 8bis, 9, § 1, eerste, vijfde en zesde lid, en § 2, eerste lid, 11, 12bis, § 1, eerste, tweede, derde, zesde, negende, tiende, elfde en twaalfde lid, 12ter, eerste, tweede, vierde, vijfde, zevende, elfde en dertiende lid, 12sexies, § 1, eerste, tweede, vijfde en zesde lid, § 2, eerste, tweede, vijfde, zevende, achtste, negende en tiende lid, 12septies, 14, 14bis, 15, 16, 17, 18, 19, 19bis, 19ter en 19quater van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen zijn van toepassing op de medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek.";

Artikel 41. L'article 1,19° de l'arrêté royal du 21 janvier 2009 relatif à la formation des pharmaciens est complété par les mots ", ainsi que les personnes qui sont traitées au sein des centres de soins de jour

Artikel 41. Artikel 1,19° van het koninklijk besluit van 21 januari 2009 houdende onderrichtingen voor de apothekers wordt aangevuld met de woorden ", alsook personen die worden behandeld in centra voor dagverzorging".;

Art. 42. La demande d'enregistrement d'une pharmacie hospitalière qui est exploitée le jour de l'entrée en vigueur du présent arrêté, doit être introduite dans un délai de trois mois à partir de l'entrée en vigueur conformément aux dispositions de l'article 9, § 1er, alinéa 1er. La date de remise à la poste fait foi de la date d'introduction.

Art. 42. De aanvraag tot registratie van de ziekenhuisapotheek die wordt uitgebaat op de dag van inwerkingtreding van dit besluit, dient te worden ingediend binnen een termijn van drie maanden vanaf de inwerkingtreding, overeenkomstig de bepalingen van artikel 9, § 1, eerste lid. Als datum van indiening geldt de datum van afgifte aan de post.

Art. 45. Article 8, alinéa 7 de la loi du 10 mai 2015 relative à l'exercice des professions des soins de santé entre en vigueur le jour de l'entrée en vigueur du présent arrêté.

Art. 45. Artikel 8, zevende lid van de wet van 10 mei 2015 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen treedt in werking op de dag van inwerkingtreding van dit besluit.

Art. 46. Le ministre qui a la Santé publique dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Art. 46. De minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft, is belast met de uitvoering van dit besluit.

Donné à , le

Gegeven te ,

PAR LE ROI :
Le Ministre de la Santé publique,

VAN KONINGSWEGE:
De Minister van Volksgezondheid,

Maggie DE BLOCK

Art. 43. Le registre visé à l'article 27 tenu à l'aide d'un système informatique peut, pour les délivrances jusqu'au 31 décembre 2020, être remplacé entièrement ou partiellement par un ou plusieurs registres sous forme électronique ou par écrit.

Le relevé visé à l'article 30 peut jusqu'au 31 décembre 2020 être dressé manuellement.

La sauvegarde des données visées à l'article 28, 5° peut être remplacée jusqu'au 31 décembre 2020 par l'impression de ces données sur papier. Dans ce cas, les données introduites après la dernière impression mensuelle doivent pouvoir être imprimées sur papier à tout moment. Ces pages font alors partie du registre.

Art. 44. Les articles 22 et 29 entrent en vigueur à la date fixée par le ministre et au plus tard le 1er janvier 2021. Dans l'année suivant l'entrée en vigueur du présent arrêté chaque pharmacien hospitalier titulaire doit avoir introduit un plan d'action auprès de l'AFMPS en vue de son application. En ce qui concerne les groupements de collaboration visé à l'article 24, les pharmaciens hospitaliers titulaires doivent également soumettre un plan d'action pour le groupement de collaboration dans son entièreté.

L'article 16 entre en vigueur à la date fixée par le ministre et au plus tard le 1er janvier 2020.

Art. 43. Het register bedoeld in artikel 27 gehouden met behulp van een geïnformatiseerd systeem mag, voor de afleveringen tot en met 31 december 2020 geheel of gedeeltelijk vervangen worden door één of meerdere registers onder elektronische vorm of schriftelijk.

Het overzicht bedoeld in artikel 30 kan tot en met 31 december 2020 ook manueel worden opgemaakt.

De back-up bedoeld in artikel 28, 5° kan tot en met 31 december 2020 vervangen worden door het afdrukken ervan op papier. In dit geval moet de informatie ingebracht na de laatste maandelijkse afdruk op ieder ogenblik op papier kunnen worden afgedrukt. Deze bladzijden maken dan deel uit van het register.

Art. 44. De artikelen 22 en 29 treden in werking op de datum door de minister bepaald en uiterlijk op 1 januari 2021. Binnen één jaar na de inwerkingtreding van dit besluit moet elke ziekenhuisapotheker-titularis een actieplan hebben ingediend bij het FAGG met het oog op de toepassing ervan. Voor wat de samenwerkingsverbanden bedoeld in artikel 24 betreft, moeten de ziekenhuisapothekers-titularissen eveneens een actieplan voor het samenwerkingsverband in zijn geheel indienen bij de daartoe bevoegde overheden.

Artikel 16 treedt in werking op de datum door de minister bepaald en uiterlijk op 1 januari 2020.

ANNEXE I

PRINCIPES ET LIGNES DIRECTRICES GÉNÉRAUX

Dans l'intérêt de la sécurité et de la qualité des médicaments et des dispositifs médicaux, tous les pharmaciens hospitaliers sont tenus d'offrir une prestation de haute qualité.

Le pharmacien hospitalier titulaire met en place un système de qualité qui décrit les procédures, les protocoles, les instructions de travail, les rapports, les inspections et les auto-évaluations en lien avec ce guide. Ce système de qualité satisfait à chaque niveau à toutes les exigences légales et est adapté en fonction de leur évolution.

A. La gestion de qualité

Général

Le pharmacien hospitalier titulaire est responsable de la mise en place et du maintien du système qualité lié à la sécurité et à la qualité des médicaments et des dispositifs médicaux. Ce système garantit l'exécution d'un travail efficace aboutissant à la fourniture permanente de produits qui répondent aux exigences établies.

Le système qualité comprend au moins un manuel qualité, des procédures de base, des instructions de travail et un registre de non-conformité. D'autres documents peuvent être ajoutés.

Le manuel de qualité décrit le système qualité de façon générale. Il comprend la mission, la vision, le champ d'application, l'organigramme, le plan complet de la pharmacie hospitalière avec les compétences et les responsabilités de chacun, une description de la structure du système de gestion de documents et une vue d'ensemble des interactions entre les différents processus.

Des procédures de base décrivent de manière générale les processus importants dans le système qualité et la gestion des médicaments et des dispositifs médicaux. Les procédures suivantes sont au moins mises en place : une procédure relative à la gestion des procédures, des instructions de travail, une procédure de traitement et de suivi des non-conformités, des plaintes et des incidents, une procédure de retrait et de traçabilité et une procédure d'auto-évaluation et d'évaluation du système qualité.

Les procédures et les instructions de travail décrivent d'une manière logique et cohérente les actes à exécuter, les mesures à prendre, les moyens techniques et la documentation à utiliser afin de réaliser de façon reproductive un acte ou une série d'actes (un processus). Toutes les procédures seront périodiquement évaluées et approuvées.

Si nécessaire, des analyses de risques soutiennent les processus afin de garantir la sécurité et la relevance de ceux-ci.

Le pharmacien hospitalier titulaire ou le pharmacien désigné par lui est responsable du système qualité. En cas de délégation des tâches (ex. : nettoyage, transport, entretien) au sein de l'établissement de soins, des « Service Level Agreements » sont établies et approuvées par les services concernés et par tous les intervenants.

Tous les membres de personnel de la pharmacie hospitalière sont familiarisés avec le système de qualité. Ils sont formés et peuvent consulter facilement les documents qui leur sont pertinents. Les données rassemblées sont accessibles au personnel afin de proposer, sur base d'analyses, des améliorations au système ou aux processus.

Le système qualité détermine les besoins de formation de base et continuée du personnel impliqué dans le processus pharmaceutique qui doivent être documentés.

Le système qualité soutient les processus de pharmacovigilance et matériovigilance.

En cas de délégation des préparations et du fractionnement des médicaments et de la stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables, l'uniformité de ces processus et la traçabilité des produits à travers la chaîne complète doivent être assurées par le pharmacien hospitalier titulaire.

Maitrise des non-conformités, des plaintes et des incidents

En cas d'une notification de non-conformité liés à la qualité des médicaments et/ou des dispositifs médicaux, d'une plainte ou d'un incident relatif à ceux-ci, le pharmacien hospitalier les examine consciencieusement. Il prend immédiatement des mesures pour éviter des conséquences pour le patient et formule des actions d'amélioration. Ces mesures et ces actions sont documentées dans le registre de non-conformité.

La procédure pour le traitement des non-conformités, des plaintes et des incidents décrit au-moins le système de rapportage, la méthode et les modalités de notification aux différents parties et/ou comités.

Les mesures préventives et correctives sont prises pour garder le niveau d'assurance de qualité. Les mesures prises sont suivies afin de vérifier si les objectifs prévus sont atteints.

Une analyse des notifications s'effectue au moins annuellement afin d'analyser des tendances et des risques visant à formuler des actions d'amélioration.

En cas de plaintes et non-conformités relatives aux dispositifs médicaux réutilisables stérilisés dans le service de stérilisation centrale, aussi en cas de délégation, celles-ci suivent le circuit précité.

L'auto-évaluation

L'auto-évaluation est un élément essentiel de la gestion de la qualité et est effectuée chaque année.

A cet effet le pharmacien hospitalier établit un plan d'audit dans lequel chaque processus décrit dans le système qualité est examiné au moins tous les trois ans.

La procédure de l'auto-évaluation vise à :

- sensibiliser le personnel à la qualité et sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux;
- assurer la mise en œuvre pratique de l'aspect qualité et sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux ;
- conduire aux mesures correctives et préventives nécessaires.

Chaque auto-évaluation aboutit à un rapport sur les expériences et les mesures éventuelles formulées. Un suivi des mesures prévues est mis en place afin de déterminer si l'effet désiré est atteint.

Le plan d'audit, les rapports, les propositions des mesures correctives et préventives et le suivi sont disponibles dans le système qualité.

Les inspecteurs de l'AFMPS peuvent demander à tout moment les documents susmentionnés.

La documentation

Une documentation appropriée, sur support papier ou électronique, constitue un élément essentiel du système qualité et doit être liée à chaque partie des processus pharmaceutiques.

La documentation a pour but d'éviter de délivrer des médicaments et des dispositifs médicaux ne possédant pas la qualité requise et les erreurs de délivrance. Elle assure également une application optimale des soins pharmaceutiques en rapport avec la sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux.

La documentation des actes pharmaceutiques, des contrôles effectués et des indicateurs d'activité et de qualité, permettent d'assurer la traçabilité et d'éviter les erreurs causées par des informations erronées et par une mauvaise communication. Cela peut être fait en utilisant en outre des procédures, des listes à cocher, des manuels, des instructions de travail et des notes.

Pour les préparations et le processus de stérilisation, la documentation permet une reconstitution du processus à l'aide de données relatives aux différentes étapes et aux contrôles effectués afin d'assurer une qualité constante des produits finis.

Les documents, qui peuvent être informatisés, font partie du système qualité et sont archivés de manière à être facilement consultables.

L'accès aux données enregistrées est réservé aux personnes désignées par le pharmacien hospitalier titulaire.

Les documents sont validés, clairement lisibles et ne donnent pas lieu à interprétation ou confusion pour l'utilisateur. Ils sont révisés régulièrement. Un historique des modifications est disponible. Les modifications majeures sont communiquées aux collaborateurs concernés et, si nécessaire, une formation leur est dispensée.

Les documents (électroniques) doivent être adéquatement protégés contre toute modification non autorisée et toute perte de données. L'accessibilité des données stockées (électroniquement) doit être garantie tout au long de leur période de conservation. La documentation est organisée de telle sorte que les données peuvent être retrouvées facilement à la demande des autorités compétentes. Les données sont toujours accessibles et disponibles au personnel concerné. L'archivage des prescriptions électroniques répond aux exigences de l'arrêté royal du 7 juin 2009 réglementant le document électronique remplaçant, dans les hôpitaux, des prescriptions du médecin compétent et du praticien de l'art dentaire compétent, en exécution de l'article 21, alinéa 2, de l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé.

Les documents obsolètes sont conservés mais rendus inaccessibles pour les utilisateurs finaux. Les personnes qui exécutent une tâche ne disposent que de la dernière version approuvée.

B. Dispositions structurelles

L'organisation du travail

Les attributions de chacun sont clairement précisées dans les règles et les procédures qui font partie du système qualité. Un plan de travail clair et équilibré est établi pour tous les collaborateurs.

Une auto-évaluation régulière permet de garantir la pérennité de l'application des principes et des lignes directrices de ce guide.

Le pharmacien hospitalier documente le fonctionnement de la pharmacie hospitalière dans le rapport annuel. L'évolution de chaque partie du processus pharmaceutique est reflétée au moyen des indicateurs d'activité et de qualité pertinents, une vue d'ensemble des réalisations, des objectifs et des projets prévus.

Les règles d'hygiène et la tenue vestimentaire

Dans le système qualité le pharmacien hospitalier détermine les règles d'hygiène et de tenue vestimentaire dans la pharmacie hospitalière et veille au respect de ces règles.

Les règles d'hygiène et les tenues vestimentaires adéquates sont établies en fonction des zones ou locaux et des tâches effectuées. Elles sont un reflet de la connaissance actuelle et tiennent compte des risques possibles. Elles visent à garantir la qualité des médicaments et des dispositifs médicaux, à réduire le risque de contamination microbiologique et de contaminations croisées des produits, et à éviter la contamination de l'environnement par les produits à risque. Les équipements de protection généraux et individuels et les instructions d'utilisation exactes sont disponibles.

Le nombre de personnes dans les différentes zones de la pharmacie est adapté aux tâches et à la classification des locaux.

Le personnel peut boire, manger et fumer uniquement dans les zones réservées à ces usages.

Seul le personnel de la pharmacie a accès aux zones de la pharmacie hospitalière où sont conservés et délivrés les médicaments et les dispositifs médicaux et où sont exécutées les préparations (ex. : la délivrance, des préparations magistrales, la stérilisation).

Des visiteurs éventuels ou le personnel technique et d'entretien n'ont accès aux zones réservées qu'après autorisation du pharmacien hospitalier titulaire. Ces visites sont consignées dans un registre.

Les locaux

Les locaux sont suffisamment spacieux, adaptés et disposés de telle sorte que la qualité des médicaments et des dispositifs médicaux ne soit, à aucun moment, compromise. Les conditions de conservation requises doivent être garanties et conformes à la réglementation en vigueur.

Les zones de réception, de conservation, de préparation et de délivrance sont séparées et sont agencées de manière à assurer un flux efficient des matières et des personnes afin de minimiser le risque de confusion, d'erreurs et de contamination de toute nature. Ces zones ne sont pas accessibles à toute personne extérieure à la pharmacie hospitalière.

Des règles et des procédures en matière de propreté, d'hygiène, de désinfection et de ventilation des locaux sont disponibles dans le système qualité. Des précautions sont prises pour empêcher que les médicaments et les dispositifs médicaux soient endommagés ou contaminés par des facteurs externes.

Une procédure de nettoyage régulier et un plan de nettoyage des locaux sont repris dans le système qualité.

Dans les locaux et zones qui nécessitent des conditions particulières (ex.: conservation, préparation), les conditions de température, d'humidité, de lumière, de qualité de l'air et d'hygiène sont assurées. Ces paramètres sont enregistrés et vérifiées périodiquement de manière à assurer la conservation et la préparation adéquates des produits pharmaceutiques.

Un système préventif de lutte pour la protection contre les nuisibles est établi.

L'accès des animaux à la pharmacie hospitalière est interdit.

Les zones d'archivage sont sous la responsabilité du pharmacien hospitalier titulaire et permettent une conservation adéquate des documents archivés.

Les zones administratives et de repos de la pharmacie sont séparées des zones de réception, stockage, préparation et délivrance.

L'équipement

L'équipement de la pharmacie hospitalière répond aux exigences légales et est adapté aux médicaments et aux dispositifs médicaux conservés, préparés et délivrés ainsi qu'aux soins pharmaceutiques prodigués aux patients afin d'assurer la sécurité et la qualité de ceux-ci.

Tout l'équipement fait l'objet d'une procédure de mise en service, de maintenance, de nettoyage et de contrôle périodique. Pour les appareils, une notice d'utilisation et un journal de bord de maintenance sont disponibles.

Les appareils de mesures, de pesées et de contrôles sont adaptés en fonction de la précision exigée. Ils sont calibrés et validés selon les procédures reprise dans le système qualité et conformément aux dispositions légales applicables. Ils sont revalidés périodiquement.

Les appareils défectueux sont mentionnés comme tel « HORS SERVICE » en attendant leur réparation.

La pharmacie hospitalière dispose d'un équipement informatique suffisant, adapté à ses activités et sécurisé. Le système est facilement utilisable et soutient la gestion de la pharmacie hospitalière et l'exécution et le suivi des soins pharmaceutiques. Une procédure est mise en place décrivant les accès et les autorisations pour la gestion du système.

Le pharmacien hospitalier dispose d'un accès facile aux informations pratiques, scientifiques et actualisés et aux ouvrages de référence.

C. Le processus de distribution

Le processus de distribution des médicaments et des dispositifs médicaux au sein d'un établissement de soins est composé d'une série d'étapes successives impliquant des prestataires de soins différents et des services de soutien logistique. Le pharmacien hospitalier surveille ce processus en collaboration avec le CMP et le CMM afin de minimiser les risques potentiels pour le patient. Les tâches et les responsabilités de tous les intervenants et les contrôles tout au long du processus sont clairement définis et conformes aux dispositions légales.

Le processus de distribution des médicaments et dispositifs médicaux comprend l'ensemble des processus depuis réception jusqu'au à la délivrance ou au transport des médicaments et des dispositifs médicaux dans les unités de soins. La délivrance constitue une partie essentielle de ce processus et concerne l'acte intellectuel et physique fait par le pharmacien hospitalier ou sous sa surveillance directe et effective lors de la mise à disposition des médicaments et dispositifs médicaux prescrits.

La traçabilité et l'identification des produits seront réalisées depuis l'achat jusqu'à la délivrance aux patients comme décrit dans la législation.

Les différentes étapes du processus :

a) L'achat

b) La réception

c) La conservation

d) La validation de la prescription

e) La préparation des médicaments

f) La délivrance

g) Armoires d'urgence

h) Le transport

i) La reconstitution, la mise en solution et le broyage des médicaments

j) L'organisation du circuit de distribution

k) Les retraits

l) Le suivi de l'usage des médicaments

a) L'achat

Seul le pharmacien hospitalier est habilité à acheter les médicaments et les dispositifs médicaux dont il a la responsabilité.

Lors d'évaluation du fournisseur le pharmacien hospitalier vérifie si le fournisseur dispose des autorisations et des notifications requises par la législation.

Le pharmacien hospitalier doit assurer la continuité des soins, y compris la gestion de ruptures de stock. Les changements pertinents dans la disponibilité des produits sont communiqués aux prestataires de soins concernés.

b) La réception

Le pharmacien hospitalier est responsable du contrôle qualitatif et quantitatif lors de la réception des médicaments et des dispositifs médicaux. Le contrôle de la conformité ne peut être effectué que par un personnel qualifié de la pharmacie hospitalière.

Pour les cas d'extrême urgence définis dans une procédure, le pharmacien hospitalier peut déléguer exceptionnellement la réception et le contrôle des dispositifs médicaux à une personne compétente de l'établissement de soins. Ces personnes sont connues par nom et travaillent selon la procédure décrite dans le système qualité.

Une procédure décrit les contrôles à effectuer lors de la réception, leurs limites et les actions à prendre en cas d'anomalie. Les points suivants doivent faire partie de la procédure : la conformité, l'intégrité, la qualité, la sécurité, l'hygiène et la conservation correcte des médicaments et des dispositifs médicaux.

Tout médicament ou dispositif médical reçu fait l'objet d'un enregistrement de données pertinentes (numéro de lot, la date de péremption…) afin d'en garantir la traçabilité.

Des zones clairement identifiées sont prévues pour les retours, les produits non conformes et les produits périmés afin d'éviter toute utilisation accidentelle.

c) La conservation

L'organisation des zones de stockage doit être clairement identifiée afin d'éviter tout risque de confusions, d'erreurs ou de contaminations des médicaments, des matières premières et des dispositifs médicaux.

Une procédure de contrôle périodique de la qualité et de la sécurité des médicaments, des matières premières et des dispositifs médicaux stockés est mise en place.

Des précautions particulières sont prises pour le stockage des médicaments, des matière premières ou d'autres produits à risque (ex. : les cytostatiques, les produits radiopharmaceutiques, les produits instables, les dispositifs médicaux stériles, ...).

Un médicament ou une matière première à risque est chaque médicament ou matière première qui peut être tératogène, mutagène ou carcinogène ou qui peut entraîner un autre risque pour la santé pour les personnes qui, dans le cadre de l'exécution de leur profession, entrent en contact avec celle-ci, y compris chaque médicament ou matière première émettant des rayonnements ionisants

Les stupéfiants sont conservés dans un endroit fermé à clé et soumis à un inventaire permanent.

Le pharmacien hospitalier veille à la conservation sécurisée des gaz médicaux en vrac et en bouteilles de transport.

Dans toutes les zones de stockage, les conditions de température, d'humidité, de lumière, sont vérifiées périodiquement pour garantir la conservation adéquate des médicaments, des matières premières et des dispositifs médicaux. Les modalités de ces vérifications et l'enregistrement des données sont décrits dans une procédure qui fixe également les limites et les mesures à prendre en cas d'écart.

Une gestion de stock efficace garantit que les médicaments, les matières premières et les dispositifs médicaux repris dans le formulaire sont disponibles en quantité suffisante pour répondre aux besoins diagnostiques et thérapeutiques de l'établissement de soins.

d) La validation de la prescription

Avant la délivrance, le pharmacien hospitalier valide la prescription après une analyse pharmaceutique. En cas de doute concernant le prescription le pharmacien hospitalier discute avec le prescripteur et donne un conseil pharmaceutique. Cet échange d'informations est documenté dans le dossier pharmaceutique.

e) La préparation des médicaments

1) Les préparations

En ce qui concerne les préparations, il faut se référer aux normes PIC/S.

2) Le fractionnement des médicaments en doses unitaires

En ce qui concerne le fractionnement des médicaments, il faut se référer aux normes PIC/S.

3) La stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables

En ce qui concerne la stérilisation, il faut se référer à l'Annexe 2a de ce guide.

f) La délivrance

La délivrance des médicaments et des dispositifs médicaux implantables s'effectue sur base de prescriptions médicales nominatives et conformes à la réglementation en vigueur. Elles sont validées par le pharmacien hospitalier.

La période pour laquelle le pharmacien hospitalier délivre les médicaments et les dispositifs médicaux est liée à la durée de la thérapie du patient (p.ex. une évolution rapide en hématologie vs. très stable en psychiatrie vs. des patients ambulatoires). Le pharmacien hospitalier doit pouvoir démontrer que la période pour laquelle il délivre ne comporte aucun risque, ni pour les patients, ni pour les médicaments et les dispositifs médicaux concernés. Cette période ne peut excéder sept jours.

Pour les armoires d'urgence, le réapprovisionnement est réalisé sur base de prescriptions nominatives. Le réapprovisionnement est effectué en fonction de l'activité du service de soins concerné et au-minimum une fois par semaine, de préférence avant le week-end.

Lors de la délivrance aux patients, le pharmacien hospitalier donne le conseil pharmaceutique nécessaire au patient ou à son mandataire.

Des mesures spécifiques sont définies et appliquées notamment pour la délivrance des stupéfiants, des substances potentiellement toxiques et des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire.

Le pharmacien hospitalier organise l'achat en la distribution des gaz médicaux. Il assure la conformité, la qualité et la disponibilité des gaz médicaux en vrac ainsi qu'en bouteilles ou conteneurs de transport.

Après des travaux importants sur le réseau de distribution ou dans le cas d'une nouvelle construction, le pharmacien hospitalier libère l'installation après contrôle de la conformité. Il peut déléguer ces tâches à des experts sous sa responsabilité.

g) Armoires d'urgence

La constitution qualitative et quantitative des armoires d'urgence pour les médicaments et les dispositifs médicaux sera déterminée et revue au moins annuellement par le pharmacien hospitalier et le médecin responsable du service de soins et ceci sur base des besoins du service.

La fréquence des réapprovisionnements effectués sur base des prescriptions médicales nominatives sera définie par le pharmacien hospitalier sur bases de critères liés à la sécurité et la qualité du stock et sera effectuée au-moins une fois par semaine, de préférence avant le week-end.

Le stock des dispositifs médicaux stériles à usage fréquent (des seringues, des aiguilles, des compresses, ...) est adapté aux besoins du service. Le réapprovisionnement s'effectue sur demande écrite. Le stockage des produits stériles et non stériles se font de préférence dans des zones séparées.

La zone de stockage doit être conçue de manière à protéger les médicaments et les dispositifs médicaux contre le vol, la détérioration, les contaminations et les influences nuisibles des facteurs externes. Les stocks des unités de soins seront fermés à clé en dehors de la surveillance des prestataires de soins.

Les stocks nominatifs des patients sont conservés de manière à assurer la bonne conservation et la sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux.

Des mesures spécifiques sont définies et appliquées notamment pour la délivrance des stupéfiants, des substances potentiellement toxiques et des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire.

Les stupéfiants sont toujours stockés dans une armoire fermée à clé et soumis à un inventaire permanent.

Les températures ambiantes, des frigos, des congélateurs et l'inventaire des stupéfiants sont documentés et enregistrés dans le système qualité. Toute anomalie ou irrégularité est immédiatement signalée au pharmacien hospitalier titulaire afin de prendre des mesures préventives et/ou correctives.

Le pharmacien hospitalier établit une procédure de gestion des armoires d'urgence. Pour la gestion des armoires d'urgence, le pharmacien hospitalier collabore avec l'infirmier chef et le médecin responsable du service de soins. La procédure décrit au moins : l'évaluation de la constitution du stock, la manière d'approvisionnement, la réception et le rangement des produits, les retours de produits non utilisés, les retraits de lot, la vérification des dates de péremption et le rapportage des non-conformités.

h) Le transport

Les transports des médicaments et des dispositifs médicaux respectent les conditions de conservation, d'hygiène, de conformité et de sécurité (ex. : conditionnement fermé, protection contre le vol, ...). Les exigences et le suivi du transport sont repris dans une procédure validée par le pharmacien hospitalier.

Le responsable du transport des médicaments et des dispositifs médicaux qui travaille sous la responsabilité du pharmacien hospitalier titulaire est nommément connu. Le personnel impliqué dispose des qualifications nécessaires.

Des précautions particulières sont mises en place pour des produits à risque (ex. : les gaz médicaux, les produits radio pharmaceutiques).

Le transport des stupéfiants entre les différents sites d'un même établissement de soins s'effectue sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

La traçabilité du transport est assurée.

i) La reconstitution, la mise en solution et le broyage des médicaments

Le pharmacien hospitalier délivre de préférence les médicaments par voie parentérale déjà prêts pour l'administration.

Dans les cas où une reconstitution du médicament doit être effectuée par le personnel infirmier dans l'unité de soins, celle-ci s'effectue conformément à une procédure validée par le pharmacien hospitalier dans un endroit dédicacé à cet effet et sous des conditions garantissant la qualité des médicaments.

Après reconstitution et mise en solution, les médicaments restent également identifiables et traçables jusqu'à l'administration au patient.

Si le patient présente des problèmes pour l'administration orale des médicaments, ceux-ci sont préparés par le pharmacien hospitalier en respectant leurs propriétés.

Après préparation, les médicaments restent également identifiables et traçables jusqu'à l'administration.

j) L'organisation du circuit de distribution

Par mesure de sécurité, la distribution des médicaments et des dispositifs médicaux est organisée de telle manière que chaque médicament et dispositif médical réutilisable stérile reste identifiable jusqu'à leur utilisation chez un patient.

Chaque administration d'un médicament ou l'utilisation d'un dispositif médical implantable est documentée dans le dossier pharmaceutique et comprend au moins l'identité du prestataire de soins et du patient, le moment de l'administration et le produit administré. Cette documentation soutient les processus de pharmacovigilance et de matériovigilance.

Une procédure décrivant la traçabilité de l'administration des gaz médicaux, est établie.

k) Les retraits

Le patient doit être protégé contre les risques découlant de l'utilisation de produits périmés ou non conformes.

Dès la constatation d'une non-conformité ou d'une péremption, les produits sont retirés des stocks notamment de la pharmacie hospitalière, des unités de soins, des services médico-techniques, des consultations et placés immédiatement en quarantaine ou détruits.

Si ces produits ont été utilisés avant le retrait, la gravité du risque est évaluée. Le médecin responsable doit en être informé afin d'assurer le suivi des patients concernés.

Le retrait des produits peut se faire par le pharmacien hospitalier en cas de présomption de risque pour la santé et/ou de non-conformité. Ces informations peuvent découler des notifications des autorités ou des firmes, de la littérature et de l'analyse des notifications d'incidents au sein de l'établissement de soins. En cas d'un retrait à

l'initiative du pharmacien hospitalier pour des raisons de santé publique, celui-ci en informe l'autorité compétente (AFMPS).

Le pharmacien hospitalier titulaire met en place une procédure de retrait médicaments et des dispositifs médicaux.

Le pharmacien doit prévoir à cet effet une zone de quarantaine correctement identifiée.

Une communication claire vers les prestataires de soins est prévue.

En cas d'un retrait découlant d'une rupture de stock, le pharmacien hospitalier se charge de trouver une alternative pour garantir la continuité des soins.

I) Le suivi de l'usage des médicaments

Pour garantir la sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux, le pharmacien hospitalier se charge du suivi de l'usage des médicaments.

L'attention est portée sur la qualité et la continuité des soins pharmaceutiques, l'optimisation de la thérapie médicamenteuse, l'évitement des erreurs médicamenteuses et des effets indésirables et le suivi de la satisfaction des patients.

D. La traçabilité

Le système de traçabilité permet de retrouver rapidement des produits pharmaceutiques et de connaitre leur circuit dans l'établissement de soins de manière à prendre rapidement les mesures nécessaires en cas de non-conformité ou de plainte et de retirer les produits et/ou identifier les fournisseurs ou les patients concernés.

Chaque achat est enregistré en reprenant au-moins les données suivantes : la date de l'achat, le nom du produit, la quantité reçue, le numéro de lot, la date d'expiration, le nom et l'adresse du fournisseur.

Afin d'assurer au mieux le rapportage dans le cadre de la pharmacovigilance et de la matériovigilance, les données suivantes sont au-moins enregistrées dans le dossier pharmaceutique pour chaque délivrance au patient de médicaments et de dispositif médicaux implantables : l'identité du patient et du/des prestataire(s) de soins, l'identification du produit, le nombre et le numéro de lot ou série.

En cas de délivrance de dispositifs médicaux implantables à un prestataire de soins en l'absence d'identité du patient à priori, les données suivantes sont au minimum enregistrées : l'identité du prestataire de soins, l'identification du produit, le nombre et le numéro de lot ou série.

E. La délégation

La délégation de la préparation et du fractionnement des médicaments ainsi que de la stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables doivent répondre aux dispositions réglementaires en vigueur.

La traçabilité des matières premières et des préparations est garantie de l'achat jusqu'à l'administration.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du XX XX XX,

PAR LE ROI :

Le Ministre de la Santé publique,

Maggie DE BLOCK

BIJLAGE I

ALGEMENE PRINCIPES EN RICHTSNOEREN

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

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

A. Kwaliteitsbeheer

Algemeen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Het kwaliteitssysteem ondersteunt de processen van farmacovigilantie en materiovigilantie.

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

Beheer van de niet-conformiteiten, klachten en incidenten

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

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

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

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

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

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

Zelfevaluatie

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

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

De procedure van zelfevaluatie beoogt:

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

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

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

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

Documentatie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B. Structurele bepalingen

De organisatie van het werk

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

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

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

Regels inzake hygiëne en kledij

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

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

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

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

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

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

Lokalen

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

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

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

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

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

Een preventief controlesysteem voor bescherming tegen ongedierte wordt opgesteld.

De toegang tot de ziekenhuisapotheek is verboden voor dieren.

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

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

Uitrusting

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

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

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

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

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

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

C. Het farmaceutisch proces

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

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

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

De verschillende fases van het proces:

a) De aankoop

b) De ontvangst

c) Centrale opslag

d) Validatie van het medisch voorschrift

e) Bereiding van de medicatie

f) Aflevering

g) Spoedkasten

h) Vervoer

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

j) De organisatie van het distributietraject

k) Intrekkingen

l) Opvolging medicatiegebruik

a) De aankoop

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

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

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

b) De ontvangst

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

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

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

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

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

c) Centrale opslag

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

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

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

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

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

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

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

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

d) Validatie van het medisch voorschrift

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

e) Bereiding van de medicatie

1) Bereidingen.

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

2) Eenheidsverpakkingen

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

3) Sterilisatie van herbruikbare medische hulpmiddelen

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

f) Aflevering

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

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

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

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

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

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

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

g) Spoedkasten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

h) Vervoer

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

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

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

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

De traceerbaarheid van het vervoer wordt gegarandeerd.

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

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

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

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

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

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

j) De organisatie van het distributietraject

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

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

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

k) Intrekkingen

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

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

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

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

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

De apotheker voorziet te dien einde een adequaat geïdentificeerde quarantainezone.

E. Uitbesteding

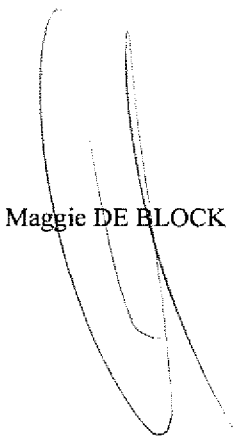
De uitbesteding van de bereiding en fractionering van geneesmiddelen, alsook de sterilisatie van herbruikbare medische hulpmiddelen moeten beantwoorden aan de geldende reglementaire bepalingen.

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

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van XX XX XX,

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,



Maggie DE BLOCK

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

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

I) Opvolging medicatiegebruik

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

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

D. Traceerbaarheid

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

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

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

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

ANNEXE IIa

BONNES PRATIQUES EN MATIÈRE DE STÉRILISATION DE DISPOSITIFS MÉDICAUX RÉUTILISABLES

ABREVIATIONS UTILISEES

AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AR	Arrêté royal
ATNC	Agent transmissible non conventionnel
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
DIN	Deutsches Institut für Normung
DM	Dispositifs médicaux
DMI	Dispositifs médicaux invasifs
IMS	Independant monitoring system
IQ	Installation qualifié
NAS	Niveau Assurance Stérilité (= SAL en anglais)
OE	Oxyde d'éthylène
OQ	Operational qualifié
PCD	Process Challenge device
PQ	Performance qualifié
SCS	Service central de stérilisation

Chapitre I : Généralités

1. Stérilisation

Le SCS traite uniquement des DM conformément à la législation en vigueur. L'emploi de DM réutilisables implique l'application de procédures d'entretien documentées. Les DM peuvent être subdivisés en trois groupes en fonction de leur usage et du risque de transmission d'agents infectieux : DM non critiques, semi-critiques et critiques. La classification de Spaulding constitue le fil conducteur pour les procédures de traitement à appliquer :

- **DM non-critiques** (en contact avec peau intacte) : nettoyage soigneux, désinfection éventuelle et séchage ;
- **DM semi-critiques** (contact muqueuses ou peau légèrement lésée) : nettoyage soigneux, désinfection, séchage et stérilisation éventuelle ;
- **DM critiques** (contact avec tissu stérile ou cavité stérile) : nettoyage soigneux, désinfection, séchage, puis stérilisation adaptée obligatoire.

Les DM traités au niveau du SCS sont, pour la majorité, des DM critiques. C'est pourquoi ils seront stérilisés après un traitement adéquat de nettoyage et désinfection.

L'ensemble des dispositions de la présente annexe ont pour objectif de garantir la conformité et la qualité du DM réutilisable et son utilisation dans des conditions de sécurité maximales.

Les DM à usage unique (single use) qui disposent du pictogramme ne sont pas concernés par la présente annexe.

Objectifs

Le nettoyage vise en l'élimination de contaminants visibles et invisibles. La désinfection vise en la réduction de la biocharge.

La stérilisation comporte une chaîne de processus conduisant à la stérilité du DM traité, défini par l'absence de micro-organismes viables sur ce DM. Le but de la stérilisation d'un objet est donc la destruction ou l'inactivation irréversible des micro-organismes présents dans ou sur cet objet de manière à ce que la probabilité d'avoir au maximum un micro-organisme survivant par million d'unités traitées soit atteinte (10^{-6}) (Pharmacopée européenne 8.0, point 5.1.1.), ainsi que le maintien de cet état jusqu'à l'utilisation du DM.

Il est indispensable de valider les processus et les appareils, et de garder la maitrise de tous les processus par des contrôles. Des procédures de nettoyage et de désinfection préalables et correctement validées sont indispensables pour obtenir l'assurance d'une stérilisation efficace.

2. Organisation pratique de la stérilisation

2.1. Centralisation des activités de stérilisation

Les activités relatives à la stérilisation dans l'hôpital sont gérés de manière centralisée. Les processus doivent être effectués selon des protocoles reproductibles et validés.

Le pharmacien hospitalier est responsable pour les activités relatives à la stérilisation dans le SCS. L'ensemble des moyens nécessaires et des compétences sont présents dans la pharmacie hospitalière. Il est situé de manière à ce que les processus logistiques soient optimalisés et organisés de façon à séparer clairement les différentes zones (zone matériel contaminé, zone matériel propre, zone de conditionnement, zone matériel stérile).

Cette centralisation garantit une standardisation des procédures et une gestion plus performante, réalisée par et sous la surveillance d'un personnel qualifié et formé en permanence.

2.2. Ressources humaines

Le pharmacien hospitalier, nommément désigné responsable du SCS, garantit la qualité des activités journalières dans le cadre de la stérilisation centrale. Aucune modification opérationnelle ne peut être réalisée sans le consentement préalable du pharmacien hospitalier.

Un infirmier-chef sera désigné responsable du service et sera présent pour veiller au fonctionnement quotidien et à la coordination du SCS. Celui-ci a suivi une formation d'infirmier spécialisé en stérilisation de DM reconnue par les autorités compétentes.

Les auxiliaires en stérilisation doivent être porteurs au minimum d'un diplôme de l'enseignement secondaire professionnel. Tout le personnel ait suivi une formation reconnue par des autorités compétentes spécifiques en techniques de stérilisation. Une formation permanente est indispensable, notamment lors de l'implémentation de processus nouveaux ou modifiés.

Un spécialiste en stérilisation (membre du personnel avec une formation spécifique en stérilisation) sera nécessaire lors de chaque processus de stérilisation et en assurera la surveillance. La libération de DM stériles est soumise à une procédure. En cas de doute, seuls le responsable du service et/ou le pharmacien

hospitalier peuvent prendre une décision quant à leur libération. En cas d'absence de la personne précitée, le DM sera placé en quarantaine ou subira un retraitement.

Le nombre d'effectifs du SCS doit être proportionnel au nombre et à la nature des interventions chirurgicales et autres activités de l'hôpital. La plage horaire d'activité du service est adaptée à la charge de travail, en fonction de l'activité hospitalière et du personnel formé disponible.

Du personnel technique est désigné à l'entretien et aux travaux de réparation des appareils dans le SCS. Celui-ci doit avoir bénéficié d'une formation spécifique sur les appareils du SCS chez les fabricants.

Un responsable de l'informatique et de la traçabilité doit être formé pour l'implémentation et la maintenance des programmes.

Toutes les procédures doivent être approuvées par le Comité d'Hygiène Hospitalière.

3. Flux

Les aménagements, les équipements et l'organisation dans le SCS doivent tenir compte d'un certain nombre de règles afin d'éviter le croisement des différents flux (personnes et DM) :

- l'existence de zones distinctes avec procédures d'accès et séparation du traitement du DM souillé, propre et stérile ;
- Respect du principe de la marche en avant pour le DM (souillé, propre, stérile) ;
- Accès limité aux personnes autorisées ;
- Respect des règles élémentaires d'hygiène (comme hygiène des mains, règles de prévention générales, tenue vestimentaire, etc.) pour le personnel et les visiteurs.

3.1. Locaux

La surface du service permet la séparation des locaux et le principe de la marche en avant (flux) avec les appareillages adéquats et les stocks (consommables) indispensables. La surface requise doit être adaptée aux activités déployées, aux équipements nécessaires et à l'organisation du travail. Une surface minimale de 250 m² est requise.

Sa conception architecturale est telle que l'on distingue trois zones :

- **la zone de lavage et de désinfection** : triage, lavage et désinfection des DM et des systèmes de transport ;
- **la zone de conditionnement** : contrôle, assemblage, conditionnement, stérilisation ;
- **la zone de libération** : contrôle de libération, cooldown (acclimatation), stockage.

Pour le personnel, la zone de lavage et de désinfection d'une part, et la zone de conditionnement et de libération d'autre part, sont deux entités distinctes. L'accès des personnes se fait via un sas spécifique pour la zone de lavage et de désinfection, et pour la zone de conditionnement et de libération.

Maitrise de l'air

Les caractéristiques de la classe ISO 8 au repos dans la zone de conditionnement avec leurs contrôles périodiques exécutés selon les prévisions dans la norme ISO 14644-1 sont remplies, surtout dans le cadre de nouvelles installations voire de rénovation. Pour obtenir la classe ISO 8, il faut un renouvellement adapté

de l'air traité (min 15 vol/ heure). L'air entrant consiste en minimum 20 % d'air frais. Pour garantir la surpression de minimum 15 Pascals (Norme NF S 90-351), il faut prévoir un sas pour le DM entre la zone de lavage et de désinfection d'une part, et la zone de conditionnement d'autre part. Les deux portes ne peuvent être ouvertes en même temps.

Les différentes pressions à l'intérieur du SCS seront réparties comme suit :

- surpression maximale (30 Pa) en zone conditionnement des DM et zone de libération ;
- surpression (15 Pa) en zone conditionnement linge, zone de stockage et dans les sas ;
- pression atmosphérique en zone réception et tri du linge, zone lavage, dans les vestiaires et dans les zones annexes.

Si du linge doit être stérilisé, son conditionnement doit se faire dans un local séparé de celui du conditionnement des DM pour éviter tout apport de particules.

L'air de la zone de lavage et de désinfection ne peut être récupéré que s'il est traité. Dans le cas contraire, il doit être évacué vers l'extérieur. Il doit être renouvelé au minimum de 6 volumes/heure.

3.2.Equipement minimum

La SCS doit bénéficier d'un nombre suffisant d'appareils pour traiter le DM utilisé dans les délais acceptables :

- laveur désinfecteur double porte automatique entre la zone de lavage et désinfection et la zone de conditionnement ;
- stérilisateur double porte automatique entre la zone de conditionnement et la zone libération ;
- équipements annexes (ultrasons, soudeuses, etc.).

La capacité doit être suffisamment grande pour garantir la continuité des processus.

3.3.Hygiène

Les consignes d'hygiène établies par le service d'hygiène hospitalière (comme l'hygiène des mains, les précautions générales, la tenue vestimentaire, accès aux locaux, etc.) doivent être respectées par les collaborateurs du SCS, par le personnel technique, le personnel d'entretien ainsi que par les visiteurs.

La tenue vestimentaire de base du personnel peut être identique dans les différentes zones mais doit toujours être adaptée selon l'activité.

Dans la zone de lavage et de désinfection, il est fait usage, dans le cadre du traitement du DM, de moyens de protection du personnel. Le personnel doit se protéger contre toute contamination ou blessure accidentelle dès lors qu'il manipule un matériel souillé. A cette fin, il dispose des moyens nécessaires : des gants à longues manchettes, des tabliers de protection imperméables, des lunettes de protection (voire des écrans de protection), des chaussures adaptées, etc. A la sortie de ce local, ces protections seront jetées ou désinfectées. En outre, un lavage des mains est obligatoire dans un évier dédicacé à cet usage.

Avant d'accéder aux zones de conditionnement et de libération il est obligatoire de se laver les mains et de se les désinfecter avec une solution hydro-alcoolique. Ceci selon les prescriptions pour l'hygiène des mains validé par le Comité d'Hygiène Hospitalière. Les exigences minimales pour les zones de

conditionnement et de libération sont la tenue de base, le port d'une coiffe, et la mise à disposition de solutions hydro-alcooliques pour réaliser de façon régulière et suffisante la désinfection des mains selon les recommandations du fabricant et le port de gants.

Ces recommandations de désinfection des mains s'appliquent aux manipulations des DM de stérilisation (CSS 9344, 2017).

Il est interdit de manger, boire et de fumer dans les locaux réservés au traitement des DM.

3.4. Entretien des locaux

Les locaux sont entretenus journellement selon la procédure validée par le Comité d'Hygiène Hospitalière.

3.5. Exigences des paniers de support des instruments

Ces paniers sont utilisés pour transporter le DM de manière sécurisée et ergonomique depuis leur nettoyage jusqu'à leur utilisation. En fonction du type d'emballage utilisé pour la stérilisation, on utilisera deux modèles :

- **pour emballage en feuilles** : fond plat et paroi grillagés ou perforés ;
- **pour les conteneurs** : paroi et panier à fond plat grillagé surélevé.

Ces paniers ne peuvent en aucun cas entraver les processus de nettoyage et de stérilisation. Le panier de base ou suspendu ne doit pas avoir de côtés ou de pieds en saillie ou pointus.

Matière

La matière doit être de l'acier inoxydable. La matière des paniers ne peut pas être le plastique, car il a une durée de vie limitée étant donné sa sensibilité aux produits de nettoyage et aux températures élevées (dégradation et fragilité du plastique).

Dimensions et poids

La surface des paniers doit avoir une dimension DIN ou ISO ou un de ses dérivés. Pour des raisons ergonomiques, il est recommandé que le panier avec son contenu ne dépasse pas le poids maximal de 8,5 kg.

Agencement

Par panier, il ne peut y avoir qu'une couche d'instruments/implants.

Dans certains cas, il est possible de superposer un ou deux paniers suspendus à condition que ceux-ci puissent être déplacés d'un seul mouvement. La hauteur totale des paniers ne doit pas entraver le fonctionnement mécanique des bras de lavage.

Les DM sont placés dans les paniers de manière à ce qu'ils soient tous accessibles à l'eau et aux produits chimiques et que les zones d'ombre pour aspersion soient évitées. Il ne doit pas être trop rempli.

Fixations

Les DM ne seront fixés que si nécessaire (vue d'ensemble dans le panier, petits, fragiles, tranchants, etc.).

Les fixations des DM doivent être conçues de manière à ne pas entraver le nettoyage et la désinfection des DM. La fixation doit être réalisée de telle sorte que l'interface entre le DM d'une part, et le matériel de fixation d'autre part soit le plus petit possible.

Exemples de fixations possibles :

- points de fixation ;
- fixation radiale ou système comparable ;
- par l'intermédiaire de séparation avec des bandes métalliques.

La fixation au moyen de tapis de silicone ne peut pas entraver les processus de lavage et de désinfection.

Une attention particulière doit être portée pour les DM et DMI en titane en raison de leur corrosion par galvanisation en contact avec du matériel INOX.

4. Maitrise du processus

4.1. Introduction

Dans le paragraphe suivant on entend par :

- client : service qui bénéficie de l'activité du SCS (bloc opératoire, unité de soins, etc.) ;
- processus : toute activité qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie (produit). Les éléments de sortie d'un processus forment souvent les éléments d'entrée du processus suivant.

Etant donné que le contrôle du produit fini n'est pas possible, il est nécessaire de valider les processus de stérilisation avant leur mise en application. Les processus validés doivent être contrôlés en routine et les équipements entretenus de façon adéquate. Une évaluation en continu des processus et une exécution conséquente de ceux-ci sont nécessaires pour assurer la qualité du produit fini.

Une maîtrise efficace de la biocharge est essentielle et ne peut être obtenue que par des méthodes de nettoyage et de désinfection préalablement validées. Cela se fait par une maîtrise de l'environnement (locaux, air ambiant, personnel, etc.) dans lequel s'effectuent non seulement les opérations de préparation des DM, mais aussi la conservation tant des produits finis que des consommables, en particulier les matériaux de conditionnement.

4.2. Validation

La validation consiste en la vérification, l'enregistrement et l'interprétation des résultats de tests effectués qui garantissent que le processus se maintient dans des limites prédéfinies et fournit un produit conforme aux exigences (désinfecté, stérile, etc.).

En résumé, cette validation des appareils du SCS est constituée de : la qualification d'installation (IQ), la qualification opérationnelle (OQ) et la qualification de performance (PQ). Pour chacune de ces étapes, le fabricant doit avoir rédigé un protocole de tests en accord avec les normes existantes. On retrouve généralement les éléments suivants dans ces différentes parties :

- **IQ** : il est bien branché selon les spécifications du fabricant ;
- **OQ** : il fonctionne correctement ;
- **PQ** : le niveau de qualité à atteindre est rencontré.

La PQ soit effectuée par une tierce personne, contrairement à IQ et OQ qui peuvent être réalisées par le fabricant ou l'installateur.

Ces trois qualifications sont réalisées avant la mise en service d'un appareil. Par la suite, des tests de routine sont à effectuer pour garantir un produit de qualité constante. Le choix des tests de routine doit être réalisé parmi les tests utilisés lors de la PQ. La nature et la fréquence de ces tests doivent faire l'objet d'une procédure validée et motivée en accord avec les normes en vigueur. Parmi les tests de routine, on retrouve la requalification annuelle et les tests périodiques.

En outre, l'appareillage doit être entretenu conformément à un plan de maintenance préventive défini par le fabricant.

4.3. Système de management de la qualité

4.3.1. Préambule

Idéalement, le SCS fera l'objet d'une certification EN ISO 13485. Au minimum, il s'inscrira dans la politique et la démarche qualité de l'institution hospitalière. Dans le cadre de ses fonctions, le pharmacien hospitalier est responsable de la mise en place et du maintien d'un système qualité spécifique au SCS. La direction doit nommer un membre de l'encadrement du SCS qui assurera la mise en place de la démarche qualité. Il fera un retour vers la direction concernant le système de management de la qualité et s'assurera que les exigences réglementaires et celles des clients sont prises en compte.

Ci-après est décrit un condensé des différents éléments constituant le système de management de la qualité de la norme EN ISO13485.

4.3.2. Généralités

Un système qualité est composé de l'établissement de processus, de leur documentation, des enregistrements de leurs données, et de leur mise en œuvre de manière à garantir qu'un produit est conçu et fabriqué selon un niveau d'exigence défini. Le système documentaire doit couvrir l'ensemble des éléments liés à la production et doit être maitrisé (approbation, révision, version, etc.).

Tous les éléments abordés ci-après doivent donc être documentés. Tous les enregistrements effectués doivent être conservés (10 ans minimum) pour apporter la preuve de la conformité aux exigences et du fonctionnement efficace du système de management de la qualité.

Le système documentaire donne un aperçu de la structure de toute la documentation employée en définissant le domaine d'application, en référençant les procédures, et en décrivant les liens entre les processus relatifs aux systèmes de management de la qualité.

4.3.3. Responsabilité

La direction s'engage à soutenir le développement du système de management de la qualité au sein de l'institution. Elle établit une politique de la qualité, dégage des ressources défini les objectifs qualités à

atteindre en accord avec la législation en vigueur, nomme des responsables la représentant au sein des services et veille à la bonne communication.

Une revue de direction est organisée annuellement. Elle permet à la direction d'évaluer la démarche qualité en consultant différents éléments issus du système de management de la qualité (rapport d'audit, satisfaction client, déclaration d'évènements indésirables, etc.).

4.3.4. Management des resources

Le SCS doit être doté de ressources humaines et d'infrastructures (locaux, équipement, logistique, consommables, environnement de travail) nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité et satisfaire aux exigences réglementaires et du client. Toujours dans l'objectif d'obtenir un produit conforme, de qualité.

4.3.5. Gestion du processus

Les objectifs qualité et les exigences relatives au produit doivent faire l'objet de processus documentés et d'enregistrements prouvant que le DM y répond.

Une communication efficace est mise en place avec le client et ses exigences relatives au DM sont déterminées.

Par analogie avec la norme EN ISO 13485 qui aborde les étapes de conception et d'achat du DM, la prise en charge des DM au sein du SCS doit faire l'objet de procédures documentées et validées (type de DM, démontage, méthode de lavage, méthode de stérilisation, règlementation, consommables, etc.).

Le processus de production doit être réalisé dans des conditions maîtrisées. Les étapes clés doivent être surveillées et validées à l'aide de dispositifs de mesure. Il peut s'agir de la validation des équipements, des processus, des infrastructures ou de la formation du personnel. Les dispositifs de mesure sont identifiés, documentés et, le cas échéant, étalonnés.

Tous les enregistrements liés à la production doivent être inclus dans la traçabilité. Les informations relatives à l'état du DM, son traitement, sa manutention, son stockage et sa livraison doivent être identifiés dans la traçabilité.

4.3.6. Mesure, analyse et amélioration

Le SCS met en place des mesures de surveillance qui garantissent que le DM reste de qualité constante au cours du temps par des audits internes et des contrôles des processus. La conformité aux exigences relatives aux DM est évaluée selon des procédures décrites. Les DM non conformes doivent être détectés et au besoin écartés.

Les données issues de tous ces contrôles sont documentées et analysées pour pouvoir mettre en place des améliorations des processus par des actions correctives et préventives.

Le SCS veille à la satisfaction des exigences du client par des *feed-back* périodiques de celui-ci.

4.4. Analyse de risques

Les objectifs d'une analyse de risque sont d'identifier non seulement les causes et les effets de l'échec potentiel d'un procédé ou d'un moyen de production, mais également d'identifier les actions pouvant éliminer (ou du moins réduire l'impact et/ou la fréquence) de cet échec potentiel.

Cette analyse de risque consiste donc à imaginer les dysfonctionnements menant à l'échec avant même que ceux-ci ne se produisent. C'est donc essentiellement une méthode prédictive.

Le processus du développement de cette analyse de risque doit être documenté.

Dans le cas de la stérilisation, les besoins basiques sont définis (ex.: eau, électricité, réseau informatique, etc.). Une analyse de chacun de ces besoins sur le fonctionnement global du processus de la stérilisation est ensuite réalisée afin d'identifier les plus grands risques. Des propositions d'amélioration sont apportées et consignées dans les procédures. Dans un second temps, une analyse de risque des processus spécifiques est également réalisée (ex.: risque d'avoir un DM non stérile lors d'une défaillance du laveur non détectée).

Une des méthodes permettant l'évaluation des défaillances potentielles peut être la méthode AMDEC (analyse des **m**odes de **d**éfaillance, de leurs **e**ffets et de leur **c**riticité).

Chapitre II. Nettoyage et désinfection

1. Introduction

Le nettoyage et la désinfection des DM réutilisables sont des étapes importantes préalables au processus de stérilisation. Elles contribuent également à ce que le personnel puisse manipuler le DM en toute sécurité dans les zones consécutives.

Un DM utilisé chez un patient doit toujours être considéré et traité comme potentiellement contaminé. Vu la nature de la contamination potentielle et le degré de souillure parfois élevé, il est nécessaire de limiter autant que possible les manipulations antérieures, surtout manuelles. Le parc des appareils de la zone de lavage et désinfection correctement entretenu, ainsi que des processus validés (EN ISO 15883) assurent un bon résultat au niveau du nettoyage et de la désinfection si le chargement a été effectué de façon conforme.

Le nettoyage en machine est la méthode standard car elle est reproductible, vérifiable et documentée. Le nettoyage et la désinfection manuels sont réservés aux cas exceptionnels.

Toute manipulation ayant trait au nettoyage et à la désinfection de DM utilisés nécessite de prendre les dispositions adéquates pour assurer la protection du personnel.

2. Prise en charge du DM souillé

Le bloc opératoire s'assure que le set d'instruments avec les DM descend complet, rangé, et ne contient pas de débris, de DM à usage unique, d'aiguilles, etc.

Le DM utilisé est transporté à l'état sec, le plus rapidement possible, vers le SCS, via un circuit fermé, ou si ce n'est pas possible dans un système fermé. Les substances corrosives doivent être éliminées le plus rapidement possible.

Le nettoyage et la désinfection s'effectuent dans le SCS.

Les DM ne sont pas conservés dans un liquide désinfectant lors du transport vers le SCS.

3. Méthodes de nettoyage et désinfection

3.1. Pré-traitement

Tout DM qui le nécessite sera ouvert et/ou démonté de manière à garantir un maximum de contact avec les agents détergents et désinfectants.

L'appareil à ultrasons est utilisé pour détacher les souillures des endroits difficilement accessibles aux gicleurs et aux brosses. Les traitements par ultrasons sont également utilisés pour les instruments fragiles sur le plan mécanique (micro- chirurgie, instruments à usage dentaire). Le DM doit être compatible avec le traitement aux ultrasons (conformément aux consignes du fabricant).

Pour un fonctionnement optimal du traitement aux ultrasons, les points suivants sont à prendre en considération :

- Le bain à ultrasons est rempli conformément aux instructions du fabricant.
- L'eau est additionnée d'un agent de nettoyage et/ou de désinfection approprié (conformément au règlement européen 2017/745).
- La concentration, la température et la durée du traitement par ultrasons doivent concorder conformément aux instructions du fabricant.
- Idéalement, le bain est rempli d'eau chaude (40°C et 45°C). La qualité de l'eau (au minimum eau adoucie) est primordiale pour la qualité du traitement et la durée de vie des DM. Des températures supérieures à 50°C peuvent entrainer une incrustation de sang par dénaturation des protéines.
- L'eau du bain à ultrasons doit être remplacée à temps afin d'éviter que son fonctionnement ne soit altéré, c'est-à-dire au minimum 1 fois par jour.

La fréquence des ultrasons varie entre 35 et 80 kHz en fonction du DM à nettoyer et à traiter. A basse fréquence, les cavités sont plus grosses et l'effet est plus puissant. Inversement, une fréquence plus élevée diminue la taille des cavités et donc le risque de dégradation du DM fragile.

La durée du traitement par ultrasons varie entre 3 et 5 minutes selon la puissance des électrodes, le nombre d'électrodes et la fréquence des ondes. Plus la fréquence est élevée, plus la durée sera longue.

Il est recommandé de contrôler le bon fonctionnement de l'appareil au moins 1x par semaine au moyen des PCD disponibles sur le marché.

3.2. Nettoyage en machine et désinfection

Pour un processus de nettoyage et de désinfection standardisé, la préférence sera accordée à un traitement en machine. Lors du traitement des DM, un nettoyage correct est primordial, et ce tant pour la durée de vie des DM que pour un processus de stérilisation efficace. Conformément à la norme internationale (EN ISO 15883) et aux lignes directrices nationales, seuls les processus de nettoyage et de désinfection en machine validés pourront être utilisés. Les exigences générales en ce qui concerne les dispositifs de nettoyage et de désinfection sont décrites dans la partie 1 de la norme EN ISO 15883.

La qualité du processus de lavage et de désinfection est déterminée par les paramètres suivants: effet mécanique du lavage, utilisation de détergents adéquats, temps et température de contact, qualité d'eau.

Pour le processus de nettoyage combiné à une désinfection thermique, les détergents suivants sont utilisés :

- détergent alcalin;
- détergent enzymatique.

Produits optionnels à utiliser à l'issue du nettoyage :

- agent de neutralisation;
- agent siccatif (attention : certains plastiques peuvent être endommagés par ces substances).

Tous doivent être pourvus d'un marquage CE et classifiés comme DM conformément au règlement européen 2017/745.

Pour obtenir un résultat de nettoyage correct, le chargement du laveur-désinfecteur doit être effectué de telle sorte que chaque DM sera soumis à l'ensemble des paramètres du processus de manière maximale. Cela peut se faire au moyen de programmes de lavage conçus à cet effet, de connexions nécessaires ou de chariots d'insertion spécifiques.

Cycle de lavage et désinfection

Un cycle complet de lavage comprend au moins les phases suivantes : prélavage, lavage, rinçage, désinfection et séchage.

La désinfection thermique est réalisée avec de l'eau osmosée (Reversed osmose – RO).

Comme le concept du F_0 est utilisé pour déterminer la valeur stérilisatrice la norme EN 15883 a intégré le concept du A_0 pour la désinfection thermique. « A » est défini comme la durée équivalente en seconde à 80°C pour produire un effet donné de désinfection. Quand la température précisée est de 80°C et la valeur Z de 10°C, le terme « A_0 » est utilisé.

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

Z = 10°C (facteur de destruction thermique)
T = température observée
Δt = intervalle de temps de mesure

Le tableau 1 reprend un certain nombre de températures et les temps correspondants pouvant être utilisés pour obtenir une désinfection thermique fiable.

Tableau 1. Valeurs guides de température et de temps de contact pour la désinfection thermique

Température en C°	**A_0 = 600**		**A_0 = 3.000**	
	Temps en secondes	Temps en minutes	Temps en secondes	Temps en minutes
80	600	10	3.000	50
90	60	1	300	5
93	30	0,50	150	2,5

Pour désinfecter un DM qui sera stérilisé par la suite, une valeur de A_0 d'au moins 600 doit être atteinte. Une valeur de A_0 d'au moins 3.000 doit être atteinte pour pouvoir désinfecter un DM qui ne sera pas stérilisé.

Le cycle de lavage et de désinfection chimique sera réservé au traitement en machine des dispositifs médicaux thermosensibles (ex. Sonde Doppler, urétéroscope souple, etc.).
La séquence des phases du cycle sera identique au cycle de lavage avec désinfection thermique. La phase de désinfection sera réalisée par le mélange d'eau déminéralisée ou osmosée et d'un désinfectant (conformément à la directive européenne) validé pour l'utilisation en machine.
Le niveau de la désinfection dépend du spectre du produit, de la température, de la concentration et du temps de contact. Le rinçage est réalisé avec une eau osmosée.

3.3. Nettoyage manuel et désinfection

Le nettoyage et la désinfection manuels n'étant ni reproductibles, ni vérifiables, ni documentés, ils seront réservés aux cas exceptionnels. Le nettoyage manuel ne peut s'effectuer que sur du DM qui ne peut être nettoyé en machine.

Pour le DM qui ne peut être nettoyé en machine, le fournisseur doit mettre à disposition une procédure de nettoyage et de désinfection validée. Le pharmacien hospitalier responsable décidera sur cette base si le DM peut subir un retraitement au sein du SCS.

Le DM lavé manuellement doit encore subir une désinfection chimique. Il est important que les temps de contact déterminés au préalable et validés soient respectés. Le désinfectant chimique utilisé doit être conforme aux normes européennes (ISO, CEN) et avoir démontré son efficacité vis-à-vis des agents pathogènes potentiellement rencontrés en milieu hospitalier. Le produit utilisé doit être compatible avec le DM selon les recommandations du fabricant.

Après la désinfection chimique, le DM doit être rincé et séché. Le séchage s'effectue de préférence dans une étuve prévue à cet effet. En guise d'alternatives, on peut utiliser l'air comprimé médical (Pharmacopée) ou des chiffons à usage unique.

Tout le matériel de lavage, tels que chiffons, brosses, etc., est de préférence à usage unique; si tel n'est pas le cas, il doit être rincé et désinfecté au moins journellement.

3.4. Validation

Un plan de validation doit être mis en place pour tous les processus automatisés de lavage et de désinfection. Il doit respecter les exigences de la norme EN ISO 15883 avec une IQ, OQ, PQ et des tests de routine. Ces contrôles périodiques obligatoires apportent une garantie de qualité et de conformité (tableau 2).

Tableau 2. Exécution et périodicité des tests dans le cadre de la validation du lavage et de la désinfection.

PLAN DE VALIDATION

A l'installation			
Objet	**Description**	**Frequence**	**Exécutant**
IQ	Détermine que la machine est prête à fonctionner	1	Fabricant
OQ	Détermine que la machine est fonctionnelle	1	Fabricant
PQ	Détermine que la machine atteint ses objectifs de	1	Utilisateur / société externe qualifiée

	fonctionnement		
En routine			
Objet	**Description**	**Frequence**	**Exécutant**
Qualité d'eau	Analyse de l'eau de rinçage final	1 à 4x/an	Utilisateur/ société externe qualifiée
Dosage produits	Dosage de tous les détergents et désinfectants	1 à 4x/an	Utilisateur/ société externe qualifiée
Efficacité nettoyage	Evaluation du résultat du lavage à l'aide de tests de souillure	1 à 4x/an	Utilisateur/ société externe qualifiée
Thermométrie	Evaluation de la désinfection thermique	1 à 4x/an	Utilisateur/ société externe qualifiée
Portes	Ouverture de porte lors d'un cycle impossible	1 à 4x/an	Utilisateur/ société externe qualifiée

La fréquence des tests en routine est déterminée en fonction de la fiabilité de l'installation et de l'analyse de risque.

Lors du contrôle périodique des résultats du lavage, on peut utiliser toutes sortes de moyens tels que les tests swab, un test de souillure ou le contrôle microbiologique. Tous ces moyens indiquent rapidement et de manière simple si la qualité visée est maintenue.

En plus de ce plan de validation, des contrôles permanents des résultats sont indispensables. Un contrôle visuel suivant immédiatement le nettoyage et la désinfection, permet de vérifier que le DM est sec, propre et sans résidus chimiques.

Les paramètres du processus pour chaque cycle de lavage et de désinfection en machine sont enregistrés et contrôlés automatiquement.

Le contrôle quotidien des machines (filtres, hélices) doit pouvoir garantir leur bon fonctionnement ? Ces contrôles font l'objet de procédures écrites.

Chapitre III. Conditionnement

3. 1. Contrôle et entretien des DM

Chaque DM est contrôlé avant son conditionnement. Dans tous les cas, les recommandations du fabricant des DM seront respectées.

1. Les DM doivent être visuellement propres.
Dispositifs possibles : une lampe équipée d'une lentille de grossissement, une caméra grossissante, un microscope, etc. Lorsque des doutes subsistent encore quant à la propreté des DM, ils doivent être à nouveau lavés.

2. Les DM doivent être entretenus.
Les DM comportant des charnières doivent, le cas échéant, être huilés.. Les optiques rigides font l'objet d'un nettoyage des lentilles distales et proximales à l'aide d'un linge doux imbibé d'alcool.

Les produits d'entretien destinés aux DM doivent répondre aux exigences suivantes, ils doivent :

- être biocompatibles conformément à la Pharmacopée Européenne en vigueur ;
- convenir à la stérilisation par la méthode de stérilisation choisie, et être perméables à l'agent stérilisant ;
- être conformes aux consignes du fabricant du DM.

NB. Les DM ne peuvent pas être traités au moyen de produits d'entretien contenant de l'huile de silicone. Cela pourrait rendre plus difficile leur fonctionnement et affecter l'efficacité de la stérilisation à la vapeur.

Les mesures d'entretien sont effectuées avant le contrôle de fonctionnement. Le frottement métal-métal est ainsi évité et, par conséquent, la corrosion de contact. Le bon fonctionnement des DM est ainsi préservé.

3. L'intégrité des DM est vérifiée.

Cela comprend entre autres :

- l'intégrité du gainage des instruments ;
- l'intégrité des charnières ;
- le contrôle de l'absence de corrosion, de griffes, de fissures, etc.

4. La fonctionnalité des DM doit être vérifiée.

Le contrôle comprend notamment :

- la coupe des ciseaux ;
- des facultés de préhension et de tenue des portes-aiguilles, les pinces, clamps, etc. ;
- l'intégrité des lentilles des optiques ;
- le bon fonctionnement du câblage.

Les DM démontables doivent être remontés lors du contrôle de fonctionnement.

2. Remplacement des DM

Tous les instruments réutilisables non conformes (par exemple : absence de marquage CE) ou dont la qualité n'est plus garantie doivent être écartés, remplacés ou réparés. Les nouveaux DM ou ceux qui ont été réparés doivent subir au minimum un cycle complet de lavage et de désinfection.

3. Recomposition des sets

La recomposition des sets tiendra compte de quelques règles :

- les temps opératoires ;
- les exigences des utilisateurs ;
- les DM de même famille sont placés ensemble ;
- les DM lourds sont placés en dessous de ceux plus légers ou plus fragiles ;
- les DM fragiles et tranchants sont protégés ;
- les DM (par exemple, les lumina) doivent être accessibles dans leur entièreté à l'agent stérilisant.

On ne peut mettre dans le même conditionnement que les DM nécessaires à une seule intervention ou un seul soin.

Pour des raisons ergonomiques, il est recommandé que le panier avec son contenu ne dépasse pas le poids maximal de 8,5 kg .

4. Conditionnement

Le DM à stériliser doit être conditionné de manière à garantir la stérilité jusqu'au moment de l'utilisation et à permettre une présentation aseptique.

Le conditionnement fait l'objet d'une validation depuis la réalisation de l'emballage jusqu'à son utilisation.

Le choix des matériaux et le mode de conditionnement dépendent toujours de la méthode de stérilisation à appliquer, de la nature des DM à stériliser, ainsi que des conditions dans lesquelles ils sont transportés, stockés et utilisés.

4.1. Généralités

4.1.1. Normes

Le conditionnement doit satisfaire aux normes EN ISO 868-1 à 8 et 11607- 1 et -2.

La norme ISO 11607 spécifie les exigences pour les matériaux et les systèmes d'emballage, y compris la qualification de la conception du système d'emballage et de l'évaluation de leur conception. La deuxième partie traite de la validation des procédés d'emballage. Le système d'emballage, selon la définition de la norme 11607, est composé d'un système de **barrière stérile** et d'un **emballage de protection.** L'emballage de protection sera adapté aux conditions de stockage et de transport. Le système d'emballage doit permettre la présentation aseptique des DM stériles. L'organisation de normalisation a publié un document d'orientation (ISO TS 16775) permettant de clarifier l'application de la norme ISO 11607.

Les normes 868-1 à 8 décrivent les exigences relatives aux matériaux et systèmes d'emballage.

4.1.2. Application

Le choix du système d'emballage stérile doit faire l'objet d'une validation. Les critères d'évaluation du choix et de l'implémentation doivent être documentés.

Le conditionnement doit être perméable à l'air, à l'agent stérilisant. Le conditionnement doit pouvoir subir le procédé de stérilisation choisi sans modification essentielle des caractéristiques du conditionnement.

Le fabricant du conditionnement doit fournir une date de péremption au-delà de laquelle on ne peut plus utiliser le conditionnement. Par ailleurs, une date de péremption doit être apposée lors de la stérilisation du système d'emballage (correspondant au lot de production). Cette dernière date ne peut pas dépasser la date de péremption du conditionnement.

Le système d'emballage sera muni d'indicateurs de passage permettant à l'utilisateur de vérifier que le matériel a fait l'objet d'un processus de stérilisation. Ces indicateurs de passage ne représentent aucune garantie de stérilité du DM.

Rien ne peut être ajouté sur le côté externe du conditionnement qui pourrait compromettre l'action de l'agent stérilisant et le maintien de l'état stérile (dimension et emplacement correct des étiquettes, ne rien écrire ni coller sur le conditionnement, etc.).

Aucun contaminant (papier, encre, compresse, etc.) ne peut être mis dans le même set que celui des DM. Un indicateur physico-chimique n'est pas un contaminant.

La garantie de l'intégrité du système d'emballage doit être maintenue depuis la stérilisation jusqu'à utilisation du DM. Une revalidation du système de conditionnement et du processus de stérilisation est nécessaire lors d'une modification du conditionnement ou de la méthode de conditionnement en cas d'influence sur la validation initiale.

4.2. Matériaux et méthodes de conditionnement

4.2.1. Généralités

Le système d'emballage est composé d'un système de barrière stérile et d'un emballage de protection qui doivent être distincts. Le système de barrière stérile empêche la pénétration des micro- organismes dans les conditions spécifiées. Il permet l'ouverture aseptique. L'emballage de protection est conçu pour empêcher la dégradation du système de barrière stérile et de son contenu, de son assemblage jusqu'au moment de son utilisation.

Dans le cas où le transport compromet le système d'emballage, un conditionnement de transport supplémentaire est recommandé.

Le système d'emballage est adapté au DM, à la méthode de stérilisation, aux conditions de stockage (dimensionnement des rayonnages, classification ISO du local de stockage, etc.), aux conditions de transport (chariots ouverts, fermés, distances entre la stérilisation et le lieu de stockage, etc.), et à la protection du personnel de manutention. A ce sujet, il sera apporté une attention particulière au poids et à la forme du set stérile.

4.2.2. Emballage à l'aide de feuilles

Les feuilles peuvent être en papier ou en textile non-tissé et répondre aux exigences des barrières microbiologiques. Les feuilles sont pourvues d'un numéro de lot.

Les techniques de pliage

Les méthodes de pliage validées sont reprises dans la recommandation ISO TS 16775.
Les extrémités de la feuille doivent se chevaucher largement.
Cependant, elles ne doivent pas être trop grandes afin d'éviter
un trop grand nombre de replis pouvant retarder la pénétration de l'agent stérilisant, le séchage, et compliquer la présentation aseptique de l'objet. Pour ce faire, on utilise généralement l'emballage en enveloppe, l'emballage en paquet (le chinois ou la méthode parallèle) ou la méthode du rouleau (le pasteur).

L'emballage est fermé au moyen d'une bande autocollante. Une bande pourvue d'un indicateur de passage (conforme EN 867-1 classe A) est obligatoire. La bande est de qualité telle et apposée de telle manière que l'emballage reste fermé tant durant le processus de stérilisation, qu'après celui-ci.

4.2.3. Emballage à l'aide de sachets

Les sachets ou les rouleaux peuvent être fabriqués dans une combinaison de papier-laminé ou de polypropylène-laminé ou d ' autres polymères compatibles avec la méthode de stérilisation. Ils sont pourvus d'un numéro de lot. Il est préférable d'utiliser des sachets laminés. Ces sachets sont également appelés sachets *peel-off* ou pelables. Ils permettent une visibilité et une présentation aseptique du matériel emballé.

Les dimensions des sachets doivent être adaptées aux dimensions et à la forme des DM. Le contenu ne peut dépasser 75 % de la surface poreuse. Lorsqu'on utilise un double emballage, les formats des deux sachets doivent être choisis de manière à ce que le sachet interne puisse bouger librement dans le sachet externe afin de garantir une bonne pénétration de l'agent stérilisant entre les couches, et d'éviter un collage éventuel des couches entre elles. Il ne faut pas plier l'emballage intérieur.

Le sachet est fermé au moyen d'une scelleuse validée. Cette dernière doit être contrôlée quotidiennement au moyen d'un test de scellage approprié (EN 11607). Chaque soudure doit être contrôlée avant de stériliser.

4.2.4. Conteneurs

Les conteneurs doivent être conçus et validés selon les normes en vigueur : Normes EN 868-8, EN ISO 11607-1 et 2, EN 16775.

Les conteneurs doivent être nettoyés, désinfectés et leur intégrité doit être contrôlée après chaque utilisation. Ils doivent faire l'objet d'une maintenance préventive selon les spécifications du fabricant.

Conformément aux exigences générales, le conteneur ne peut être ouvert sans que cela ne se voie. Pour ce faire, on utilisera un système de scellage adapté.

4.2.5. Textile

Les textiles tissés **ne sont pas autorisés** pour la constitution d'un système d'emballage stérile.

5. Etiquetage

Afin d'assurer la traçabilité optimale, l'étiquette doit reprendre les éléments suivants :

- la date de production ;
- le nom de l'institution ;
- le mode de stérilisation ;
- la mention « stérile si le conditionnement n'est pas endommagé » ;
- le numéro de lot ;
- le numéro d'identification unique du set qui permet de retrouver la composition du set ;
- la date de péremption ;
- le nom du client, le nom du set ;
- le lieu de stockage ;
- le code barre, la data matrix, etc.

Chapitre IV. Processus de stérilisation

Le choix du procédé de stérilisation est fonction de la résistance thermique du DM à stériliser. On distingue la stérilisation à haute température et la stérilisation à basse température.

Diverses méthodes de stérilisation sont reconnues :

- la stérilisation par processus physiques de destruction (chaleur ou irradiation) ;
- la stérilisation par processus chimiques (gaz) ;
- la stérilisation par processus de séparation (filtration).

La stérilisation à l'air chaud et à la vapeur-formaldéhyde n'est plus préconise.

Dans la situation actuelle, seuls les procédés de stérilisation mentionnés ci-dessous sont appliqués dans la stérilisation des DM en milieu hospitalier :

- la stérilisation par la vapeur d'eau saturée ;
- la stérilisation par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ;
- la stérilisation oxyde d'éthylène (OE). Cette méthode ne peut être autorisée que si elle est conforme à la réglementation environnementale et à la NBN EN1422, et que l'OE ne peut atteindre un taux susceptible d'entraîner un risque d'explosion. Vu la contrainte et les risques liés à l'utilisation de cette méthode de stérilisation, l'utilisation n'est pas recommandé en milieu hospitalier.

Tout procédé alternatif de stérilisation doit répondre aux exigences de la norme générique ISO 14937 dont les aspects importants sont repris au point 3.

1. Stérilisation par la vapeur d'eau saturée et sous vide fractionné

1.1. Introduction

La stérilisation à la chaleur humide au moyen de vapeur d'eau saturée est recommandée car ce procédure est le plus fiable, le plus facile à valider et à contrôler. Elle représente donc le premier choix pour que le DM résiste au vide, à l'humidité, aux températures et aux pressions élevées.

1.2. Principe

Le DM à stériliser est exposé à l'action de la vapeur d'eau saturée sous pression à une température et durant un temps de contact déterminés. L'éradication des micro-organismes se réalise par condensation de la vapeur saturée. La vapeur sous pression repose sur un équilibre thermodynamique entre la pression et la température, qui doit être maintenu durant les différentes phases du processus de stérilisation et qui n'est atteint que dans des conditions où la vapeur d'eau est en saturation (voir tableau 3).

Tableau 3. Table de Regnault

Pression effective	**Pression absolue**	**Température**	**Pression effective**	**Pression absolue**	**Température**
Bar	Bar	°C	Bar	Bar	°C
1,00	2,013	120,42	2,00	3,013	133,69
1,05	2,063	121,21	2,05	3,063	134,25

1,10	2,113	121,96	2,10	3,113	134,82
1,15	2,163	122,73	2,15	3,163	135,36
1,20	2,213	123,46	2,20	3,213	135,58
1,25	2,263	124,18	2,25	3,263	136,43
1,30	2,313	124,90	2,30	3,313	136,98

NB : 1 bar équivaut à 105 Pascal, soit 100 kPa.
Pression absolue = Patm + Peffective

1.3.Processus

1.3.1. Système d'emballage

Le système d'emballage doit être perméable à l'air et à la vapeur (Norme EN ISO 11607).

1.3.2. Chargement du stérilisateur

Le chargement est une phase essentielle du cycle de stérilisation. L'agent stérilisant doit pouvoir atteindre toutes les surfaces à stériliser. Les prescriptions remises par le fabricant du stérilisateur doivent être respectées lors du chargement. La procédure de chargement doit être intégrée dans la validation du cycle de stérilisation.

Pour éviter une mauvaise pénétration de la vapeur d'eau dans la charge, un transfert de calories insuffisant ou une condensation d'eau peu contrôlable sur le DM, la limite de 8,5 kg ne peut pas être dépassé.

En raison du risque de condensation plus importante dans la charge, les DM lourds et les produits stratifiés ou en plastique doivent être placé en bas.

Tout contact avec les parois de la chambre est à éviter. Un espace suffisant doit être maintenu entre les systèmes d'emballage (ne pas empiler).

Les paquets de textile sont stérilisés selon un cycle de stérilisation spécifique et validé. En effet, la phase de séchage du textile est plus longue que pour un cycle standard et comprend plus de variations de pression.

1.3.3. Phases du cycle

(a) Pré-conditionnement : évacuation de l'air et préchauffage.

L'évacuation de l'air est une condition essentielle à la réussite du cycle de stérilisation. Si l'air n'a pas été complètement éliminé, l'équilibre thermodynamique température/pression de vapeur saturée est perturbé et la stérilité ne peut plus être garantie. C'est pourquoi l'air doit avoir été évacué le plus complètement possible de la chambre du stérilisateur par des vides successifs (vide fractionné) suivis, à chaque fois, d'injections de vapeur saturée. Au moins un niveau de vide doit atteindre 70 mBar.

Ce pré-conditionnement permet de réchauffer les DM et d'atteindre les valeurs guides prédéfinies en matière de température et de pression dans la chambre.

(b) Plateau de stérilisation

Selon la norme EN285, une fois cet équilibre atteint, débute la phase de stérilisation proprement dite

durant laquelle les valeurs guides minimales du plateau de stérilisation sont fixées respectivement :

- À 15 minutes à une température de 121°C, ce qui correspond à une pression absolue en vapeur saturée de 2.063 mbar ;
- À 3 minutes à une température de 134°C, ce qui correspond à une pression absolue de vapeur saturée de 3.063 mbar

(c) Séchage

A la fin du plateau de stérilisation, l'humidité résiduelle présente sur le DM doit être éliminée sous l'effet combiné du vide, de la chaleur résiduelle et de la prise d'air (air filtré stérile).

1.3.4. Déchargement et libération de la charge

La libération paramétrique est la déclaration de conformité de la stérilisation de produits établie sur la base de l'évaluation de paramètres physiques (temps, pression, température). La libération paramétrique des charges n'est permise que si le stérilisateur est validé.

A la libération paramétrique doit s'ajouter la vérification des contrôles permanents (voir point contrôle 1.5.2).

Si tous les contrôles sont corrects, la charge peut être libérée. Si un seul des paramètres est incorrect, la charge doit être reconditionnée et restérilisée.

Le déchargement est suivi d'une période d'acclimatation ("*cooldown*"). Les DM ne sont distribués que lorsqu'ils ont atteint la température ambiante.

1.4. Incidents

Les causes de non-conformité lors du cycle de stérilisation sont

- la présence d'air et de gaz non condensés dans la charge, due à une élimination insuffisante de l'air ou à une fuite ;
- une mauvaise qualité de la vapeur ;
  - o une vapeur sursaturée (« humide ») (pression > température);
  - o une vapeur surchauffée (« sèche ») (pression < température); o une vapeur encrassée (particules) ;
- une température non conforme durant le plateau.

1.5. Contrôles

1.5.1. Contrôle journalier

L'efficacité de la pompe à vide et de la pénétration de la vapeur saturée au sein de la charge stérilisée doit être contrôlée de façon journalière par un test de Bowie & Dick (cycle de 3,5 minutes à une température comprise entre 134°C et 137°C). Ce test est effectué au démarrage de la production dans un stérilisateur vide et préchauffé ainsi qu'après toute intervention technique.

Pour réaliser ce test, on utilisera :

- Des paquets tests prêts à l'emploi. Ce sont des indicateurs de classe 2. Les paquets d'essai Bowie & Dick doivent également répondre aux spécifications décrites dans les normes EN 285, EN 17665 (554), EN 11140-3 et EN 867 4.

• D'autres alternatives existent (par exemple un test électronique). Il est conseillé que ces tests soient utilisés pour autant que pour autant qu'il y ait, de la part du fabricant, une preuve de performance avec les méthodes décrites dans la norme EN 11140-4.

Lorsque le test de Bowie & Dick est non conforme, un diagnostic est réalisé pour déterminer la cause de défaillance. Avant de redémarrer la production, le Bowie & Dick doit être conforme.

1.5.2.Contrôle permanent

Le contrôle permanent s'effectue avant de libérer la charge. On contrôle :

- les paramètres du cycle (température, pression et temps) ;
- le virage des indicateurs physico-chimiques de stérilisation ;
- la siccité de la charge ;
- l'intégrité des conditionnements.

Si l'un de ces contrôles n'est pas conforme, les produits sont considérés comme non stériles.

1.5.2.1. Contrôle des paramètres du cycle

Chaque stérilisateur est équipé d'un dispositif d'enregistrement de la température et de la pression en fonction du temps, permettant de contrôler les paramètres du cycle. Sur le graphique, il faut contrôler le niveau et le nombre de vides, le plateau de stérilisation (température, pression temps), la phase de séchage. L'allure du graphique doit être identique à celui réalisé lors de la validation.

Le contrôle de la qualité stérilisatrice de la vapeur saturée repose sur la relation «pression- température» du tableau de Regnault (voir Tableau 3). Au plateau de stérilisation, la vapeur doit présenter une température qui correspond à sa pression de vapeur théorique.

Les conditions de stérilisation spécifiées doivent être fondées sur un rapport temps/température reconnu.

1.5.2.2. Contrôle au moyen d'indicateurs physico-chimiques

Les indicateurs de classe 1 sont utilisés pour ce type de contrôle. Il s'agit d'indicateurs de passage qui sont des encres thermo- sensibles présentées sur des rubans adhésifs ou sur des sachets d'emballage. Ces indicateurs réagissent uniquement et approximativement à la température. Ils ne donnent pas d'indication de temps. Leur changement de couleur permet uniquement d'identifier que le DM a subi un cycle de stérilisation, mais ne garantit pas l'efficacité du processus, et ne prouve en aucun cas la destruction de tous les microorganismes présents.

1.5.2.3. Contrôle de siccité

Le contrôle de la siccité se fait visuellement. Toute charge humide est déclarée non conforme.

1.5.2.4. Contrôle de l'intégrité du conditionnement

L'intégrité de l'emballage est la seule garantie de la conservation de l'état stérile. Un emballage détérioré est déclaré non-conforme.

1.5.3. Contrôle hebdomadaire

Le contrôle hebdomadaire consiste en un contrôle physique d'étanchéité au vide (test de fuite). Ce test permet de voir, une fois le vide effectué (qui doit être inférieur ou égal à 70 mbars), si celui-cise maintient à la même valeur de pression.

Une augmentation maximum de 13 mbars / 10 minutes est autorisée. Ce test vérifie l'absence de fuite au joint de porte, l'étanchéité de la chambre, etc. (Norme EN 285).

NB : Contrôle au moyen d'indicateurs biologiques
Selon les connaissances et pratiques actuelles, il n'est plus indiqué de réaliser les tests microbiologiques. En effet, le F0 d'un test biologique est basé sur 15 min à 121°C alors que le F0 des cycles utilisés est de 60 pour un cycle de 3 min à 134°C, et de 360 pour un cycle de 18 min à 134°C.

1.5.4. Validation

(a)Cadre de référence

Les stérilisateurs à vapeur d'eau saturée doivent porter le marquage CE accompagné du numéro de l'organisme notifié. Les normes suivantes sont d'application :

- La norme EN 285 (revue en 2016) détermine les exigences et les essais relatifs aux grands stérilisateurs à vapeur.
- La norme EN 13060 spécifie les exigences applicables aux stérilisateurs à vapeur d'eau ayant une chambre de stérilisation d'une capacité inférieure à 60 litres (petits stérilisateurs).
- La norme EN ISO 17665 (2006) spécifie les exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des DM.

Un plan de validation doit être mis en place pour tous les stérilisateurs vapeurs. Il doit respecter les exigences des normes EN ISO 17665 et EN ISO 285 avec une IQ, une OQ, une PQ et des tests de routine. Ces contrôles périodiques obligatoires apporteront une garantie de qualité et de conformité aux bonnes pratiques.

(b) Qualification d'installation (IQ)

La IQ du stérilisateur lors de sa mise en service sert à s'assurer que l'appareil fourni est installé et fonctionne à vide selon les spécifications du constructeur et du cahier des charges de l'appareil. Cette étape est réalisée par le technicien du fournisseur.

Les spécifications du cahier des charges concernent l'équipement utilisé et les limites de son utilisation, la procédure d'utilisation, les programmes préétablis, la calibration des instruments, l'entretien, etc. Tous les instruments de mesure, d'indication et d'enregistrement des paramètres sont calibrés de façon à assurer leur précision et leur reproductibilité. Les spécifications incluent également l'espace et l'environnement nécessaires à l'hébergement du stérilisateur. Ces conditions doivent assurer que la stérilisation est performante, reproductible et uniforme en tous points de la chambre de stérilisation.

(c) Qualification opérationnelle (OQ)

La OQ se fait après l'installation de l'appareil par le technicien du fournisseur. Elle a pour but de

vérifier que le stérilisateur utilisé conformément aux spécifications fournit la stérilisation attendue du DM.

Le cahier des charges relatif à la validation des stérilisateurs doit décrire avec précision les tests demandés :

1. le profil des températures lors d'un cycle à vide ;
2. le cycle de Bowie & Dick ;
3. le test de fuite ;
4. la qualification d'un type de charge ; le test de validation doit se faire dans les conditions d'utilisation normale prévisionnelle de l'appareil ;
5. le contrôle de chaque type de cycle de stérilisation (positionnement des sondes, suivi des paramètres, choix et positionnement des indicateurs physico-chimiques ou bactériologiques, etc.) ;
6. le contrôle de la siccité. La siccité final de la charge est défini par la Norme EN 285 : « l'augmentation d'humidité relative est mesurée par pesée de la charge avant et après stérilisation et ramenée au poids de la charge avant stérilisation ». Pour une charge métallique, l'augmentation de poids doit être inférieure à 0,2 %;. Pour une charge de linge, elle doit être inférieure à 1,1 %.

La reproductibilité est assurée par la triple répétition des cycles contrôlés.

(d) Qualification de performance (PQ)

Le but de la qualification des performances est de démontrer que le procédé de stérilisation est capable d'atteindre un niveau prédéterminé d'assurance de la stérilité (SAL) pour la charge concernée, et ce de manière répétée (ISO 17665). La PQ doit démontrer que la charge à stériliser en routine a été effectivement exposée aux conditions de stérilisation spécifiées lors de la OQ.

L'efficacité de la stérilisation au moyen de la vapeur d'eau saturée dépend du facteur de charge qui influence la température et le temps de contact. Il est nécessaire de vérifier et valider la stérilisation par la vapeur d'eau saturée d'une charge représentative des charges qui seront stérilisées en routine.

Le profil de température dans la chambre peut se faire grâce à des sondes de température distribuées dans toute la chambre et dans la charge. La pénétration de la vapeur doit être vérifiée par la mesure des températures dans des charges ou « paquets » de référence placés dans les endroits les plus froids de la chambre tels que déterminés par le fabricant et par les étapes précédentes de la validation.

La PQ doit comprendre au moins trois cycles consécutifs démontrant à chaque fois que la procédure répond aux spécifications de stérilisation de la charge.

La documentation des tests initiaux doit être conservée aussi longtemps que le stérilisateur est en utilisation.

Cette validation doit être effectuée par une personne tierce qualifiée (autre que le fournisseur/fabricant).

(e) Contrôle de routine

Un plan d'entretien de la machine doit être prévu pour maintenir son bon état de fonctionnement. Des tests effectués de manière périodique par l'utilisateur permettent de garantir que les conditions mesurées lors de la validation sont préservées.

Le tableau 4 reprend les tests minimaux à effectuer, qui doit/ peut les effectuer et leur périodicité. Ces test sont décrits conformément aux normes EN 17665 et EN 285.

Tableau 4. Exécution et périodicité des tests dans le cadre de la validation de la stérilisation à la vapeur d'eau saturée

PLAN DE VALIDATION

A L'INSTALLATION			
Objet	**Description**	**Fréquence**	**Exécutant**
IQ	Détermine que la machine est prête à fonctionner	1	Fabricant
OQ	Détermine que la machine fournit la stérilisation attendue	1	Fabricant
PQ	Détermine que la charge est correctement exposée au processus de stérilisation	1	Utilisateur/société externe qualifiés
EN ROUTINE			
Objet	**Description**	**Fréquence**	**Exécutant**
Qualité de vapeur d'eau	Analyse de l'eau d'alimentation selon exigences des normes	1x/an	Société externe qualifiée
Essai de Bowie & Dick	Evaluation de l'extraction efficace de l'air et de la bonne pénétration de la vapeur	Tous les jours	Utilisateur
Essai de fuite d'air	Evaluation de l'étanchéité de la cuve du stérilisateur	1x/semaine	Utilisateur
Essai thermo-métrique	Evaluation de la stérilisation sur une charge de routine	1x/an	Utilisateur/société externe qualifiés

2. Stérilisation au peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

2.1. Introduction

Dans les hôpitaux, ce procédé de stérilisation est une des alternatives actuelles de stérilisation à basse température. Il n'existe pas de norme spécifique pour ce procédé mais une norme générique ISO 14937, qui définit les exigences générales pour mettre au point, caractériser, valider et vérifier en routine un processus de stérilisation de DM. Toutes les données décrites par la norme et issues du développement d'un tel processus doivent être documentées et mises à disposition de l'utilisateur par le fabricant du stérilisateur.

La stérilisation au H_2O_2 (cycle basse température) est indiquée dans les hôpitaux pour la stérilisation de DM sensibles à la chaleur. Cette méthode présente cependant des limitations : nature des matériaux du DM, le fait que les DM doivent être secs, contraintes pour les DM dotés d'une lumière, absence de cellulose.

Le fabricant du DM, en collaboration avec le fabricant du stérilisateur, fournissent à l'utilisateur la garantie qu'un DM peut être stérilisé dans les conditions définies par eux (ISO 16664). Les lignes directrices des fabricants doivent être scrupuleusement suivies.

2.2.Principe

Après mise sous vide et pré-conditionnement (montée en température et séchage), le DM est soumis à des injections de H_2O_2 elles-mêmes suivies de phases de diffusion. La stérilisation résulte de l'exposition au H_2O_2 qui, par oxydation, détruit les membranes/parois des virus et bactéries, et dégrade progressivement les protéines.

L'action létale du H_2O_2 doit être prouvée sur plage représentative de micro-organismes avec démonstration de la cinétique d'inactivation de ceux-ci. Sur base des résultats obtenus lors de ces tests, le fabricant propose un micro-organisme de référence pour les tests biologiques. En fin de procédé, il ne doit pas y avoir de résidu de H_2O_2 et l'évacuation de ce dernier ne doit pas représenter un danger pour l'utilisateur et l'environnement.

Le fabricant fournit à l'utilisateur les documents décrivant les paramètres influençant le procédé. L'utilisateur s'assure, à chaque cycle, que les valeurs des paramètres restent dans des limites garantissant l'efficacité du procédé. Parmi ces paramètres, on peut retrouver : la pression, la température, le temps de contact avec le H_2O_2, la concentration du H_2O_2, le volume de la chambre, la surface à stériliser, le poids maximum de la charge, le type de matériaux, etc.

L'efficacité du procédé doit être démontrée en utilisant des conditions de létalité moindre que celles du procédé utilisé en routine (1/2 cycle par exemple).

2.3. Processus

2.1.1. Système d'emballage

Le DM doit être conditionné dans un système d'emballage compatible avec la méthode de stérilisation au H_2O_2. Cette compatibilité doit être validée par le fabricant du stérilisateur.

2.1.2. Chargement du stérilisateur

Le chargement est une phase essentielle du processus de stérilisation. L'agent stérilisant doit pouvoir atteindre toutes les surfaces à stériliser. Les prescriptions remises par le fabricant du stérilisateur doivent être respectées lors du chargement.

2.1.3. Phases du cycle

Schématiquement, un cycle de stérilisation par H_2O_2 peut-être représenté comme suit :

1. un premier vide réalisé pour retirer l'air de la charge ;
2. une injection de H2O2 qui est vaporisé puis qui diffuse au sein de la charge ;
3. une remise à pression par injection d'air filtré dans la chambre ;
4. un vide poussé pour retirer tout produit résiduel suivi d'une phase plateau ;
5. enfin une remise à pression atmosphérique.

Les phases 1-2-3 représentent la partie « stérilisation » du cycle en tant que telle. Certains processus la répètent une à plusieurs fois pour garantir l'état de stérilité, en opposition avec le cycle de validation pour lequel une seule phase unique de stérilisation est utilisée.

2.1.4. Déchargement et libération de la charge

Des indicateurs biologiques et/ou chimiques peuvent être utilisés pour libérer la charge. Le cas échéant, le fabricant du stérilisateur définit comment interpréter les résultats obtenus.

Une libération paramétrique peut être également réalisée pour libérer la charge. Une libération paramétrique est une « *Déclaration qu'un produit est stérile, sur la base d'enregistrements démontrant que les paramètres du procédé ont été respectés dans les tolérances spécifiées* ». « *Elle ne peut être réalisée que si tous les paramètres du procédé sont spécifiés, contrôlés et directement surveillés. Des enregistrements des paramètres du procédé doivent être conservés.* » Un IMS (*independent monitoring system*) permet de rencontrer les exigences de la norme. Le mode opératoire pour libérer la charge doit être défini par le fabricant du stérilisateur. Les paramètres critiques influençant le procédé doivent être spécifiés, contrôlés et directement surveillés. Chaque rapport doit être enregistré et conservé. A la libération paramétrique doit s'ajouter la vérification des contrôles permanents (voir point contrôle 2.5.1).

2.4.Incidents

Plusieurs paramètres peuvent influer sur le résultat. Parmi les incidents possibles, on retrouve :

- humidité résiduelle empêchant le cycle de commencer ou de se terminer ;
- présence d'un matériel absorbant le H_2O_2 ;
- mauvaise diffusion du H_2O_2 ;
- charge trop volumineuse ;
- présence d'un résidu sur la charge en fin de cycle.

2.5.Contrôles

Le fonctionnement du stérilisateur et ses équipements techniques doivent être clairement décrits dans la documentation fournie à l'utilisateur par le fabricant. Un logiciel de surveillance des paramètres influençant le procédé doit être mis à disposition et développé selon un système de management de la qualité. L'appareil doit être conçu pour qu'aucune défaillance ne puisse fausser l'enregistrement des paramètres du procédé et biaiser l'interprétation des résultats. Cela peut se faire par l'utilisation de systèmes indépendants de contrôle et de surveillance ou par un recoupement entre le contrôle et la surveillance qui

identifie toutes les divergences et indique un défaut. Ceci permettra notamment de réaliser une libération paramétrique.

Le maintien de l'efficacité du procédé doit être garanti par des contrôles de routine. Il peut s'agir d'utilisation de manière périodique d'indicateurs biologiques et/ou chimiques, de PCD. L'étalonnage des instruments de mesures des paramètres influençant le procédé doit être effectué de manière régulière.

L'entretien du stérilisateur doit être fait périodiquement en suivant un plan de maintenance déterminé en accord avec le fabricant.

Le procédé de stérilisation peut être contrôlé par :

- **Des indicateurs biologiques**. Ils doivent être conformes à la norme ISO 11138-1. Le micro-organisme défini comme celui de référence par rapport au procédé doit être utilisé pour constituer ces indicateurs.
- **Des indicateurs chimiques**. Ils doivent être conformes à la norme ISO 11140-1
- **Le PCD**. Il doit mimer les propriétés d'une charge de DM qui serait la plus difficile à stériliser de par son impact sur les paramètres influençant le procédé (poids, surface, matériaux, etc.) . Des indicateurs chimiques et/ou biologiques peuvent être placés au sein du PCD pour mesurer l'atteinte de l'état de stérilité.

Le fabricant du stérilisateur détermine l'utilisation des moyens de contrôle.

2.5.1.Contrôle permanent

Le contrôle permanent s'effectue avant de libérer la charge. On contrôle :

- les paramètres du cycle ;
- le virage des indicateurs physico-chimiques de stérilisation ;
- les indicateurs biologiques si une libération paramétrique ne peut pas être faite ;
- l'intégrité des conditionnements.

Si l'un de ces contrôles n'est pas conforme, les DM sont considérés comme non stériles.

2.5.2.Autres contrôles

En fonction de l'appareil et des données du fabricant, d'autres contrôles peuvent être réalisés.

2.5.3.Validation

Comme pour tout stérilisateur, une IQ et une OQ doivent être effectuées. Ensuite, une PQ permettra de démontrer que le stérilisateur est capable de fournir un produit stérile lors de son utilisation en routine. Lors de celle-ci, des indicateurs biologiques, des indicateurs chimiques et des PCD peuvent être employés. Les cycles tests réalisés lors de la PQ sont effectués dans des conditions de létalité moindre que celles du procédé utilisé en routine (1/2 cycle).

Trois cycles de stérilisation consécutifs doivent être réalisés.

La documentation issue de tous les tests initiaux doit être conservée tout le temps d'utilisation du stérilisateur.

Un plan d'entretien de la machine doit être prévu pour maintenir son bon état de fonctionnement.

Des tests effectués de manière périodique par l'utilisateur permettent de garantir que les conditions mesurées lors de la validation sont préservées.

Tableau 5. Proposition d'exécution et de périodicité des tests dans le cadre de la validation de la stérilisation au peroxyde d'hydrogène selon la norme EN ISO14937

PLAN DE VALIDATION			
A L'INSTALLATION			
Objet	**Description**	**Fréquence**	**Exécutant**
IQ	Détermine que la machine est prête à fonctionner	1	Fabricant
OQ	Détermine que la machine fournit la stérilisation attendue	1	Fabricant
PQ	Détermine que la charge est correctement exposée au processus de stérilisation	1	Utilisateur/société externe qualifiés
EN ROUTINE			
Objet	**Description**	**Fréquence**	**Exécutant**
Tests définis	Selon ce que préconise le fabricant	1x/an	Utilisateur/société externe qualifiés

3. Stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Vu la contrainte et les risques liés à l'utilisation de cette méthode de stérilisation, cette méthode de stérilisation n'est pas recommandée en milieu hospitalier. En cas d'utilisation, il convient de se référer à la norme EN ISO 11135.

4. Autres procédés de stérilisation

Pour de nouveaux procédés de stérilisation, à moins qu'une norme spécifique relative à ce procédé ne soit parue, il existe une norme générique ISO 14937, qui définit les exigences générales pour mettre au point, caractériser, valider et vérifier en routine un processus de stérilisation de DM. Toutes les données décrites par la norme et issues du développement d'un tel processus doivent être documentées et mises à disposition de l'utilisateur par le fabricant du stérilisateur. Les exigences définies par cette norme sont les mêmes que celles décrites dans le chapitre stérilisation au H_2O_2.

Le fabricant doit donc fournir à l'utilisateur toutes les informations relatives :

- au système d'emballage compatible avec la méthode ;
- à l'agent stérilisant utilisé ;
- au fonctionnement de l'équipement ;
- au DM qui peut être stérilisé ;
- au détail du procédé mis en application et le cas échéant, aux indicateurs chimiques et biologiques ou

au PCD qui peuvent être utilisés pour le monitoring ;
- à la validation et aux contrôles de routine ;
- à la libération du DM.

L'appareil utilisé doit avoir été préalablement enregistré comme stérilisateur auprès d'une agence nationale ou internationale, et auprès d'un organisme notifié comme DM selon le *Règlement européen 2017/745.*

En cas de changement de méthode stérilisation, il faut s'assurer auprès du fabricant du DM restérilisable de la compatibilité avec la nouvelle méthode

Chapitre V. Conditions de conservation de DM stérile

1. Transport

Le transport du DM stérile de la SCS vers les zones de stockage et d'utilisation doit être effectué par le personnel autorisé et sous sa surveillance.

Les chariots destinés à transporter le DM stérile doivent être différents de ceux utilisés pour le rapatriement du DM souillé, ou doivent faire l'objet d'une décontamination, en machine, entre les deux usages.

Si les chariots de transport quittent une zone à environnement maitrisé, il est nécessaire que ceux-ci soient fermés et sous surveillance. Dans tous les cas, les chariots même fermés doivent être stockés dans un local abrité et surveillé.

2. Locaux et équipements de stockage

2.1.Locaux et magasins de stockage des DM stériles à destination du bloc opératoire

Ces locaux dévolus au stockage des DM stériles, doivent répondre notamment aux conditions suivantes :

- La température de la pièce doit être comprise entre 15°C et 25°C ;
- L'humidité doit être aux alentours des 60 % ;
- Les DM ne peuvent pas être en contact direct avec la lumière solaire (UV) ;Ces locaux sont considérés comme des zones semi-critiques et donc, un gradient de pression est nécessaire. Les caractéristiques de la classe ISO 8 sont remplies ;
- La température, l'hygrométrie et la pression doivent être monitorés ;
- Ces zones doivent être limitées aux personnes autorisées ;
- L'emballage de transport doit être préalablement enlevé dans un local annexe ;
- Le local doit être facile à nettoyer ;
- Il ne comporte aucune évacuation ouverte ou point d'eau et conduites de fluides ;
- Le sol doit être lisse, imperméable et intact ;
- Il est équipé de façon à ce que les DM ne soient pas en contact avec le sol, les murs et les plafonds ;
- Les équipements tels qu'étagères, armoires et moyens de transport doivent être constitués de matériaux faciles à nettoyer. Ils doivent être propres et secs ;
- Le principe du « premier entré - premier sorti » (FIFO) doit pouvoir être aisément appliqué.

Le stockage et la distribution des DM doivent permettre une rotation du matériel selon les bonnes pratiques de distribution, ainsi que la préservation de l'intégrité des emballages.

2.2.Stockage dans les unités de soins, services médico-techniques et services de consultations

Dans les services, les DM stériles sont stockés dans des armoires fermées. Ces armoires se trouvent dans des locaux propres ne comportant pas de risque accru de contamination.

La température de la pièce doit être comprise entre 15°C et 25°C, l'humidité doit être aux alentours des 60 %. Les DM ne peuvent pas être en contact direct avec la lumière solaire (UV).

Le stockage et la distribution des DM doit permettre une rotation du DM selon les bonnes pratiques de distribution et la préservation de l'intégrité des emballages.

3. Conditions de conservation

La durée de conservation des DM stériles est déterminée sur base d'une analyse de risques, et dépend d'un certain nombre de facteurs tels que la nature du matériel, le mode d'emballage, les conditions de stockage, le nombre et l'importance des manipulations, ainsi que la stabilité des matériaux qui les composent.

La norme ISO 11607 décrit les étapes nécessaires à la validation de son système d'emballage dans l'établissement de soins. Le dossier de validation devra comprendre, d'une part tous les éléments relatifs aux matériaux fournis par le fabricant, et d'autres part les tests réalisés par l'utilisateur dans ses conditions de travail. Ce dossier justifiera la durée de conservation du DM à l'état stérile de la manière la plus juste possible.

Chapitre VI. Set en prêt

Compte tenu que des DM sont mis à la disposition des institutions hospitalières par des fournisseurs, et que ces DM sont utilisés par plusieurs hôpitaux, il est important que des procédures organisationnelles et de maintenance soient instaurées, et que chaque utilisateur (hôpital) et intermédiaire (société commerciale) s'engagent à les respecter.

Afin de clarifier les devoirs et droits de chacun, le réseau du Comité de Matériel Médical propose une convention qui répond aux dispositions de l'AR du 18.03.1999 relatif aux DM, et auxquelles les sets en prêt doivent répondre. Plus précisément, cette convention doit reprendre les éléments repris ci-dessous. Certains éléments sont de la responsabilité du fournisseur, d'autres de l'hôpital ou encore des deux.

Le fournisseur s'engage à respecter les directives, réglementations européennes et AR belges relatifs aux DM.

L'hôpital déclarera tout non-respect desdits textes à l'AFMPS par le formulaire de déclaration de matériovigilance.

1. Obligations du fournisseur

- Le fournisseur doit identifier de façon précise le set en prêt (nom et usage).
- Le fournisseur doit identifier les composants du set avec des photos/images up to date.
- Le fournisseur doit fournir au personnel qui prend en charge le set en prêt la notice d'utilisation dans la langue souhaitée, qui précise:
    - Les informations relatives aux procédés appropriés de réutilisation y compris le nettoyage, la désinfection, le conditionnement et la méthode de stérilisation si le DM doit être restérilisé, ainsi

que toute restriction sur le nombre de fois que le DM peut être réutilisé.
    - Les modalités de montage et de démontage détaillées et illustrées par un schéma ou une photo.
    - Le contenu de l'information fournie correspondant à ce qui est spécifié dans la norme EN ISO – 17664
    - dans le manuel d'utilisation, seules les références selon les normes, lignes directrices et processus applicables en Belgique seront mentionnées.
    - Le fournisseur s'engage à s'assurer que l'utilisateur puisse appliquer les méthodes de nettoyage et de stérilisation appropriées.
- Le fournisseur est responsable de la fonctionnalité, de l'intégrité et de l'entretien de chaque DM, et le vérifie également avant l'expédition.
- Le fournisseur est responsable du fait que les sets en prêt soient livrés à l'heure convenue, intacts, complets, visuellement propres et désinfectés.
- Le fournisseur délivre le set en prêt et ses accessoires dans un endroit convenu avec le client.
- La livraison s'effectue dans un emballage de transport spécifié, différencié du système d'emballage, et accompagné de tous les documents nécessaires. Ces emballages de transport doivent être fermés, propres, lavables, avec des poignées ergonomiques confortables. S'ils sont livrés sur une palette, les poignées des conteneurs supérieurs ne peuvent pas dépasser la hauteur de 140 cm (ISO 11228 - 1). Les paniers de support des sets en prêt doivent respecter au minimum les exigences des présentes recommandations. S'il y a des schémas de positionnement du DM sur la plaque de fond du panier, les noms et références du DM ou de mesure de la prothèse d'essai / de l'implant doivent être actualisés.

2. Obligations de l'hôpital

- Le set en prêt réceptionné est considéré comme un DM contaminé. Les précautions standards sont (dès lors) applicables.
- L'hôpital vérifie la conformité du contenu du set en prêt par rapport à la note de livraison.
- Le nettoyage, la désinfection et la stérilisation des sets sont réalisés en SCS et doivent être effectués avant utilisation. Les mêmes exigences que pour le DM de l'hôpital sont applicables pour le set en prêt.
- Le nettoyage et la désinfection des sets en prêt après utilisation auprès du patient doivent être effectués en SCS avant le retour au fournisseur.
- L'hôpital s'assure qu'au retour les sets en prêt soient complets par rapport à la livraison.

3. Obligations des deux parties

- Les sets sont prêtés sous la condition expresse qu'ils n'aient pas été utilisés lors d'autopsies et/ou d'expérimentation animale.
- Le set en prêt doit être livré au moins 12h ouvrables (heures d'ouverture SCS) avant l'utilisation et doit être rendu maximum 24 heures ouvrables après l'intervention, sauf convention contraire.

Chapitre VII. Système de traçabilité

La traçabilité dans un SCS contribue à la bonne gestion du DM et à la protection juridique de l'institution. Par « traçabilité », on entend la mise en œuvre d'un système permettant de suivre le DM à tous les stades de son cycle de vie, ainsi que la mise en place proactive des processus souhaités. Elle constitue une part essentielle d'un système de qualité. Chaque établissement de soins instaure un tel système en se référant à la norme EN 13485. La traçabilité des DM sera informatisée.

Lors du choix d'un programme de traçabilité informatisé, un certain nombre de critères doivent être pris

en compte:

- réponse aux exigences des utilisateurs ;
- convivialité ;
- sécurité ;
- architecture de l'application ;
- gestion des donnée ;
- intégration à des systèmes externes (hardware et software) ;
- nouveaux développements ;
- assistance technique ;
- prix ;
- mise en relation des données de processus du DM utilisé avec le patient.

1. Exigences des utilisateurs

Une application informatique doit répondre aux besoins des utilisateurs et y être adaptée.
Les utilisateurs doivent, en concertation, dresser un cahier des charges de leurs propres exigences sur le système de traçabilité. Chaque exigence reçoit une pondération en fonction de son importance et de sa priorité pour pouvoir comparer efficacement les différents systèmes proposés.

2. Convivialité

Une application informatique doit toujours être évaluée quant à sa convivialité.
La convivialité peut être évaluée à plusieurs niveaux :

1. L'application doit proposer un *lay-out* simple. Ceci signifie que tous les écrans doivent être faciles à lire et que les utilisateurs peuvent s'y retrouver aisément dans les menus, écrans et fonctions « clavier ».
2. L'utilisation des fonctions « clavier » et « souris » doivent être réduites au minimum. Ceci implique l'usage maximal de codes-barres, data matrix, RFID (*Radio Frequency Identification Device*) à l'aide de scanners, *touch screen*, etc.
3. L'application permet le suivi de chaque phase et intervention dans le processus.
4. L'application disposera d'une liaison avec le système de planning du bloc opératoire.

3. Sécurité

Tout utilisateur de l'application doit être défini par un profil adapté dans lequel les droits y sont attribués. Ceci permet un bon enregistrement et rapportage de toutes les actions individuelles.

4. Architecture de l'application

Le système exige un serveur suffisamment puissant et une base de données suffisamment grande pour permettre une performance optimale. Elle doit également comprendre des outils qui permettent d'exporter et d'exploiter les données.

5. Gestion des données

Les données doivent être facilement accessibles pour les différents utilisateurs via :

1. La visualisation et la création de rapports (système de data management) ;
2. La communication sur une interface, pour consultation et partage des informations par les clients et partenaires du SCS (p. Ex. Le système du programme opératoire, le dossier patient informatisé, le programme de gestion de la pharmacie, etc.) ;

3. L'obtention de réponses aux questions spécifiques en matière de gestion.

6. Intégration à des systèmes externes

Il est nécessaire de pouvoir relier toutes les données des processus disponibles des équipements concernés (stérilisateurs, laveurs désinfecteurs, ultrasons, etc.) avec la base de données. Le système doit permettre le tracement du DM jusqu'au niveau du patient.

7. Nouveaux développements

Le système de traçabilité doit permettre des nouveaux développements à la demande de l'utilisateur et/ou des updates à l'initiative du fournisseur.

8. Assistance technique

Lors de la conclusion d'un accord avec un concepteur de logiciel interne ou externe il faut spécifier clairement l'assistance technique et l'entretien qui doivent être apportées par le fournisseur :

- back up automatique ;
- assistance dans la langue de l'utilisateur ;
- assistance en ligne avec les protections nécessaires ;
- formation des utilisateurs ;
- participation aux développements futurs ;
- surveillance de la performance par des updates réguliers.

Chapitre VIII. Agent transmissible NON conventionnel (ATNC)

En cas de suspicion de contamination ATNC, le DM est mis en quarantaine et pré-traité avec un inactivant total jusqu'à déclaration du statut infectieux du patient. En cas de résultat positif, le DM est détruit. En cas de résultat négatif, le DM suivra le processus standard de stérilisation.

Chapitre IX Éclaircissements additionnels

1. Méthode AMDEC

Une des méthodes permettant l'évaluation des défaillances potentielles peut être la méthode AMDEC (**a**nalyse des **m**odes de **d**éfaillance, de leurs **e**ffets et de leur **c**riticité).

Cette méthode passe toujours par une analyse de type **qualitative** :

- Analyse des **causes** de défaillance ;
- Analyse des **modes** de défaillance ;
- Analyse des **effets** de ces défaillances.

Puis par l'évaluation **quantitative** :

- évaluation de la **fréquence d'apparition** de ces défaillances ;
- évaluation de la **gravité** de ces défaillances ;
- évaluation de la **probabilité** que ces défaillances passent inaperçues.

Il est important, dans cette analyse de risques pour la stérilisation, d'y inclure tous les acteurs potentiels

(technique, personnel de SCS, clients et direction).

Un moyen simple pour mesurer la criticité d'un événement, est d'effectuer le calcul suivant :
C = G x F x D

- C : Criticité
- G : Gravité
- F : Fréquence
- D : Détectabilité

Ce taux de criticité calculé permet de choisir les mesures correctives ou préventives à prendre en priorité, et ceci avec une vision collective et le consensus des différentes parties concernées.

2. Calcul de la valeur stérilisatrice F_0 et équivalence des cycles pour la stérilisation à la vapeur d'eau saturée

L'indicateur biologique choisi pour valider la stérilisation à la vapeur d'eau saturée utilise comme souche les spores de *Bacillus stearothermophilus* de souches référencées (ATCC 12980 pe).

Valeurs de cette souche de référence : D120°C = 1,5 min ; Z= 10°C

Nombre de germes au départ : 10^6 Selon les deux lois de la stérilisation :

1. D120°C =1,5 min signifie qu'il faut 1,5 min pour détruire 90 % des germes présents à 120°C.
   Avec une contamination de 10^6 germes, il faudra 6 x 1,5min = 9 min pour obtenir 1 germe.
   Comme le NAS^{15} est de 10^{-6} (NAS signifie la probabilité de trouver 1 germe sur 10^6), il faudra encore 6 x1,5min pour arriver à ce NAS.
   Conclusion : A 120°C, il faudra 18 min pour passer de contamination de 10^6 au NAS.

2. Z = 10°C signifie que si la température augmente de 10°C, le temps nécessaire pour tuer le même nombre de germes est 10 x plus court (loi d'Arrhenius). D130°C = 0,15 min.

Afin de comparer des cycles à températures différentes et d'évaluer leur équivalence, il est nécessaire de ramener les durées à la température de référence : pour cela, on utilise le taux de létalité L.

« L » est la relation entre l'efficacité stérilisatrice d'un traitement à une température donnée par rapport à celle d'un traitement à la température de référence, soit à 120°C (Royaume Uni) ou 250°F (121,1°C Américains).

A 120°C, L= 1 (table anglo-saxonne AS)	A 120°C, L= 0.774
A 121°C, L= 1.25	A 121°C, L= 1 (table USA 250 °F)
A 130°C, L=10	A 131°C, L= 10
A 134°C, L= 25	A 134°C, L= 20

valeur stérilisatrice F_0: C'est le temps en minutes durant lequel on stérilise à la température de 120°C (AS) ou 121°C (USA), avec une valeur de destruction thermique de Z = 10°C, pour obtenir un effet stérilisant.

Remarque: vérifier dans les programmes des stérilisateurs s'ils utilisent la référence anglo-saxonne ou

américaine pour le calcul du F_0.

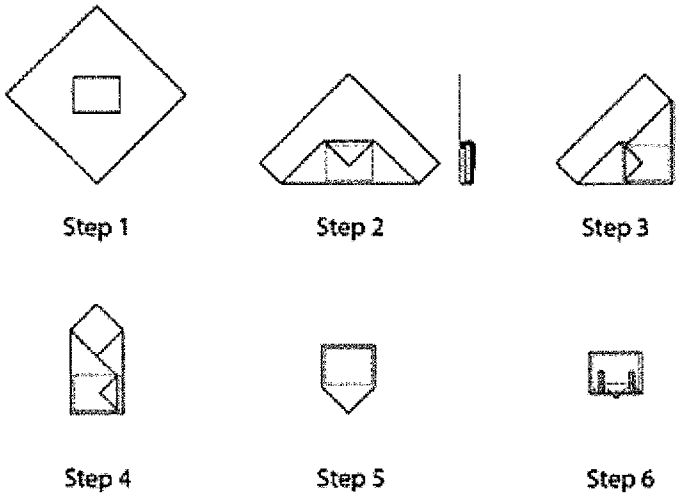
Calcul de la valeur stérilisatrice de quelques cycles par rapport au cycle de référence:

Cycle de référence :
18 min à 120°C équivaut à 15 min à 121°C , càd F0 = 18 min (AS) ou 15 min (USA).
1 min à 120°C équivaut à 1/25= 0,04 min à 134°C ,
1 min à 134°C équivaut à 25 min à 120°C ou 20 min à 21°C ; 3 min à 134°C équivaut à 75 min à 120°C ou 60 min à 21°C ;
18 min à 134°C (cycle prions) équivaut à 450 min à 120°C ou 360 min à 121°C.

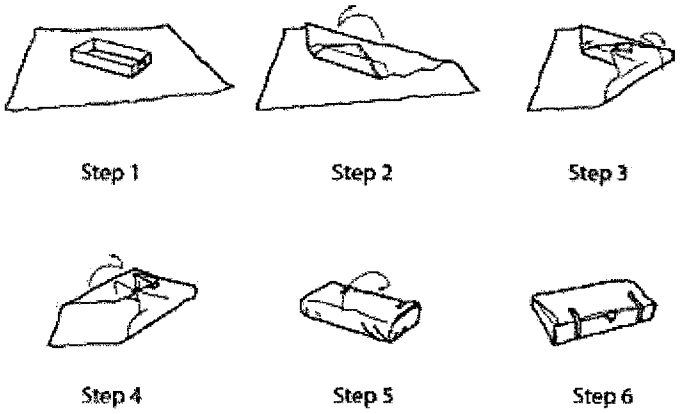
3. Méthodes d'emballage (NPR-CEN-iSO/TS 16775)

A. Envelope method

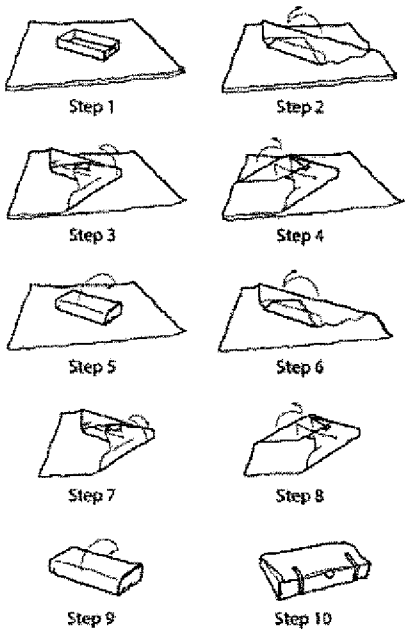
1. ***Envelope method step 1 to step 6***



2. ***Envelope method simultaneous double wrapping***

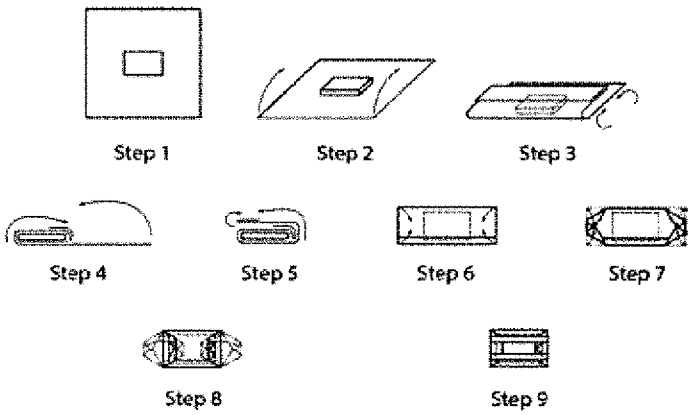


3. *Envelope method sequential double wrapping*

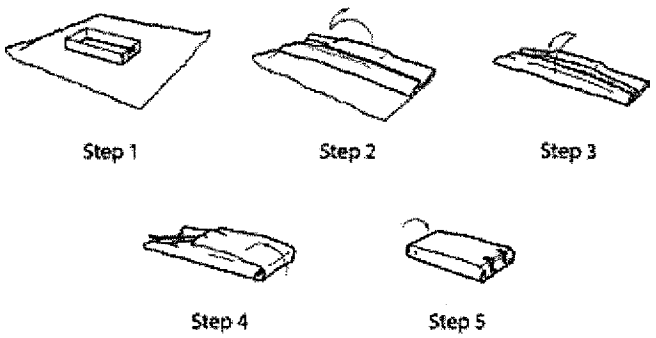


B. Parallel packaging / square fold method wrapping

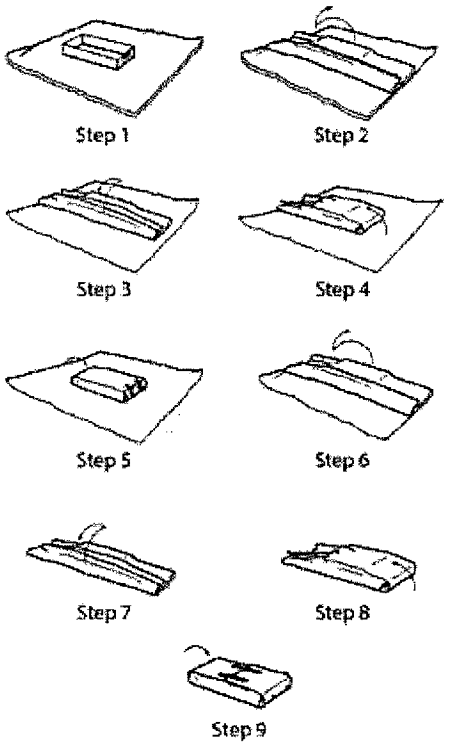
1. *Parallel packaging*



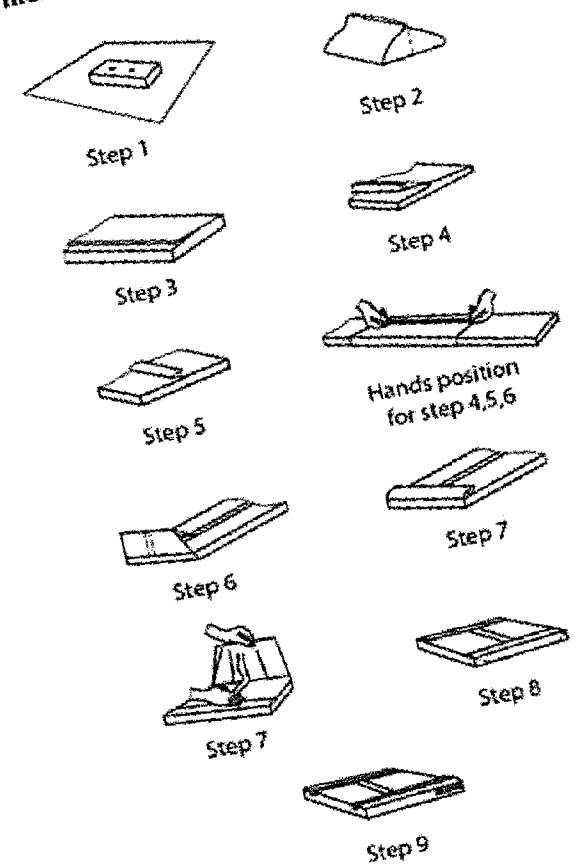
2. ***Square fold method simultaneous double wrapping***



3. ***Square fold method sequential double wrapping***



C. Pasteur or roll method



4. Indicateurs

Les indicateurs chimiques ou les systèmes indicateurs décrits dans la partie trois de la norme ISO 11140 sont destinés à être utilisés dans les applications principales suivantes :

a) Permettre de différentier les unités qui ont subi un traitement de celles qui ne l'ont pas ;
b) Dans des tests et/ou procédés précis, par exemple l'essai Bowie & Dick ;
c) Placement à l'intérieur des unités de charge individuelles afin d'évaluer si le ou les paramètres du procédé ont été atteints, et si le ou les paramètres respectifs ont été atteints à l'endroit où elles avaient été placées.

Les six types d'indicateurs décrits dans le corps principal de cette partie de la norme ISO 11140 sont répartis dans différentes catégories en fonction de leurs exigences de performance. Le tableau 6 offre une description de trois catégories en fonction de leur usage prévu. Les indicateurs chimiques de chacune de ces catégories sont également subdivisés en fonction du procédé de stérilisation pour lequel ils ont été conçus. Ces catégories n'ont aucune signifiance hiérarchique. Si le point fi de l'indicateur chimique a été atteint, cela ne doit pas être interprété comme une indication qu'un niveau de SAL acceptable a été atteint, mais bien comme l'un parmi de nombreux facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation de l'acceptabilité d'un procédé de stérilisation.

Tableau 6. Catégories en fonction de l'usage prévu

Usage prévu		**Classe**	**Catégorie**	**Description (usage prévu)**
Indiquer l'exposition à un procédé dans le but de différencier les unités qui ont subi un traitement de celles qui ne l'ont pas, et/ou indiquer une défaillance importante d'un procédé de stérilisation		1	e1	« Exposition » ou indicateur de procédé Exigences conformément à la classe 1
Indicateurs pour un usage dans des applications spéciales, par exemple essai de type Bowie & Dick		2	s2	Indicateur « spécial » (par ex. Bowie & Dick) Exigences conformément à ISO 11140-3, ISO 11140-4 et ISO 11140-5.
Indicateurs à placer à l'intérieur des unités de charge individuelles et destinés à évaluer la réalisation des variables critiques du procédé à l'endroit où elles ont été placées	Cet indicateur ne réagit qu'à une seule variable critique du procédé	3	i3	Indicateur « interne » Indicateur à variable unique Exigences conformément à la classe 3
	Cet indicateur réagit à plus d'une variable critique du procédé	4	i4	Indicateur « interne » Indicateur à variables multiples Exigences conformément à la classe 4
	Cet indicateur réagit à l'ensemble des variables critiques du procédé	5	i5	Indicateur « interne » Indicateur intégrateur Exigences conformément à la classe 5
	Cet indicateur réagit à l'ensemble des variables critiques du procédé	6	i6	Indicateur « interne » Indicateur d'émulation Exigences conformément à la classe 6

Classe 1 : Indicateurs de procédé

Les indicateurs de procédé sont destinés à être utilisés avec des unités individuelles (par exemple des paquets, contenants) pour indiquer si l'unité a été directement exposée au procédé de stérilisation et pour opérer une distinction entre les unités qui ont subi un traitement et celles qui ne l'ont pas. Ils doivent être conçus pour réagir à l'une ou plusieurs des variables critiques du procédé.

Classe 2 : Indicateurs pour une utilisation dans des tests spécifiques

Les indicateurs de classe 2 sont destinés à une utilisation dans des processus de test précis, tels que définis dans les normes pertinentes pour les stérilisateurs/la stérilisation.

Note : les exigences pour les indicateurs de test spécifiques (indicateurs de classe 2) sont reprises dans d'autres sections de la norme ISO 11140.

Classe 3 : Indicateurs à variable unique

Un indicateur à variable unique doit être conçu pour réagir à l'une des variables critiques, et a pour objectif d'indiquer une exposition à un procédé de stérilisation en fonction d'une valeur de référence établie pour la variable choisie.

Classe 4 : Indicateurs à variables multiples

Un indicateur à variables multiples doit être conçu pour réagir à deux variables critiques ou plus, et a pour objectif d'indiquer une exposition à un cycle de stérilisation en fonction de valeurs de référence établies pour les variables choisies.

Classe 5 : Indicateurs intégrateurs

Les indicateurs intégrateurs doivent être conçus pour réagir à l'ensemble des variables critiques. Les valeurs de référence sont établies de manière à être équivalentes ou supérieures aux exigences de performance définies dans la série de normes ISO 11138 pour les indicateurs biologiques.

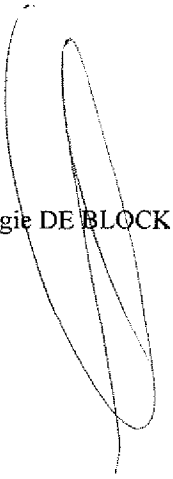
Classe 6 : Indicateurs d'émulation

Les indicateurs d'émulation servent à contrôler les cycles de stérilisation, et doivent être conçus pour réagir à l'ensemble des variables critiques pour des cycles de stérilisation précis. Les valeurs de référence sont établies sur la base des variables critiques du procédé de stérilisation en question (Norme NEN-EN-ISO11140-1).

Vu pour être annexé à Notre arrêté du XX XX XX,

PAR LE ROI :

Le Ministre de la Santé publique,



Maggie DE BLOCK

BIJLAGE IIa
GOEDE GEBRUIKEN VOOR DE STERILISATIE VAN HERBRUIKBARE MEDISCHE HULPMIDDELEN

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

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

Hoofdstuk I : Algemeen

1. Sterilisatie

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

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

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

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

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

Doelstellingen

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

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

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

2. Praktische organisatie van de sterilisatie

2.1. Centralisatie van sterilisatieactiviteiten

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

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

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

2.2. Personeel

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Flow

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

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

3.1. Lokalen

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

Het architectuurontwerp zorgt voor een onderscheid tussen drie zones:
- **de reinigings- en desinfectiezone** : sorteren, reinigen en desinfecteren van MH en transportsystemen;
- **de conditioneringszone** : controleren, samenstellen, verpakken, steriliseren;
- **de vrijgavezone** : controleren van de vrijgave, cooldown, opslag.

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

Luchtbeheersing

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

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

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

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

3.2. Minimale uitrusting

Op de CSA moeten de volgende toestellen in voldoende aantallen aanwezig zijn om de gebruikte MH binnen aanvaardbare termijnen te behandelen:
- automatisch dubbel deur reinigings- en desinfectietoestellen tussen de reinigings- en desinfectiezone en de conditioneringszone;
- automatisch dubbel deur sterilisatoren tussen de conditioneringszone en de vrijgavezone;
- bijkomende uitrusting (ultrasoon toestellen, lasapparaat, enz.).

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

3.3. Hygiëne

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

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

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

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

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

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

3.4. Onderhoud lokalen

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

3.5. Vereisten voor de instrumentennetten

De netten worden gebruikt om de MH veilig en ergonomisch te vervoeren, vanaf de reiniging tot het gebruik. Afhankelijk van het type verpakking voor sterilisatie, worden 2 modellen gebruikt:
- **voor verpakking met vellen**: geperforeerde of fijnmazige vlakbodem en wand;
- **voor de containers**: net met verhoogde geperforeerde vlakbodem en wand.

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

Materiaal

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

Afmetingen en gewicht

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

Belading

Per net mag slechts 1 laag instrumenten / implantaten liggen.

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

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

Fixatie

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

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

Voorbeelden van mogelijke fixaties:
• fixatiepunten;
• radiale fixatie of een vergelijkbaar systeem;
• scheiding met metalen banden.

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

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

4. Procesbeheersing

4.1. Inleiding

In de onderstaande paragraaf gelden volgende definities:
• klant: dienst die geniet van de activiteit van de CSA (operatiekwartier, zorgeenheid, enz.);
• proces: elke activiteit die inkomende elementen omzet tot uitgaande elementen (product). De uitgaande elementen van een proces vormen vaak de inkomende elementen van een volgend proces.

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

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

4.2. Validatie

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

Samengevat bestaat deze validatie van apparatuur in CSA uit: de installatie- kwalificatie (IQ), operationele kwalificatie (OQ) en performantiekwalificatie (PQ). De fabrikant moet voor elke kwalificatie een testprotocol hebben opgesteld overeenkomstig de bestaande normen. Doorgaans worden de volgende elementen teruggevonden voor de verschillende stappen:
- IQ : goed aangesloten volgens de specificaties van de fabrikant;
- OQ : functioneert correct;
- PQ : te behalen kwaliteitsniveau wordt bereikt.

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

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

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

4.3. Kwaliteitsmanagementsysteem

4.3.1. Inleiding

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

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

4.3.2. Algemeen

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

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

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

4.3.3. Verantwoordelijkheid

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

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

4.3.4. Middelenbeheer

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

4.3.5. Procesbeheer

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

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

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

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

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

4.3.6. Maatregelen, analyse en verbetering

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

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

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

4.4. Risicoanalyse

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

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

Het ontwikkelingsproces van de risicoanalyse moet gedocumenteerd worden.

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

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

Hoofdstuk II. Reiniging en desinfectie

1. Inleiding

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

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

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

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

2. Beheer van bevuild MH

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

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

Reiniging en desinfectie worden uitgevoerd in de CSA.

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

3. Methoden van reiniging en desinfectie

3.1. Voorbehandeling

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

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

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

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

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

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

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

3.2. Machinaal reinigen en desinfecteren

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

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

Voor het reinigingsproces in combinatie met thermische desinfectie worden volgende detergenten gebruikt:
- Alkalische detergent;
- Enzymatische detergent.

Optionele producten te gebruiken na de reiniging:
- Neutralisator;
- Droogmiddel (let op sommige kunststoffen kunnen beschadigd geraken door deze middelen).

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

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

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

De thermische desinfectie gebeurt met reversed osmose water.

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

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

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

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

Tabel 1. Richtwaarden voor temperatuur en inwerkingstijd voor thermische desinfectie

Temperatuur In C°	**A_0 = 600**		**A_0 = 3.000**	
	Tijd in seconden	Tijd in minuten	Tijd in seconden	Tijd in minuten
80	600	10	3.000	50
90	60	1	300	5
93	30	0,50	150	2,5

Een A_0-waarde van minimum 600 is vereist voor een MH dat na desinfectie een sterilisatie zal ondergaan.

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

Een cyclus bestaande uit reinigen en chemische desinfectie is voorbehouden voor de machinale behandeling van warmtegevoelige MH (bv. Dopplersonde, soepele uteroscoop, enz.). De sequentie van cyclusfases is dezelfde als voor de reinigingscyclus met thermische desinfectie.
De desinfectiefase wordt uitgevoerd door het mengen van gedemineraliseerd of osmosewater met een gevalideerd desinfectiemiddel (conform de Europese richtlijn) voor machinaal gebruik.
De graad van de desinfectie hangt af van het spectrum van het product, de temperatuur, de concentratie en de contacttijd. Het spoelen gebeurt met osmosewater.

3.3. Manueel reinigen en desinfecteren

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

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

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

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

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

3.4. Validatie

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

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

VALIDATIEPLAN

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

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

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

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

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

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

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

Hoofdstuk III. Conditionering

1. Controle en onderhoud van MH

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

1. <u>De MH moeten visueel rein zijn.</u>

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

2. De MH moeten onderhouden worden.

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

De onderhoudsproducten bestemd voor MH moeten beantwoorden aan de volgende eisen, ze moeten:
- biocompatibel zijn overeenkomstig de van kracht zijnde Europese Farmacopee;
- geschikt zijn voor sterilisatie met de gekozen sterilisatiemethode en doorlatend zijn voor het steriliserend agens;
- conform de voorschriften van de fabrikant van MH zijn.

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

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

3. De integriteit van MH wordt gecontroleerd.

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

4. De functionaliteit van MH moet gecontroleerd worden.

De controle omvat onder andere:
- het snijdend vermogen van scharen;
- het grijp- en vasthoudend vermogen van naaldvoerders, pincetten, klemmen, enz.;
- de integriteit van de optieken;
- de werking van de kabels.

De demonteerbare MH moeten voor de functiecontrole opnieuw gemonteerd worden.

2. Vervanging van MH

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

3. Samenstelling van de sets

Bij de samenstelling van sets kunnen enkele regels in acht worden genomen:
- operatieverloop;
- eisen van de gebruikers;
- gelijksoortige MH worden samen geplaatst;
- zware MH worden onder de lichtere of fragielere geplaatst;
- scherpe en fragiele MH worden beschermd;

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

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

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

4. Verpakking

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

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

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

4.1. Algemeen

4.1.1. Normen

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

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

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

4.1.2. Toepassing

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2. Verpakkingsmaterialen en – methoden

4.2.1. Algemeen

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

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

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

4.2.2. Verpakking met behulp van vellen

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

Plooitechnieken

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

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

4.2.3. Verpakking met behulp van zakken

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

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

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

4.2.4. Containers

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

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

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

4.2.5. Textiel

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

5. Etikettering

Om een optimale traceerbaarheid te garanderen, bevat het etiket de volgende elementen:
- de productiedatum;
- de naam van de instelling;
- de sterilisatiewijze;
- de vermelding "steriel indien verpakking niet beschadigd is";
- het lotnummer;
- het unieke identificatienummer van de set, dat toelaat de samenstelling van de set terug te vinden;
- de vervaldatum;

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

Hoofdstuk IV. Sterilisatieprocessen

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

Verschillende sterilisatiemethodes zijn erkend:
• sterilisatie door fysische vernietigingsprocessen (verhitting of straling);
• sterilisatie door chemische processen (gas);
• sterilisatie door verwijderingsprocessen (filtratie).

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

In de huidige situatie, worden alleen de hierna vermelde sterilisatieprocessen toegepast voor de sterilisatie van MH in ziekenhuizen:
• sterilisatie met verzadigde stoom;
• sterilisatie met waterstofperoxide (H_2O_2);
• sterilisatie met ethyleenoxide (EO). Deze methode kan enkel worden toegestaan wanneer wordt voldaan aan de milieu-reglementeringen, NBN EN1422, en de EO concentratie binnen de limieten blijft (ontploffingsgevaar). Gezien de beperkingen en de risico's verbonden aan deze sterilisatiemethode worden ze niet aanbevolen in ziekenhuizen.

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

1. Sterilisatie met gefractioneerd vacuüm en verzadigde stoom

1.1. Inleiding

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

1.2. Principe

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

Tabel 3. Tabel van Regnault

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

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

NB: 1 bar stemt overeen met 10^5 Pascal, of 100 kPa.
Absolute druk = Werkelijke druk + luchtdruk

1.3. Procesverloop

1.3.1. Verpakkingsmethode

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

1.3.2. Laden van de sterilisator

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

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

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

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

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

1.3.3. Cyclus verloop

(a) Preconditionering: verwijderen van lucht en voorverwarming

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

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

(b) Sterilisatieplateau

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

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

(c) Droging

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

1.3.4. Ontlading en vrijgave van de lading

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

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

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

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

1.4. Storingen

De oorzaken van non-conformiteit bij stoomcycli zijn:

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

1.5. Controles

1.5.1. Dagelijkse controle

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

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

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

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

1.5.2. Permanente controle

De permanente controle gebeurt vóór de vrijgave van de lading. Worden gecontroleerd:
- de cyclusparameters d.w.z. temperatuur, druk en tijd;
- het omslaan van de fysico-chemische sterilisatie-indicatoren;
- de droogte van de lading;
- de integriteit van de verpakkingen.

Als één van de resultaten van deze controles niet conform is, worden de producten als niet steriel beschouwd.

1.5.2.1. Controle van de cyclusparameter

Elke sterilisator wordt uitgerust met registratieapparatuur voor temperatuur en druk in functie van de tijd om de parameters van de cyclus te kunnen controleren. Op de grafiek moet gecontroleerd worden: het niveau en het aantal vacua, het sterilisatieplateau (temperatuur, druk, tijd) en de droogfase. Het verloop van de grafiek moet identiek zijn aan deze uitgevoerd tijdens de validatie.

De controle op de steriliserende kwaliteit van de verzadigde stoom berust op de "druk/temperatuur" verhouding van de tabel van Regnault (zie tabel 3). Bij de plateaufase van de sterilisatie moet de stoom een temperatuur hebben die overeenstemt met zijn theoretische stoomdruk.

De bepaalde sterilisatievoorwaarden moeten op een erkende tijd/temperatuur verhouding berusten.

1.5.2.2. Controle door middel van fysico-chemische indicatoren

De indicatoren klasse 1 worden gebruikt voor dit type van controle. Deze passage-indicatoren zijn aangebracht op tapes of op verpakkingsmateriaal en reageren alleen op de "temperatuur" en dit slechts bij benadering; ze geven geen aanwijzing van tijd. De kleurverandering duidt aan dat het MH een sterilisatiecyclus heeft ondergaan. Deze waarborgt niet de doeltreffendheid van het proces en bewijst in geen geval dat alle aanwezige micro-organismen zijn vernietigd.

1.5.2.3. Droogtecontrole

De controle op de droogte gebeurt visueel. Elke vochtige lading is niet conform.

1.5.2.4. Controle van de integriteit van de verpakking

De integriteit van de verpakking is de enige waarborg voor de bewaring in steriele toestand. Een beschadigde verpakking is niet conform.

1.5.3. Wekelijkse controle

De wekelijkse controle bestaat uit een fysische controle van de vacuümdichtheid. Deze test laat toe om te controleren, nadat een vacuüm bereikt is dat lager of gelijk is aan 70 mbar, of dit vacuüm bij dezelfde drukwaarde behouden blijft.

Een maximale verhoging van 13mbar / 10 minuten is toegelaten. Deze test controleert of er een lek is aan de deurafdichting, of de kamer lekvrij is, enz. (Norm EN 285).

NB : Controle door middel van biologische indicatoren
Volgens de huidige kennis en praktijken is het niet langer aangewezen om de microbiologische testen uit te voeren. De F_0 van een biologische test is gebaseerd op 15 min op 121°C, terwijl die van de gebruikte cyclussen F_0 60 is voor een cyclus van 3 min op 134°C en F_0 360 is voor een cyclus van 18 min op 134°C is.

1.5.4. Validatie

(a) Referentiekader

De stoomsterilisatoren moeten de CE-markering dragen, gepaard gaande met het nummer van het genotificeerd organisme. De volgende normen zijn van toepassing :

- De norm EN 285 (herzien in 2016) bepaalt de vereisten en tests voor grote stoomsterilisatoren.
- De norm EN 13060 bepaalt de vereisten die van toepassing zijn op stoomsterilisatoren waarvan de capaciteit van de sterilisatorkamer lager is dan 60 liter (kleine sterilisatoren).
- De norm EN ISO 17665 (2006) specificeert de eisen voor het ontwikkelen, het valideren en het routinematig controleren van een sterilisatieproces van MH.

Een validatieplan is voor alle stoomsterilisatoren nodig. Daarbij moeten de eisen uit de normen EN ISO 17665 en EN ISO 285 worden nageleefd met IQ, OQ, PQ en routinetesten. Deze verplichte periodieke controles bieden aan de goede praktijken een garantie op de kwaliteit en de conformiteit.

(b) Ingebruikstelling van de sterilisator (IQ)

De IQ van de sterilisator bij de ingebruikstelling wordt uitgevoerd op een lege kamer en biedt zekerheid dat het geleverde toestel geïnstalleerd wordt en functioneert volgens het lastenboek, de specificaties en technische parameters die de fabrikant voorzien heeft. Deze stap wordt door een technicus van de leverancier uitgevoerd.

Het lastenboek beschrijft in detail de gebruikte apparatuur en haar beperking bij gebruik, de installatieprocedure, de voorop ingestelde programma's, de ijking, het onderhoud, enz. Alle meetinstrumenten en registratieapparatuur voor de belangrijke parameters worden gekalibreerd om precieze en reproduceerbare gegevens te bekomen. De sterilisator wordt ook geleverd met specificaties over de ruimte en de omgeving waarin de sterilisator mag/moet worden geplaatst. Deze

voorwaarden moeten ervoor zorgen dat het sterilisatieproces doeltreffend, reproduceerbaar en éénvormig is op alle plaatsten in de kamer.

(c) Validatie van de werking (OQ)

De OQ gebeurt na de installatie van het toestel door de technicus van de leverancier. De bedoeling ervan is na te gaan of de sterilisator, overeenkomstig de specificaties, de verwachte steriliteit van het MH oplevert.

Het lastenboek betreffende de validatie van de sterilisatoren moet een nauwkeurige beschrijving geven van de gevraagde tests:

1. temperatuurprofiel bij een lege cyclus;
2. Bowie & Dick cyclus;
3. lektest;
4. kwalificatie van één type lading, de validatietest moet in de normale voorziene gebruiksomstandigheden van het toestel gebeuren;
5. controle van elk type sterilisatiecyclus (plaats van de sondes, opvolging van de parameters, keuze en plaats van de fysisch-chemische of bacteriologische indicatoren, enz.);
6. controle van de droogte. De uiteindelijke droogte van de lading is vastgelegd door norm EN 285: "de toename van de relatieve vochtigheid wordt gemeten door het wegen van de lading vóór en na sterilisatie en herleid tot het gewicht van de lading vóór sterilisatie". Voor een metalen lading moet de gewichtstoename lager zijn dan 0,2 %, voor een lading van linnen lager dan 1,1 %.

De reproduceerbaarheid wordt verzekerd door het drievoudig herhalen van de gecontroleerde cycli.

(d) Validatie van de prestatie (PQ)

Het doel van PQ is aan te tonen dat het sterilisatieproces in staat is om een vooraf bepaald niveau van Sterility assurance level (SAL) te bereiken voor de betrokken lading, en dit telkens opnieuw (ISO 17665). De PQ moet aantonen dat de lading effectief blootgesteld werd aan de condities voor sterilisatie die bepaald werden tijdens de OQ.

De efficiëntie van de sterilisatie met verzadigde stoom wordt mee bepaald door de lading, want die beïnvloedt de temperatuur en de contacttijd. Het is daarom noodzakelijk de sterilisatie te verificatie en te valideren aan de hand van een lading die representatief is voor de ladingen die routinematig in de sterilisator geplaatst worden.

Het verloop van de temperatuur in de kamer van de sterilisator kan bepaald worden met meetsondes die verdeeld zijn over de kamer en de lading. De verzadigde stoompenetratie moet nagegaan worden door de temperatuur te meten in de ladingen of in "referentiepakken" die geplaatst worden in de koudste zones van de sterilisatorkamer. Deze koudste zones werden bepaald door de fabrikant en aan de hand van eerdere stappen in de validatie van het toestel.

De PQ moet minstens drie opeenvolgende cycli beslaan, die telkens moeten aantonen dat de procedure beantwoordt aan de vereisten voor sterilisatie.

De documentatie van alle initiële testen moet bewaard blijven zolang de sterilisator in gebruik is.

Deze validatie dient uitgevoerd te worden door een derde gekwalificeerde partij (niet de leverancier/fabrikant).

(e) Routinecontrole

Er is een onderhoudsplan voor het toestel nodig om de goede werking te handhaven. Periodieke routinetesten door de gebruiker uitgevoerd, waarborgen de bij de validatie gemeten omstandigheden.

Tabel 4 somt de minimaal uit te voeren testen op, wie deze moet/kan uitvoeren en de periodiciteit conform EN 17665 en EN 285.

Tabel 4. Uitvoering en periodiciteit van de testen in het kader van de validatie van sterilisatie met verzadigde stoom (EN-17665)

VALIDATIEPLAN			
BIJ INSTALLATIE			
Voorwerp	**Beschrijving**	**Frequentie**	**Uitvoerder**
IQ	Bepaalt of de machine gebruiksklaar is	1	Fabrikant
OQ	Bepaalt of het toestel de verwachte sterilisatie oplevert	1	Fabrikant
PQ	Bepaalt of de lading correct is blootgesteld aan het sterilisatieproces	1	Gekwalificeerd gebruiker / extern bedrijf
IN ROUTINE			
Voorwerp	**Beschrijving**	**Frequentie**	**Uitvoerder**
Kwaliteit van de stoomkwaliteit	Analyse van de watertoevoer volgens de normvereisten	1x/jaar	Gekwalificeerd extern bedrijf
Bowie & Dick test	Evaluatie van de effectieve luchtextractie en de goede penetratie van de stoom	Elke dag	Gebruiker
Vacuümlektest	Evaluatie van de dichtheid van de kuip van de sterilisator	1x/week	Gebruiker
Thermometrische test	Evaluatie van de sterilisatie bij een routinelading	1x/jaar	Gekwalificeerd gebruiker/ extern bedrijf

2. Sterilisatie met waterstofperoxide (H_2O_2)

2.1. Inleiding

Dit sterilisatieproces is binnen de ziekenhuizen één van de huidige alternatieven voor sterilisatie bij lage temperatuur. Er bestaat geen specifieke norm voor dit proces, maar wel een algemene norm ISO 14937, die de algemene eisen definieert om een sterilisatieproces voor een MH te ontwikkelen, te karakteriseren, te valideren en routinematig te controleren. Alle door de norm beschreven gegevens en deze die voortkomen uit het ontwikkelen van dit proces, moeten worden gedocumenteerd en ter beschikking worden gesteld van de gebruiker door de fabrikant van de sterilisator.

Waterstofperoxidesterilisatie (lage temperatuur sterilisatie) is in ziekenhuizen aangewezen voor sterilisatie van hittegevoelige MH. Er zijn een aantal beperkingen aan deze methode: aard van het MH, lumenclaim, droogheid MH, afwezigheid van cellulose.

De fabrikant van het MH biedt, in samenwerking met de fabrikant van de sterilisator, de garantie aan de gebruiker dat een MH kan worden gesteriliseerd in de door hen bepaalde omstandigheden (ISO 16664). De richtlijnen van de fabrikanten dienen strikt gevolgd te worden.

2.2. Principe

Onder diep vacuüm en preconditioneren (verhoging van temperatuur en droging) wordt het MH aan injecties van H_2O_2 onderworpen, gevolgd door een diffusiefase. De sterilisatie vloeit voort uit de blootstelling aan H_2O_2 dat door oxidatie de membranen/wanden van virussen en bacteriën vernietigt, alsook geleidelijk aan de eiwitten aantast.

De letale werking van H_2O_2 moet bewezen worden voor representatieve micro-organismen waarbij de kinetiek van hun inactivatie wordt aangetoond. Op basis van de resultaten van deze testen, adviseert de fabrikant een referentie micro-organisme voor biologische testen. Op het einde van het proces mogen er geen residuen van H_2O_2 achterblijven en het vrijkomen ervan mag geen gevaar vormen voor de gebruiker en omgeving.

De fabrikant levert aan de gebruiker documenten waarin de parameters beschreven staan die het proces beïnvloeden. De gebruiker vergewist zich ervan dat voor elke cyclus de parameterwaarden binnen de grenzen blijven, zodat de doeltreffendheid van het proces gegarandeerd wordt. Onder deze parameters behoren: de druk, de temperatuur, contacttijd met H_2O_2, concentratie van H_2O_2, volume van de kamer, te steriliseren oppervlakte, maximaal laadgewicht, materiaalsoort, enz.

De doeltreffendheid van het proces moet worden aangetoond door omstandigheden te gebruiken die minder letaal zijn dan die bij het routinematige proces (1/2 cyclus bijvoorbeeld).

2.3. Procesverloop

2.3.1. Verpakking

Het MH moet verpakt worden in een verpakkingssysteem compatibel met de sterilisatiemethode met H_2O_2. Deze compatibiliteit moet gevalideerd worden door de fabrikant van de sterilisator.

2.3.2. Belading van de sterilisator

Het beladen is een essentiële fase in het sterilisatieproces. Het steriliserend medium moet alle te steriliseren oppervlakken kunnen bereiken. De voorschriften van de fabrikant van de sterilisator moeten bij het beladen worden nageleefd.

2.3.3. Cyclusverloop

Schematisch kan een sterilisatiecyclus met H_2O_2 als volgt weergegeven worden:

1. het onder vacuüm brengen om de lucht uit de lading te halen;
2. H_2O_2 injecteren dat gevaporiseerd wordt en daarna over de lading verspreid wordt (diffusie);
3. het opnieuw onder druk plaatsen door injectie van gefilterde lucht in de kamer;
4. onder geforceerd vacuüm plaatsen om elk residueel product te verwijderen gevolgd door een plateaufase;
5. tot slot opnieuw onder atmosferische druk brengen.

De fases 1-2-3 vertegenwoordigen als zodanig het sterilisatiedeel van de cyclus. Bepaalde processen herhalen dit een of meerdere malen om de steriliteit te waarborgen, in tegenstelling tot de validatie-cyclus waar een enkele sterilisatiefase gebruikt wordt.

2.3.4. Ontladen en vrijgave van de lading

Biologische en/of chemische indicatoren kunnen gebruikt worden om de lading vrij te geven. In voorkomend geval bepaalt de fabrikant van de sterilisator hoe de verkregen resultaten te interpreteren.

Een parametrische vrijgave kan ook uitgevoerd worden om de lading vrij te geven. Een parametrische vrijgave is een "Verklaring dat een product steriel is, op basis van registraties die aantonen dat de procesparameters nageleefd werden binnen de gespecificeerde marges". "*Dit is enkel mogelijk wanneer alle procesparameters gespecificeerd, gecontroleerd en rechtstreeks gemonitord worden. De registraties van de procesparameters moeten bewaard worden.*" Een IMS (*independent monitoring system*) maakt het mogelijk om tegemoet te komen aan de vereisten van de norm. De werkwijze om de lading op deze manier vrij te geven moet vastgelegd worden door de fabrikant van de sterilisator. De kritische parameters die het proces beïnvloeden moeten gespecificeerd, gecontroleerd en rechtstreeks gemonitord worden. Elk rapport moet geregistreerd en bewaard worden. Bovenop de parametrische vrijgave moeten de permanente controles uitgevoerd worden (zie punt controle 2.5.2.).

2.4. Storingen

Meerdere parameters kunnen het resultaat beïnvloeden. Mogelijke storingen:

- achterblijvend vocht dat de aanvang of het einde van de cyclus verhindert;
- absorberend vermogen van het MH;
- slechte verspreiding van H_2O_2;
- te volumineuze lading;
- achtergebleven residu op de lading op het einde van de cyclus.

2.5. Controles

De werking van de sterilisator en de technische uitrusting moet duidelijk beschreven worden in de documentatie die de fabrikant aan de gebruiker verstrekt. Een software om de parameters te monitoren

die het proces beïnvloeden moet ter beschikking worden gesteld en worden ontwikkeld volgens een kwaliteitsmanagementsysteem. Het toestel moet zo ontworpen zijn dat er geen enkel defect kan leiden tot een verkeerde registratie van de procesparameters en een foutieve interpretatie van de resultaten. Dit kan gebeuren door het gebruik van onafhankelijke controle- en monitorsystemen of door een verificatie tussen de controle en de monitoring die alle afwijkingen en defecten aanwijst. Dit laat met name een parametrische vrijgave toe.

Het handhaven van de doeltreffendheid van het proces moet gewaarborgd worden door routinecontroles. Het kan gaan om het periodiek gebruik van biologische en/of chemische indicatoren of een PCD. De instrumenten voor het meten van de parameters die het proces beïnvloeden moeten regelmatig geijkt worden.

Het onderhoud van de sterilisator vindt periodiek plaats volgens een vastgelegd onderhoudsplan zoals voorzien door de fabrikant.

Het sterilisatieproces kan gecontroleerd worden door:
- **Biologische indicatoren**: (conform ISO 11138-1). Het micro-organisme dat als referentie bepaald wordt ten opzichte van het proces, moet gebruikt worden om deze indicatoren samen te stellen.
- **Chemische indicatoren**: (conform ISO 11140-1).
- **PCD**: Het moet de eigenschappen van een lading MH nabootsen die het moeilijkst te steriliseren is, wegens de impact op de parameters die het proces beïnvloeden (gewicht, oppervlak, materialen, enz.). Chemische en/of biologische indicatoren kunnen in een PCD geplaatst worden om te meten of de sterilisatietoestand bereikt is.

De fabrikant van de sterilisator bepaalt het gebruik van de controlemiddelen.

2.5.1. Permanente controle

De permanente controle gebeurt vóór de vrijgave van de lading. Worden gecontroleerd:
- de cyclusparameters;
- het omslaan van de fysico-chemische sterilisatie-indicatoren;
- de integriteit van de verpakkingen;
- biologische indicatoren als er geen parametrische vrijgave kan gedaan worden.

Als één van de resultaten van deze controles niet conform is, worden de MH als niet steriel beschouwd.

2.5.2. Andere controles

Andere controles zijn afhankelijk van het type toestel en de gegevens van de fabrikant.

2.5.3. Validatie

Zoals voor elke sterilisator moet er een IQ en een OQ plaatsvinden. Vervolgens toont een PQ aan dat de sterilisator in staat is om een steriel product te leveren bij een gebruik in routine. Biologische indicatoren, chemische indicatoren en PCD's kunnen hiervoor gebruikt worden. De testcyclussen tijdens de PQ worden uitgevoerd in omstandigheden die minder letaal zijn dan tijdens het routinematig proces (1/2 cyclus).

Drie opeenvolgende sterilisatiecycli moeten worden uitgevoerd.

De documentatie van alle initiële testen moet bewaard blijven zolang de sterilisator in gebruik is.

Er is een onderhoudsplan voor het toestel nodig om de goede werking te handhaven.

Dankzij de tests die door de gebruiker periodiek worden uitgevoerd, kan gegarandeerd worden dat de bij de validatie gemeten omstandigheden behouden blijven.

Tabel 5. Voorstel van uitvoering en periodiciteit van de testen in het kader van de validatie van sterilisatie met H_2O_2 volgens de norm EN ISO14937

Validatieplan			
Bij installatie			
Voorwerp	**Beschrijving**	**Frequentie**	**Uitvoerder**
IQ	Bepaalt of de machine gebruiksklaar is	1	Fabrikant
OQ	Bepaalt of het toestel de verwachte sterilisatie oplevert	1	Fabrikant
PQ	Bepaalt of de lading correct is blootgesteld aan het sterilisatieproces	1	Gekwalificeerd gebruiker / extern bedrijf
In routine			
Voorwerp	**Beschrijving**	**Frequentie**	**Uitvoerder**
Gedefinieerde testen	Aanbevolen testen door de fabrikant	1x/jaar	Gekwalificeerd Gebruiker / extern bedrijf

3. Ethyleenoxidesterilisatie

Het gebruik van de ethyleenoxidesterilisatie wordt niet aangeraden in ziekenhuizen vanwege de risico's en beperkingen. Indien ethyleenoxide toch wordt gebruikt, moet dit conform EN ISO 11135.

4. Andere sterilisatieprocessen

Voor alle nieuwe sterilisatieprocessen, tenzij er een specifieke norm voor is, bestaat er een algemene norm ISO 14937, die de algemene eisen bepaalt om een sterilisatieproces van MH te ontwikkelen, te karakteriseren, te valideren en te controleren. Alle door de norm beschreven gegevens en deze die voortkomen uit het ontwikkelen van zo'n proces moeten gedocumenteerd worden en ter beschikking gesteld worden van de gebruiker door de fabrikant van de sterilisator. De in deze norm bepaalde vereisten zijn dezelfde als die beschreven in het hoofdstuk sterilisatie met waterstofperoxide.

De fabrikant moet dus aan de gebruiker alle informatie verstrekken omtrent:
- het verpakkingssysteem compatibel met de methode;
- het gebruikte steriliserend agens;
- de werking van de uitrusting;
- het MH dat gesteriliseerd kan worden;
- de details van het proces en indien nodig de chemische en biologische indicatoren of de PCD's die voor het monitoren gebruikt kunnen worden;

- de validatie en de routinecontroles;
- de vrijgave van het MH.

Het gebruikte toestel moet op voorhand als sterilisator geregistreerd worden bij een nationaal of internationaal agentschap en als MH bij een genotifieerde organisme volgens de *Europese Verordening 2017/745.*

Bij een wijziging van de sterilisatiemethode moet de compatibiliteit met de nieuwe methode worden nagegaan bij de fabrikant van het hersteriliseerbaar MH.

Hoofdstuk V. Bewaaromstandigheden van steriele MH

1. Transport

Geautoriseerd personeel moet instaan voor en toezien op het transport van het steriel MH van de CSA naar de opslag- en gebruikszones.

De karren bestemd voor het transport van steriele MH moeten verschillend zijn van die voor het ophalen van bevuilde MH of moeten tussen beide transporten machinaal gereinigd en gedesinfecteerd worden.

Als de transportkarren de gecontroleerde zone verlaten, is het nodig dat deze gesloten worden en onder toezicht gehouden worden. In elk geval moeten zelfs de gesloten karren opgeslagen worden in een afgesloten en bewaakt lokaal.

2. Opslaglokalen en -uitrustingen

2.1. Centrale lokalen en opslagplaatsen van steriele MH bestemd voor het operatiekwartier

De lokalen voor opslag van MH moeten o.a. aan volgende voorwaarden voldoen:
- De temperatuur van het lokaal moet tussen de 15 °C en 25 °C zijn;
- De vochtigheid moet rond de 60 % schommelen;
- De MH mogen niet in contact komen met rechtstreeks zonlicht (UV);
- Deze lokalen worden als semi-kritieke zones beschouwd, een drukgradiënt is nodig. De kenmerken van klasse 8 worden vervuld;
- De temperatuur, vocht en druk moeten gemonitord worden;
- De toegang tot deze zones moet beperkt worden tot bevoegde personen;
- De transportverpakking moet op voorhand in een nabijgelegen ruimte worden verwijderd;
- Het lokaal moet gemakkelijk te reinigen zijn;
- Er zijn geen open afvoeren, watertappunten en leidingen;
- Vloeren moeten glad, ondoordringbaar en onbeschadigd zijn;
- Het lokaal wordt zo uitgerust dat de MH vrij staan van de vloer, wanden en plafonds;
- Uitrustingen zoals rekken, kasten en transportmiddelen moeten van goed te reinigen materialen zijn gemaakt; deze moeten rein en droog zijn;
- Het "*first in, first out*" principe moet gemakkelijk kunnen worden toegepast.

De opslag en distributie van MH moeten de mogelijkheid geven tot een rotatie van MH volgens de goede praktijken van distributie en het behoud van de integriteit van de verpakkingen.

2.2. Opslag in verpleegeenheden, medisch-technische afdelingen en consultatiediensten

Op de diensten worden de steriele MH in gesloten kasten opgeslagen. Deze kasten staan op propere plaatsen die geen verhoogd besmettingsrisico inhouden.

De temperatuur van het lokaal moet tussen de 15 °C en 25 °C liggen, de vochtigheid moet rond de 60 % schommelen. De MH mogen niet in contact komen met rechtstreeks zonlicht (UV).

De opslag en distributie van MH moeten de mogelijkheid geven tot een rotatie van MH volgens de goede praktijken van distributie en het behoud van de integriteit van de verpakkingen.

3. Bewaaromstandigheden

De houdbaarheidstermijn van gesteriliseerde MH wordt bepaald aan de hand van een risicoanalyse en is afhankelijk van een aantal factoren zoals het verpakkingsmateriaal, de wijze van verpakken, de omstandigheden van opslag, het aantal en de aard van de manipulaties alsook de stabiliteit van de materialen waaruit ze zijn gemaakt.

De ISO 11607 norm beschrijft de nodige stappen voor de validatie van het verpakkingssysteem in zorginstellingen. Het validatiedossier bevat enerzijds alle informatie over de materialen verstrekt door de fabrikant en anderzijds over de testen uitgevoerd door de gebruiker in zijn werkomgeving. Het dossier rechtvaardigt de bewaarduur van het MH in steriele toestand op een correcte manier.

Hoofdstuk VI. Leensets

Ermee rekening houdend dat leveranciers MH ter beschikking stellen van ziekenhuisinstellingen en dat meerdere ziekenhuizen de MH gebruiken, is het belangrijk dat er organisatorische en onderhoudsprocedures opgezet worden en dat elke gebruiker (ziekenhuis) en tussenpersoon (handelsvennootschap) zich ertoe verbindt deze na te leven.

Met het oog op het verduidelijken van ieders plichten en rechten stelt het netwerk van het Comité voor Medisch Materiaal (CMM) een overeenkomst voor, conform de bepalingen van het KB van 18.03.1999 betreffende MH, waaraan de leensets moeten beantwoorden. Deze overeenkomst moet meer bepaald de onderstaande elementen opnemen. Sommige elementen vallen onder de verantwoordelijkheid van de leverancier, andere onder die van het ziekenhuis of onder de verantwoordelijkheid van beiden.

De leverancier verbindt zich ertoe de Europese richtlijnen, regelgeving en de Belgische KB's na te leven betreffende MH.

Het ziekenhuis zal elke niet-naleving van vernoemde teksten melden aan het FAGG met het meldingsformulier voor materiovigilantie.

1. Verplichtingen van de leverancier

- De leverancier identificeert nauwkeurig de leenset (naam en gebruik).
- De leverancier identificeert de onderdelen van de set met up-to-date foto's/beelden.
- De leverancier stelt in de gewenste taal een gebruiksaanwijzing ter beschikking van het personeel dat met de leenset zal werken, met daarin:
    - De gegevens betreffende de passende processen voor hergebruik, waaronder het reinigen, desinfecteren, verpakken en de sterilisatiemethode als het MH

gehersteriliseerd moet worden, alsook elke restrictie wat betreft het aantal keer dat het MH mag hergebruikt worden;
    - De modaliteiten voor montage en demontage, gedetailleerd en geïllustreerd met een schema of foto;
    - Informatie die in overeenstemming is met EN ISO-17664;
    - In de handleiding staan enkel de referenties volgens de normen, richtlijnen en processen die in België van toepassing zijn;
    - De leverancier verbindt zich ertoe te garanderen dat de gebruiker de passende reinigings- en sterilisatiemethodes kan toepassen.
- De leverancier is verantwoordelijk voor de functionaliteit, de integriteit en het onderhoud van elk MH en verifieert dit ook vóór de verzending.
- De leverancier is ervoor verantwoordelijk dat de leensets op het afgesproken uur, intact, compleet, visueel rein en gedesinfecteerd geleverd worden.
- De leverancier levert de leenset en de accessoires op een plaats afgesproken met de klant.
- De levering gebeurt in een specifieke verpakking voor transport, verschillend van het verpakkingssysteem , en voorzien van alle nodige documenten. Deze transportverpakkingen moeten gesloten, rein en reinigbaar zijn en comfortabele ergonomische handvatten hebben. Indien de verpakkingen gestapeld op een palet geleverd worden, mogen de handvatten van de bovenste containers de hoogte van 140 cm niet overschrijden (ISO 11228 - 1). De instrumentennetten van de leensets moeten minstens aan de eisen van deze aanbevelingen voldoen. Als er "positie schema's" zijn weergegeven op de bodem van het net moeten de namen en de referenties van het MH of de afmeting van de proefprothese/implantaat geactualiseerd zijn.

2. Verplichtingen van het ziekenhuis

- De ontvangen leenset wordt beschouwd als een gecontamineerd MH, de standaard voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing.
- Het ziekenhuis verifieert de overeenstemming van de inhoud van de leenset ten opzichte van de leveringsbon.
- Het reinigen, desinfecteren en steriliseren van de set vindt plaats in de CSA en moet vóór het gebruik worden uitgevoerd. Voor de leenset gelden dezelfde vereisten als voor een MH eigendom van het ziekenhuis.
- Het reinigen en desinfecteren van de leenset na gebruik bij de patiënt moet in de CSA gebeuren, voordat de set terug naar de leverancier wordt gestuurd.
- Het ziekenhuis stuurt de leensets conform de levering terug.

3. Verplichtingen van beide partijen

- De sets worden uitgeleend onder de uitdrukkelijke voorwaarde dat ze niet bij autopsies en/of dierproeven gebruikt werden.
- De leenset moet minstens 12 werkuren (openingstijden van de CSA) vóór het gebruik geleverd worden en moet maximum 24 werkuren na de interventie teruggegeven worden, tenzij de overeenkomst anders vermeldt.

Hoofdstuk VII. Traceersysteem

De traceerbaarheid in een CSA draagt bij tot het goed beheer van het MH en de juridische bescherming van de instelling. Onder 'traceerbaarheid' wordt verstaan: het instellen van een systeem dat toelaat het MH in alle fasen van behandeling en gebruik op te volgen evenals het proactief sturen van de gewenste processen. Dit vormt een essentieel onderdeel van een kwaliteitssysteem. Elke verzorgingsinstelling voert een dergelijk systeem in, gebaseerd op de norm EN 13485. De traceerbaarheid van MH zal worden geïnformatiseerd.

Er dient rekening gehouden te worden met een aantal criteria bij de keuze van een geïnformatiseerd traceersysteem:

- antwoord bieden aan de eisen van de gebruiker;
- gebruiksvriendelijkheid;
- veiligheid;
- architectuur van de toepassing;
- gegevensbeheer;
- integratie in externe systemen (hardware en software);
- nieuwe ontwikkelingen;
- technische ondersteuning;
- prijs;
- koppelen van de procesgegevens van het verbruikte MH aan de patiënt.

1. Eisen van de gebruikers

Een informaticatoepassing moet inspelen op en aangepast zijn aan de noden van de gebruikers. De gebruikers dienen een lastenkohier op te maken met de vereisten voor het traceersysteem. Elke vereiste krijgt een gewicht in functie van belang en prioriteit om een doeltreffende vergelijking te kunnen maken tussen de aangeboden systemen.

2. Gebruiksvriendelijkheid

Een informaticatoepassing dient altijd te worden geëvalueerd op gebruiksvriendelijkheid. De gebruiksvriendelijkheid kan worden geëvalueerd op meerdere niveaus:

1. De applicatie vereist een eenvoudige lay-out. Dit betekent dat alle schermen eenvoudig te lezen zijn en dat de gebruikers hun weg makkelijk kunnen vinden doorheen de menu's, schermen en knoppen.
2. Het gebruik van "toetsenbord-" en "muisfuncties" moeten zoveel mogelijk worden beperkt. Dit betekent maximaal gebruik van barcodes, *Radio Frequency Identification Device* (RFID), *touch screen*, enz.
3. De applicatie laat opvolging toe van elke fase en interventie in het proces.
4. De applicatie beschikt over een koppeling met het planningsysteem van het operatiekwartier.

3. Veiligheid

Elke gebruiker van de applicatie wordt gedefinieerd met een aangepast profiel waarin rechten worden toegekend. Dit laat een goede registratie en rapportering van alle individuele acties toe.

4. Architectuur van de toepassing

Het systeem vereist een voldoende krachtige server en een voldoende grote database om een optimale performantie toe te laten. Deze dient eveneens mogelijkheden te bevatten om de gegevens te exporteren en de data te gebruiken.

5. Gegevensbeheer

De gegevens dienen op een eenvoudige wijze toegankelijk te zijn voor de verschillende gebruikers door:

1. rapportering (datamanagementsysteem);
2. communicatie via een web interface, voor het raadplegen en delen van informatie met klanten en partners van de CSA, bv. het operatieplanningsysteem, het digitale patiëntendossier, het apotheekbeheersysteem, enz.;
3. het verkrijgen van antwoorden op specifieke vragen over beheer van het MH.

6. Integratie met externe systemen

Het is noodzakelijke dat alle beschikbare procesgegevens van de toestellen (sterilisatoren, automatische reiniging- en desinfectiemachine, enz.) gekoppeld kunnen worden aan de database. Het systeem moet een tracering van het MH tot op patiëntniveau toe laten.

7. Nieuwe ontwikkelingen

Het traceersysteem moet nieuwe ontwikkelingen op vraag van de gebruiker en/of updates op initiatief van de producent toelaten.

8. Technische ondersteuning

Bij het afsluiten van een overeenkomst met een interne of externe software- ontwikkelaar dient de technische ondersteuning en onderhoud door de provider duidelijk gespecifieerd te worden:

- automatische back-up;
- ondersteuning in de taal van de gebruiker;
- online ondersteuning met de nodige beveiligingen;
- opleiding van de gebruikers;
- inspraak bij verdere ontwikkelingen;
- performantiebewaking door regelmatige updates.

Hoofdstuk VIII. Niet-conventionele overdraagbare agentia (prionen)

In het geval van vermoeden van contaminatie met een niet-conventioneel overdraagbaar agens, wordt het MH in quarantaine geplaatst en voorbehandeld met een inactiverend product, tot de infectieuze status van de patiënt bekend is. In het geval van een positief resultaat wordt het MH vernietigd. In het geval van een negatief resultaat doorloopt het MH het standaard sterilisatieproces.

Hoofdstuk IX Extra toelichtingen

1. FMECA-methode

Eén van de methoden ter evaluatie van mogelijke storingen, is de FMECA-methode (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*).

Deze methode bestaat altijd uit een **kwalitatieve** analyse:
- analyse van de **storingsoorzaken**;
- analyse van de **storingsvormen**;
- analyse van de **storingseffecten**.

Vervolgens uit een **kwantitatieve** evaluatie:
- evaluatie van de **verschijningsfrequentie** van deze storingen;
- evaluatie van de **ernst** van deze storingen;
- evaluatie van de **probabiliteit** dat deze storingen onopgemerkt blijven.

Het is belangrijk om alle mogelijke actoren (techniek, personeel van de CSA, klanten, directie) op te nemen in deze risicoanalyse voor de sterilisatie.

Een eenvoudig middel om de risicograad van een voorval te meten, is de volgende berekening:
C = G x F x D
- *C : Criticality* (risicograad)
- *G: Gravity*
- *F: Frequency*
- *D: Detection*

Het berekende risiconiveau laat toe om de prioritair te nemen corrigerende of preventieve maatregelen te kiezen vanuit een collectieve visie en met de consensus van de verschillende betrokken partijen.

2. Berekening van de sterilisatiewaarde F_0 en equivalentie van de cycli voor sterilisatie met verzadigde stoom

Voor de **biologische indicator** om de sterilisatie met verzadigde stoom te valideren wordt er als stam gebruik gemaakt van de sporen van de *Bacillus stearothermophilus* van referentiestammen (ATCC 12980 pe) (Galtier, Eur. Farmacopee).

Waarden van deze referentiestam: D120°C = 1,5 min; Z = 10 °C.

Aantal kiemen bij aanvang: 106.

Volgens de 2 sterilisatiewetten:

1. D120°C =1,5 min betekent dat er 1,5 min nodig zijn om 90 % van de kiemen te vernietigen die bij 120 °C aanwezig zijn.
   Bij een contaminatie van 106 kiemen, zijn er 6 x 1,5 min = 9 min nodig om 1 kiem te verkrijgen.
   Aangezien de SAL 10-6 is (SAL betekent de kans van 1 op 106 om een kiem te vinden), zijn er nog 6 x 1,5 min nodig om de SAL te bereiken.
   Besluit : bij 120 °C zijn er 18 min nodig om de besmetting van 106 naar de SAL te brengen.

2. Z = 10 °C betekent dat als de temperatuur met 10 °C stijgt, de nodige tijd om hetzelfde aantal kiemen te doden 10 x korter is (wet van Arrhenius). D130°C = 0,15 min

Om de cycli op verschillende temperaturen met elkaar te vergelijken en hun gelijkwaardigheid te beoordelen is het nodig om de duur te vergelijken met de referentietemperatuur: hiervoor wordt de letaliteitsgraad L gebruikt.

"L": dit is de relatie tussen de sterilisatiedoeltreffendheid van een behandeling bij een gegeven temperatuur ten opzichte van die van een behandeling bij een referentietemperatuur, hetzij 120 °C (Verenigd Koninkrijk) of 250 °F (121,1 °C Amerika).

A 120 °C, L= 1 (Angelsaksische tabel AS) A 120 °C, L= 0,774
A 121 °C, L= 1,25 A 121 °C, L= 1 (tabel VS 250 °F)
A 130 °C, L=10 A 131 °C, L= 10
A 134 °C, L= 25 A 134 °C, L= 20
Sterilisatiewaarde F_0: dit is de tijd in minuten tijdens dewelke men steriliseert bij een temperatuur van 120 °C (AS) of 121 °C (VS), met een thermische vernietigingswaarde van Z = 10 °C om een steriliserend effect te verkrijgen.

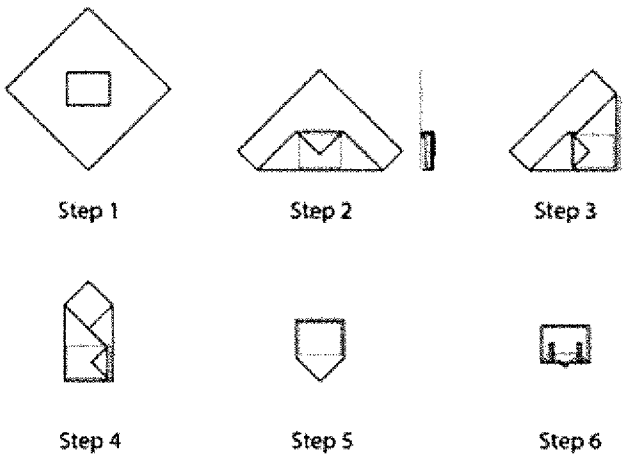
Opmerking: verifieer in de programma's van de sterilisatoren of de Angelsaksische of Amerikaanse referentie gebruikt wordt voor de berekening van F_0.
Berekening van de sterilisatiewaarde van een aantal cycli ten opzichte van de referentiecyclus

Referentiecyclus:
18 min op 120 °C is gelijkwaardig aan 15 min op 121 °C, d.w.z. F_0 = 18 min (AS) of 15 min (VS)
1 min op 120 °C is gelijkwaardig aan 1/25 = 0,04 min op 134 °C;
1 min op 134 °C is gelijkwaardig aan 25 min op 120 °C of 20 min op 121 °C;
3 min op 134 °C is gelijkwaardig aan 75 min op 120 °C of 60 min op 121 °C;
18 min op 134 °C (prionencyclus) is gelijkwaardig aan 450 min op 120 °C of 360 min op 121 °C

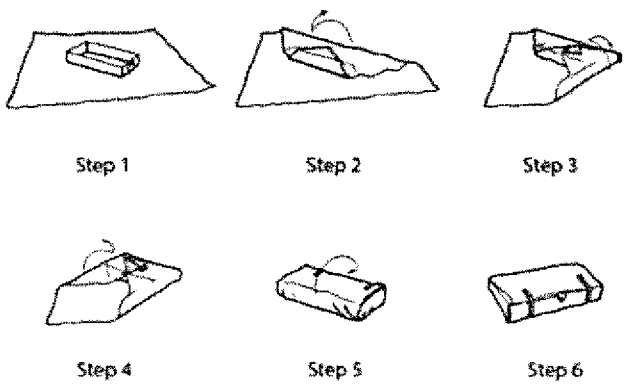
3. Verpakkingsmethoden

A. Envelope method

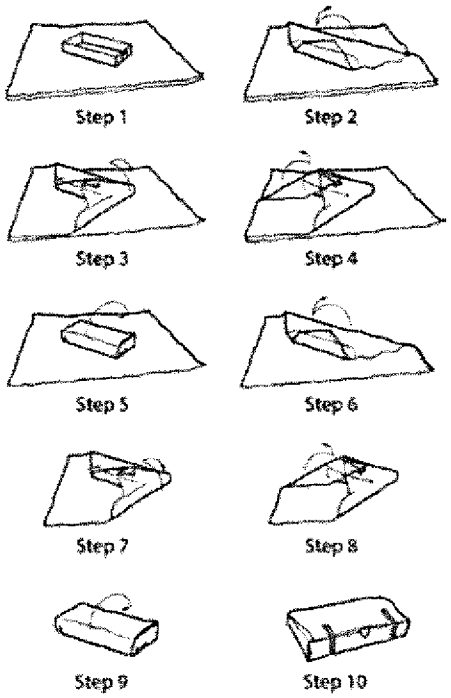
1. *Envelope method step 1 to step 6*



2. *Envelope method simultaneous double wrapping*

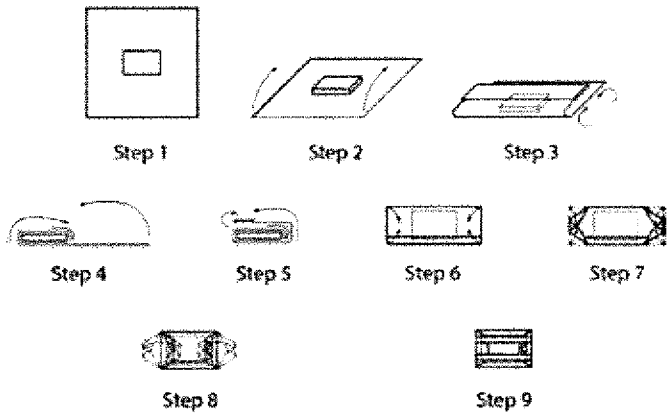


3. *Envelope method sequential double wrapping*

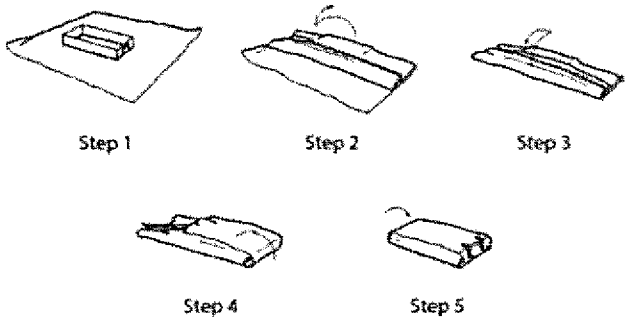


B. Parallel packaging / square fold method wrapping

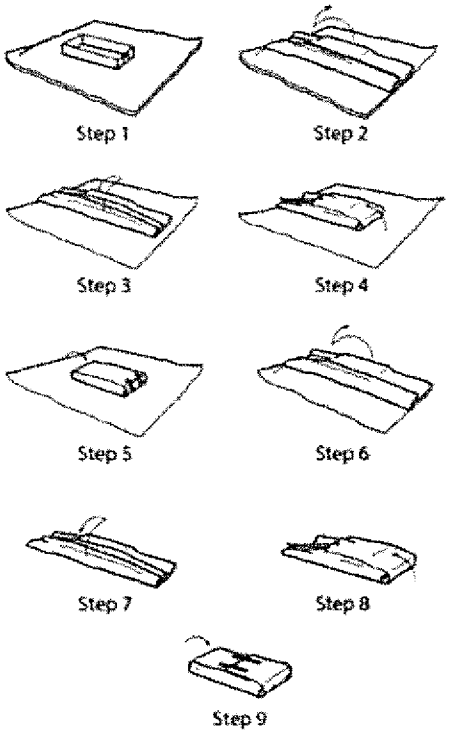
1. *Parallel packaging*



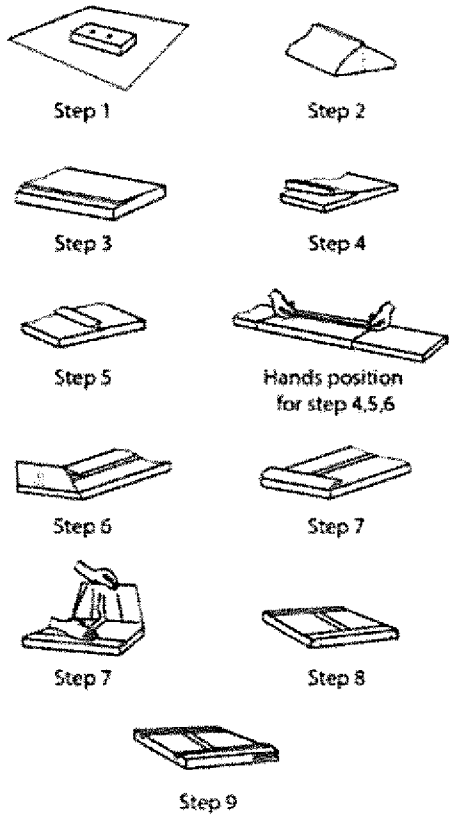
2. *Square fold method simultaneous double wrapping*



3. *Square fold method sequential double wrapping*



C. Pasteur or roll method



4. Indicatoren

De chemische indicatoren of indicatorsystemen die in deel drie van de norm ISO 11140 beschreven worden, zijn bestemd voor volgende toepassingen:

a) om een onderscheid te kunnen maken tussen behandelde en onbehandelde items;
b) in specifieke testen en/of processen, bijvoorbeeld de Bowie-Dick test;
c) plaatsing binnen individuele ladingen om na te gaan of de procesparameters bereikt worden en of de respectievelijke parameter(s) bereikt worden op de plaats van plaatsing.

De zes indicatortypes die in het hoofddeel van dit onderdeel van de ISO-norm 11140 worden beschreven, zijn ingedeeld volgens hun prestatie-eisen. Tabel 6 beschrijft drie categorieën op basis van het beoogde gebruik. De chemische indicatoren worden per categorie verder onderverdeeld volgens het sterilisatieproces waarvoor deze ontworpen zijn. Deze categorieën hebben geen hiërarchische betekenis. Het bereiken van het eindpunt van de chemische indicator mag niet beschouwd worden als een indicatie van het bereiken van een aanvaardbaar steriliteitsniveau, maar eerder als een van de vele factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij het beoordelen van de aanvaardbaarheid van een sterilisatieproces.

Tabel 6- categorieën volgens het beoogde gebruik

Beoogd gebruik	**Klasse**	**Categorie**	**Beschrijving (beoogd gebruik)**
Aangeven van blootstelling aan een proces om onbehandelde van behandelde items te kunnen	1	e1	"blootstelling" of procesindicator Vereisten volgens klasse 1

Klasse 5: integratieindicatoren

Integratieindicatoren zijn ontworpen om op alle kritische variabelen te reageren. De referentiewaarden zijn vastgelegd zodat ze gelijkwaardig zijn aan of hoger liggen dan de prestatie-eisen die in de normenreeks ISO 11138 voor biologische indicatoren worden bepaald.

Klasse 6: emulatieindicatoren

Emulatieindicatoren zijn cyclus verificatie indicatoren ontworpen om te reageren op alle kritische variabelen voor specifieke sterilisatiecyclussen. De referentiewaarden worden bepaald aan de hand van de kritische variabelen van het specifieke sterilisatieproces (Norm NEN-EN-ISO11140-1).

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van XX XX XX,

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,

Maggie DE BLOCK

onderscheiden en/of aangeven van grove gebreken van een sterilisatieproces				
Indicatoren bestemd voor specifieke toepassingen, bv. Bowie & Dick-type test		2	s2	"speciale" indicator (bv. Bowie-Dick) Vereisten volgens ISO 11140-3, ISO 11140-4 en ISO 11140-5
Indicatoren te plaatsen binnen individuele ladingen om te beoordelen of de kritische procesvariabelen bereikt worden op de plaats van plaatsing	Deze indicator reageert enkel op één kritische procesvariabele	3	i3	"interne" indicator Unieke variabele indicator Vereisten volgens klasse 3
	Deze indicator reageert op meerdere kritische procesvariabelen	4	i4	"interne" indicator Multivariabele indicator Vereisten volgens klasse 4
	Deze indicator reageert op alle kritische procesvariabelen	5	i5	"interne" indicator Integrator Vereisten volgens klasse 5
	Deze indicator reageert op alle kritische procesvariabelen	6	i6	"interne" indicator Emulatie indicator Vereisten volgens klasse 6

Klasse 1: procesindicatoren

Procesindicatoren zijn bedoeld voor gebruik met individuele units (bv. pakketten, containers) om aan te geven dat de unit rechtstreeks werd blootgesteld aan het sterilisatieproces en om een onderscheid te maken tussen de behandelde en onbehandelde units. Deze zijn ontworpen om te reageren op een of meerdere kritische procesvariabelen.

Klasse 2: indicatoren voor gebruik in specifieke testen

Klasse 2 indicatoren zijn bedoeld voor gebruik in specifieke testprocessen zoals bepaald in de relevante sterilisator-/sterilisatienormen.

Opmerking: de vereisten voor de specifieke testindicatoren (Klasse 2 indicatoren) zijn in de andere delen van de ISO-norm 11140 opgenomen.

Klasse 3: unieke variabele indicatoren

Een unieke variabele indicator is ontworpen om te reageren op een van de kritische variabelen en is bedoeld om de blootstelling aan een sterilisatieproces aan te geven in het licht van een referentiewaarde die voor de gekozen variabele bepaald werd.

Klasse 4: multivariabele indicatoren

Een multivariabele indicator is ontworpen om te reageren op twee of meerdere kritische variabelen en is bedoeld om de blootstelling aan een sterilisatiecyclus weer te geven in het licht van de referentiewaarden die voor de gekozen variabelen bepaald werden.

Annexe IIb

Bonnes pratiques en matière d'entretien du matériel endoscopique flexible thermosensible et prévention des infections

ABREVIATIONS UTILISEES

afnoR:	Association Française de Normalisation (FR)
apa:	Acide Peracétique (PAA: Peracetic acid)
atnc:	Agents Transmissibles Non Conventionnels (NCTA : Non Conventional Transmissible Agents)
cfu:	Colony-Forming Unit (UFC - KVE)
csh:	Conseil Supérieur d'Hygiène (ancienne dénomination du CSS)
css:	Conseil Supérieur de la Santé
eaW:	Electrolytic Acid Water (Eau électrolytique acide)
epi:	Equipements de Protection Individuelle
esGena:	European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates
Ga:	Glutaraldéhyde
hiv:	Human Immunodeficiency Virus
iso:	International Organization for Standardization
lde:	Laveur-Désinfecteur d'Endoscopes
notes:	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
opa:	Orthophtalaldéhyde
paa:	Peracetic Acid (APA: Acide Peracétique)
sfeRd:	Stuurgroep Flexibele Endoscopen Reiniging en Desinfectie (NL)

1. Introduction

La majorité des endoscopes rigides sont thermorésistants et doivent subir un cycle complet d'autoclavage (stérilisation à la vapeur). A l'opposé, les endoscopes flexibles (couramment dénommés endoscopes souples) sont thermosensibles compte-tenu de leur conception et de leur composition (ne supportent pas des températures supérieures à 60 °C).

L'endoscopie flexible est une technique utilisée en routine afin de visualiser les voies respiratoires, le cœur, le système digestif et les voies urinaires. L'endoscopie n'est pas uniquement utilisée à des fins diagnostiques. Des interventions thérapeutiques voire chirurgicales de plus en plus nombreuses sont réalisées au moyen d'endoscopes flexibles. Ces derniers sont également utilisés dans le cadre de l'évolution récente vers les techniques NOTES (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*) permettant maintenant de réaliser des interventions chirurgicales classiques en passant par des orifices naturels.

En raison de la nature de la technique, l'endoscope flexible est en contact permanent avec les muqueuses, les sécrétions et excrétions corporelles ainsi qu'avec le sang. Il existe de ce fait un risque de transmission d'infections. Il faut donc utiliser du matériel à usage unique et/ou disposer d'un parc d'endoscopes et de matériels annexes en quantité suffisante pour permettre le respect de techniques de nettoyage et de désinfection rigoureuses et ceci, même si la pression du travail en pratique médicale est grande. Le personnel doit être compétent et en nombre suffisant. Il n'est pas permis de faire des économies, ni en temps ni en argent, sur la prévention des infections iatrogènes.

Le nettoyage, la désinfection et le stockage efficaces de l'endoscope flexible se font selon l'état actuel des connaissances scientifiques et conformément aux exigences fixées dans la présente annexe. Ces exigences doivent être appliquées dans toute pratique médicale, du cabinet de consultation au service hospitalier dans les différentes disciplines médicales endoscopiques.

Bien que le nettoyage des endoscopes flexibles doive toujours être réalisé de la même manière, l'application de mesures spécifiques est cependant nécessaire dans le cas de certains patients à risque.

La séquence de décontamination des endoscopes flexibles commence par un pré-nettoyage mécanique, suivi d'un nettoyage manuel enzymatique au moyen de détergents et enfin de la désinfection en machine ou manuelle. La question de l'entreposage des endoscopes flexibles nettoyés a également de l'importance et a aussi été traitée. Enfin, l'accent est mis aussi sur la traçabilité de ce processus jusqu'au niveau du patient, non seulement en raison du contrôle de qualité mais également vu l'augmentation des plaintes concernant les soins (*claims*).

2. Processus de nettoyage et de désinfection des endoscopes

Ce chapitre décrit les différentes étapes et manipulations liées au cycle complet de nettoyage-désinfection et/ou de stérilisation des endoscopes flexibles thermo- sensibles (souples). Chaque institution hospitalière rédige sur cette base sa propre procédure écrite qui sera validée par le **comité d'hygiène hospitalière**. De même dans la pratique privée, un document de bonnes pratiques sera rédigé. A titre informatif, un logigramme réalisé par le SFERD en 2009 est repris à **l'annexe 01**.

Dans les tableaux qui suivent sont reprises les exigences bactériologiques en fonction du type d'endoscope souple et du site anatomique exploré.

TABLEAU 1: Traitement en fonction du type d'endoscope flexible (liste non exhaustive).

Instruments	Voie d'accès	Site exploré	Traitement
Bronchoscope	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau
Laryngoscope	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau
Sondes d'échographie trans-oesophagienne	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau
Gastroscope	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau
Colonoscope	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau
Duodénoscope	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau
Entéroscope	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau
Cholédoscope Transpariétal	Stérile	Stérile	Stérilisation
Cholédoscope rétrograde	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau
Hystéroscope	Colonisée	Stérile	Stérilisation
Cystoscope	Colonisée	Stérile	Désinfection de haut niveau
Urétéroscope	Colonisée	Stérile	Stérilisation
Echoendoscope	Colonisée	Colonisée	Désinfection de haut niveau

La description du traitement des endoscopes dans les paragraphes suivants reprend systématiquement les étapes suivantes:

1. le pré-nettoyage;

2. la phase préparatoire;

3. la phase de traitement;

4. le stockage;

5. le transport.

2.1. Le pré-nettoyage

2.1.1. Objectif

Hormis l'élimination de toutes les salissures organiques, le but est d'obtenir une charge en germes (*bio burden*) la plus basse possible.

2.1.2. Procédure

A effectuer immédiatement après l'examen, dans le local d'examen:

- La face externe de l'endoscope est essuyée avec un chiffon humide (pour faciliter l'effet mécanique), doux, non plucheux et à usage unique ;
- Le canal à air/à eau (si présence) est insufflé d'eau de distribution et d'air pendant 10 secondes via le flacon laveur ;
- Les canaux à biopsie (si présence) et d'aspiration sont rincés à l'eau de distribution afin d'éviter les incrustations et les obstructions ;
- Le canal auxiliaire de lavage (si présence) doit être rincé ;
- Les connexions électroniques doivent être protégées par des capuchons d'étanchéité.

2.2. La phase préparatoire

Cette phase se déroule dans une pièce aménagée à cet effet. Cette phase est toujours réalisée manuellement et comprend les étapes suivantes:

1. le test d'étanchéité;
2. le nettoyage.

2.2.1. Le test d'étanchéité

2.2.1.1. Objectif

Le test d'étanchéité permet de détecter une perforation interne ou externe des canaux ou de la gaine de l'endoscope. L'infiltration d'eau endommage l'instrument et implique la mise hors circuit immédiate de l'endoscope et sa révision par le fabricant.

2.2.1.2. Procédure

Le test d'étanchéité est réalisé en insufflant de l'air par le testeur d'étanchéité dans la gaine de l'endoscope; cela se fait au moyen:

- soit d'une pompe manuelle équipée d'un manomètre: une diminution de pression sur le manomètre indique une fuite;
- soit d'une pompe électrique: l'air est insufflé dans ce cas en continu et à pression constante dans la gaine.

Dans les deux cas, l'endoscope sous pression peut alors être immergé sans risque d'infiltration d'eau. L'apparition de bulles indique le site de perforation. Il faut sortir l'appareil (encore sous pression) hors de l'eau. Lorsque la firme de distribution vient chercher l'appareil pour réparation, elle doit être informée que cet appareil n'est ni nettoyé ni désinfecté.

2.2.2. Le nettoyage

2.2.2.1 Objectif

L'objectif essentiel de cette étape est d'éliminer toutes les souillures et débris organiques par des actions chimiques et mécaniques en vue de réduire la charge de micro-organismes. En fonction du type de micro-organisme présent, des produits détergents utilisés et de leur mode d'utilisation, le nettoyage permet une réduction de 1 à 5 log d'une contamination initiale d'environ 10^8 à 10^9 CFU par endoscope.

2.2.2.2. Généralités

- Le nettoyage mécanique et chimique minutieux de l'endoscope (à l'intérieur et à l'extérieur) s'effectue toujours immédiatement après le pré-nettoyage, ce qui empêche les sécrétions d'adhérer.
- Il conditionne également l'efficacité de la procédure de désinfection et/ou de stérilisation.

2.2.2.3. Matériel

1. Le produit de nettoyage consiste en une solution enzymatique compatible avec l'endoscope ainsi qu'avec les produits de désinfection utilisés ultérieurement (aperçu des produits : voir point 3.5.) ;
2. Le personnel prenant en charge l'endoscope porte des gants « longues manchettes » à usage unique et non altérables par les produits utilisés, un tablier de protection et des lunettes ;
3. Les brosses de nettoyage sont de préférence à usage unique. Dans le cas contraire, l'intégrité du matériel doit être contrôlée après chaque utilisation. Le diamètre et la longueur de la brosse doivent être adaptés aux canaux de l'endoscope ;
4. Une éponge ou un chiffon doux, non plucheux et à usage unique;
5. Deux bacs suffisamment grands pour permettre l'immersion complète de l'appareil ;
6. Seringue(s) de 50 ml ou un système d'aspiration afin de faire circuler les produits dans les différents canaux ;
7. L'eau de distribution doit être exempte de micro-organismes mésophiles (*Legionella*, mycobactéries, ...) et à température inférieure à 30 °C.

2.2.2.4. Méthode de travail

1. Immerger l'endoscope dans la solution enzymatique détergente fraîchement préparée (extemporanée).
2. Enlever tous les pistons et les soupapes (à ouvrir). Les nettoyer manuellement avec la solution enzymatique. Ils doivent subir un traitement aux ultrasons ainsi qu'au laveur-désinfecteur.
3. Eliminer des canaux d'aspiration et à biopsie tous les tissus qui adhèrent au moyen d'une brosse. La brosse doit passer au moins trois fois dans les canaux. Le brossage peut être remplacé par une technique de nettoyage mécanisée équivalente permettant au minimum d'atteindre un résultat identique.
4. Aspirer ou injecter la solution enzymatique dans les différents canaux.
5. Veiller au nettoyage méticuleux de la partie distale de l'endoscope: optique et onglet d'Albarran (si présence).
6. Nettoyer la gaine externe et la tête de l'endoscope avec une éponge ou un chiffon doux.
7. Entre chaque utilisation d'un endoscope:
    - la solution utilisée pour le nettoyage est renouvelée;
    - le bac est nettoyé avec le même produit (solution enzymatique), puis est rincé.
8. Rincer soigneusement l'endoscope (face externe et canaux) et les accessoires à l'eau de distribution. L'eau doit être injectée ou aspirée dans les différents canaux. L'eau de rinçage est évacuée et le bac de rinçage est nettoyé.

2.3. La phase de traitement

2.3.1. Objectif

La phase de traitement comprend principalement le processus de désinfection. La désinfection vise à tuer les micro-organismes vivants (principalement les agents pathogènes).

La condition indispensable pour désinfecter correctement un matériel est de l'avoir au préalable nettoyé très soigneusement.

2.3.2. Désinfection automatisée

La désinfection automatisée ou en machine est vivement recommandée.

2.3.2.1. Généralités

Les principaux avantages d'un processus automatisé sont:

- la traçabilité de toutes les étapes;
- un temps de désinfection et une concentration des produits standardisés;
- la reproductibilité;
- une exposition minimale du personnel aux substances toxiques;
- aucune réutilisation de liquides de nettoyage ou de désinfection;
- le signalement d'interruption de cycle.

Une alarme signalant le non-raccordement des canaux de l'endoscope est à privilégier.

2.3.2.2. Procédure

Cette phase automatisée comprend les étapes suivantes:

- test d'étanchéité;
- nettoyage;
- désinfection;
- rinçage;
- séchage si l'appareil le permet.

Il faut veiller à ce que l'endoscope soit placé de manière adéquate dans l'appareil et que tous les canaux soient correctement raccordés, conformément aux instructions des fournisseurs.

2.3.2.3. Matériel

La machine à désinfecter doit répondre aux normes européennes existantes (EN ISO 15883-4 de février 2008). Il est impératif de respecter les cycles d'auto-désinfection de la machine selon les recommandations du fabricant. Il faut privilégier des contrats de maintenance avec celui-ci.

2.3.3. Désinfection manuelle

La désinfection manuelle ne sera utilisée qu'en cas de défectuosité temporaire de l'appareil de désinfection. Cette procédure devra être suivie scrupuleusement étape par étape.

La désinfection manuelle comporte un certain nombre d'inconvénients :

- Risques d'irritation respiratoire et cutanée pour le personnel en contact avec les produits.
- La traçabilité doit être réalisée manuellement.
- La maîtrise du processus est plus difficile.
- Risque d'erreurs lors de la préparation des solutions et de la durée de trempage.
- Risque de non-respect de la durée de conservation des produits et des solutions préparées ainsi que le rythme de renouvellement des solutions.

Les informations utiles et pratiques concernant la phase de désinfection (matériel et méthode de travail), la phase de rinçage et la phase de séchage (méthode de travail) de la **désinfection manuelle** sont reprises in extenso à **l'annexe 02** de ce document.

2.3.4. Stérilisation

En cas d'utilisation d'endoscopes critiques thermosensibles, une stérilisation doit être envisagée de manière anticipative afin d'être prêt pour l'intervention. Seules deux méthodes sont actuellement envisageables.

2.3.4.1. La stérilisation par trempage dans une solution d'agents chimiques stérilisants

Cette méthode doit être réalisée juste avant l'utilisation de l'endoscope quelle que soit la durée de son stockage.

- Les manipulations de désinfection et de rinçage doivent être réalisées de manière aseptique.
- Le personnel doit porter un tablier et des gants stériles, une coiffe recouvrant toute la chevelure, et un masque.
- Le bac de rinçage et l'eau doivent être stériles.
- Le temps de trempage doit être adapté et respecté. Il faut veiller à ce que tous les canaux, quel que soit leur diamètre, soient bien irrigués par le désinfectant et ensuite par l'eau stérile.
- Les chiffons utilisés pour sécher l'endoscope seront stériles.
- En fin de procédure, l'endoscope doit être parfaitement sec et posé dans un contenant stérile. Il doit être utilisé immédiatement sous peine de devoir recommencer la procédure.

2.3.4.2. La stérilisation au gaz (oxyde d'éthylène ou gaz plasma)

Cette méthode est utilisée pour la stérilisation d'instruments thermosensibles avec une lumière ouverte aux deux extrémités. La préférence va actuellement aux stérilisateurs à plasma Selon la méthode de stérilisation choisie et le modèle des appareils, il faut tenir compte des limites de diamètre et de longueur des canaux de l'endoscope.

Lors du placement des endoscopes souples dans les containers, il faut veiller à ce que leur angle de courbure ne soit pas inférieur à 30 °C.

- Il est nécessaire de mettre la valve de dépressurisation pour éviter des dégâts irréversibles.
- Les soupapes sont placées dans le panier.
- Après la stérilisation et la désorption éventuelle, le stockage de l'endoscope souple devra toujours se faire en position allongée pour éviter les déformations et les dommages de brisure. Il convient d'assurer une atmosphère pauvre en poussière, sèche et éviter les fluctuations de température.
- Il est nécessaire que le conditionnement porte une étiquette de traçabilité avec mention de la date de péremption.

2.4. Le stockage

Après séchage, les endoscopes sont stockés en suspension dans une armoire fermée réservée à cet effet. Les faces internes de l'armoire doivent être propres et désinfectées au moins une fois par semaine avec un désinfectant de surface.

Les accessoires (valves, soupapes, etc.) ne sont pas montés sur l'endoscope.
Ces pièces désinfectées sont conservées dans ces mêmes armoires.

n.b.: Les soupapes des endoscopes souples sont remises en place seulement au moment de l'utilisation. Il faut les lubrifier avec un gel approprié recommandé par les fabricants. Ne pas utiliser de produit à base de vaseline ou de paraffine qui risquent de dilater ou de dissoudre les composants en plastique. Eviter les lubrifiants en atomiseur dont les gaz propulseurs risqueraient d'endommager les surfaces de l'endoscope.

Le délai entre le traitement de l'endoscope et l'utilisation de celui-ci doit être établi. Si la croissance des micro-organismes a lieu, elle atteint un tel niveau après ces délais que la désinfection de l'endoscope est à nouveau indiquée

Les enceintes spéciales de séchage et de stockage des endoscopes améliorent la qualité et augmentent la durée du stockage des endoscopes (selon les recommandations du fabricant).

2.5. Le transport des endoscopes

Le transport d'un endoscope (après utilisation) d'un point à un autre doit être sécurisé et doit être réalisé dans des bacs suffisamment grands (nettoyés après chaque usage). L'utilisation d'un chariot roulant de transport diminue le risque d'endommagement des appareillages.

Lorsque l'endoscope doit quitter l'institution (par ex., pour une réparation), il est glissé dans une housse à usage unique et repositionné dans sa valise d'origine. Après réparation, la housse utilisée doit être jetée. Avant son utilisation, l'appareil doit subir un cycle complet de nettoyage-désinfection.

2.6. Vérification

Avant chaque utilisation, il faut contrôler l'intégrité et la fonctionnalité de chaque pièce de l'endoscope et de ses annexes. Les endoscopes défectueux doivent être mis hors circuit et réparés ou remplacés.

Dans le cas d'endoscopes munis d'optiques, l'observation de taches noires dans l'optique indique que certaines fibres sont brisées. Si 30 % des fibres lumineuses sont brisées, la lumière n'est plus assez puissante et l'endoscope devra être réparé.

2.7. Le traitement des pièces et accessoires annexes des endoscopes réutilisables

Toute une série d'accessoires (pinces à biopsie, ballonnets de dilatation…) sont souvent difficiles à nettoyer ce qui augmente le risque de transmission d'infection. Ces accessoires subissent un processus de stérilisation à la vapeur de manière à limiter ce risque ou il est fait usage de matériel jetable.

Les accessoires utilisés lors d'une endoscopie sont à répartir en 3 groupes:

1. accessoires pour l'endothérapie (c.-à-d. tout matériel introduit à travers l'endoscope);
2. accessoires attachés à l'endoscope;
3. dispositifs pour le processus de nettoyage.

Groupe 1. *Accessoires pour l'endothérapie*

- L'utilisation de dispositifs à usage unique a ici la préférence.
- Les dispositifs réutilisables doivent être stérilisés après chaque utilisation.
- Pour l'irrigation durant l'acte d'endoscopie, de l'eau stérile est utilisée. Les tubulures qui raccordent les canaux accessoires doivent suivre la même procédure que l'endoscope.

Groupe 2. *Accessoires attachés à l'endoscope*

Ce groupe de dispositifs (touches et soupapes, canules et récipients d'aspiration) n'entre pas en contact direct avec le patient lui-même mais il existe un risque important de contamination par le canal de l'endoscope.

- Le flacon de rinçage doit être stérilisé au minimum quotidiennement.
- Le flacon de rinçage stérile doit être rempli d'eau stérile.
- La tubulure d'aspiration est changée entre chaque patient.
- Si la poche d'aspiration n'est pas jetable, elle doit être décontaminée au moins une fois par jour en fin de programme.
- Tous les pistons et les soupapes (à ouvrir) sont enlevés et nettoyés manuellement avec la solution enzymatique. Ils doivent subir un traitement aux ultrasons ainsi qu'au laveur-désinfecteur.

Groupe 3. *Dispositifs pour le processus de nettoyage*

- Ces instruments n'entrent pas en contact direct avec le patient durant l'endoscopie.
- Des dispositifs à usage unique sont préférentiellement utilisés.
- Les brosses réutilisables doivent être nettoyées et rincées immédiatement après utilisation; ensuite, elles peuvent être nettoyées et désinfectées avec l'endoscope dans le désinfecteur d'endoscope.

3. Produits utilisés lors du nettoyage et de la désinfection des endoscopes flexibles thermosensibles

3.1. Généralités

Afin de diminuer au maximum le risque de transmission d'infection, les endoscopes flexibles thermosensibles (non-stérilisables) nécessitent un nettoyage complet et, au minimum, un haut niveau de désinfection après chaque utilisation. Les produits de nettoyage et de désinfection choisis doivent être adaptés au but visé et utilisés correctement sans endommager le matériel.

Le niveau de qualité du processus de désinfection dépendra, entre autres, de la qualité de l'eau et de la compatibilité entre le détergent et le désinfectant.

L'expertise des hygiénistes, pharmaciens et fabricants peut aider au choix adéquat des produits.

3.2. Définitions

Détergence :

Action de nettoyer en entraînant, par dissolution, les souillures. **Désinfection** :
La désinfection est une opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par les milieux inertes contaminés, en fonction des objectifs fixés. Le résultat est limité aux micro-organismes présents au moment de l'opération.

La désinfection est caractérisée par son niveau, par les produits utilisés et par le type d'action (chimique et/ou thermique).

3.3. Efficacité des processus de nettoyage et de désinfection

Un pré-nettoyage manuel et un nettoyage font non seulement disparaître les souillures visibles mais engendrent également une réduction bactérienne importante. Ils permettent une meilleure accessibilité de la surface de l'endoscope au désinfectant et la désinfection devient dès lors plus efficace.

Tout processus de désinfection est voué à l'échec si le nettoyage est insuffisant !

Une désinfection efficace porte sur :

- l'utilisation d'un laveur-désinfecteur;
- une désinfection de haut niveau dans un espace dédié à cet usage doté d'une ventilation efficace et d'une extraction de l'air ambiant;
- l'utilisation de désinfectants selon les instructions des fabricants et en accord avec les recommandations actuelles de la littérature scientifique;
- le passage d'un désinfectant de haut niveau à travers l'endoscope à la température correcte et pendant la durée appropriée définie par le fabricant;
- le rinçage, après la désinfection, avec de l'eau stérile ou bactériologiquement maîtrisé ;
- un séchage correct de l'endoscope;
- le respect de la fréquence de renouvellement de la solution désinfectante : la réutilisation du désinfectant est possible en entretien manuel mais pas en entretien automatique avec un laveur-désinfecteur. En effet, contrairement à la désinfection manuelle, le risque de dépôt puis de relargage des germes à partir des filtres, des tubulures et de l'ensemble du circuit de redistribution de la solution désinfectante dans les appareils de désinfection est considéré comme étant un facteur de risque à prendre en compte.

L'analyse des facteurs qui conditionnent une désinfection efficace à l'aide d'un désinfectant liquide comprend : le nettoyage antérieur de l'objet, la présence de charge organique et inorganique, le type et le niveau de contamination microbienne, la concentration du produit germicide, le temps d'exposition, la température, le pH, la présence de biofilms ou l'inhibition de l'action germicide par d'autres substances (savons anioniques)...

Des **règles supplémentaires** doivent être appliquées pour la **désinfection manuelle** :

- réaliser des tests quotidiens de contrôle de la concentration des désinfectants avec des bandelettes témoins ou les kits fournis par les fabricants ;
- respecter la fréquence de renouvellement du bain recommandée par le fabricant. Dans tous les cas, la solution désinfectante doit être limpide. La présence de souillures est le signe d'un mauvais nettoyage et impose l'amélioration de l'étape de nettoyage et le renouvellement de la solution désinfectante.

Quelques agents pathogènes sont listés ci-dessous par ordre décroissant de résistance aux agents désinfectants :

- Prions – ATNC (Agents Transmissibles Non Conventionnels) -Maladie de Creutzfeldt-Jakob n Spores bactériennes
- *Clostridium difficile* n Coccidies – *Cryptosporidium parvum*
- Mycobactéries – *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium terrae*
- Virus non lipidiques ou petits virus – poliovirus, coxsackie virus, virus de l'hépatite B
- Levures et moisissures – *Aspergillus* ou *Candida*
- Bactéries végétatives – *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*
- Virus lipidiques ou de taille moyenne – *HIV*, virus de l'herpès

Clostridium difficile est l'une des rares bactéries sporulées mise en cause dans des cas sporadiques ou épidémiques d'infections hospitalières. De nombreuses endoscopies sont réalisées chez les patients porteurs de *Clostridium difficile*. Le matériel d'endoscopie peut représenter une voie de contamination.

Les spores de *Clostridium difficile* sont considérées comme étant très résistantes aux agents désinfectants. Néanmoins, elles seraient plus sensibles que celles de *Bacillus subtilis* ou de *Clostridium sporogenes* qui sont les spores bactériennes testées dans les normes AFNOR (Association Française de Normalisation). Un nettoyage soigneux précédant la phase de désinfection devrait permettre de maîtriser ce risque.

3.4. Questions à se poser lors des choix de produits

Le choix d'un produit de nettoyage et/ou de désinfection doit s'effectuer en utilisant les critères présentés ci-dessous.

3.4.1. Activité du produit

- Le produit examiné répond-il bien au besoin et à l'usage prévu?
- Son activité désinfectante a-t-elle été testée selon les normes adaptées à son domaine d'application? La fiche technique est-elle précise, claire et complète?
- L'étiquette de chaque conditionnement (flacon, bidon, dose…) comporte-t-elle des informations précises, claires et complètes sur la concentration d'utilisation, le mode de préparation et les contre-indications?
- L'étiquette et la documentation commerciale mentionnent-elles un numéro de téléphone pour obtenir des informations complémentaires ou des réponses à des questions particulières?
- La fiche de données de sécurité du produit est-elle disponible?
- Les recommandations du fabricant au sujet de la compatibilité avec les endoscopes sont-elles disponibles?

3.4.2. Information

- Le produit est-il agressif ou corrosif pour les surfaces à traiter ou pour les dispositifs médicaux?
- Le temps de contact est-il connu?
- Le produit est-il facilement soluble?
- Le produit se rince-t-il facilement?
- Le produit peut-il subir un traitement aux ultrasons?
- L'eau dure peut-elle diminuer son efficacité?
- La date de péremption pour ce produit est-elle signalée sur chaque conditionnement?
- Après préparation, le délai d'utilisation recommandé est-il connu?
- Le temps de latence pour la formation de l'APA (Acide Peracétique) est-il indiqué?

- Le produit est-il biodégradable?
- Qu'en est-il de l'élimination des déchets (volume, mesures particulières pour éliminer les flacons vides)?
- Les incompatibilités sont-elles notifiées?
- Le produit est-il marqué CE?
- La production de mousse est-elle limitée lors de son utilisation?

3.4.3. Sécurité et ergonomie

- Quelle est la toxicité du produit pour les utilisateurs?
- Le conditionnement du produit est-il ergonomique (taille et poids des bidons, intérêt des flacons et des doses...), stable, en rapport avec la place disponible?
- L'odeur du produit est-elle compatible avec une utilisation journalière?

3.4.4. Coût des produits

- Une analyse des prix permet-elle de comparer les coûts réels? (produits prêts à l'emploi et à diluer, volumes, durée maximale d'utilisation des solutions...).

3.5. Choix des produits

3.5.1. Produits de nettoyage

Des détergents à action enzymatique sont, de préférence, utilisés. L'utilisation de poudre et de produits colorés doit être évitée. L'usage de détergents sans savon est recommandé. La mousse de savon peut empêcher un bon contact des fluides avec les surfaces du matériel et réduire la qualité d'ensemble du processus de nettoyage. Le détergent sélectionné doit pouvoir éliminer les débris organiques et/ou inorganiques.

Les détergents peuvent contenir les substances aux propriétés nettoyantes suivantes :

- des surfactants qui réduisent la tension de surface et facilitent donc l'élimination des débris;
- du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) activé qui dissout efficacement les débris à température ambiante;
- des protéases qui cassent les débris protéiniques en sous unités plus petites et plus solubles;
- des amylases qui catalysent l'hydrolyse de l'amidon;
- des lipases qui hydrolysent les débris contenant des acides gras;
- des composés d'ammonium quaternaire;
- etc.

Les produits qui contiennent des aldéhydes ne doivent pas être utilisés pour le nettoyage car ils dénaturent et coagulent les protéines. De même les détergents contenant des composés aminés ou du glucoprotamine ne doivent pas être utilisés en combinaison avec du glutaraldéhyde pour la désinfection car ils peuvent provoquer des réactions chimiques susceptibles d'entraîner des résidus colorés. Les détergents enzymatiques sont généralement plus actifs à une température supérieure à 20-22 °C et les temps de contact doivent être respectés comme spécifié par le fabricant. Les produits de nettoyage enzymatique ont l'avantage de présenter un pH neutre et de constituer une moindre charge polluante pour l'environnement.

3.5.2. Produits désinfectants

Le désinfectant idéal est efficace contre un grand nombre d'organismes y compris les virus véhiculés par le sang et les prions. Il est compatible avec les endoscopes, les accessoires et les unités de nettoyage d'endoscopes. Il est non-irritant et sans danger pour l'utilisateur et pour l'environnement. L'alcool ne peut dans ce cas être utilisé comme une alternative à la désinfection car il fixe les protéines.

Leur usage :

Les produits désinfectants peuvent être utilisés pour la désinfection manuelle et/ou la désinfection automatisée.

Les produits suivants sont principalement destinés à la **désinfection automatisée**. Les informations relatives aux produits destinés à la désinfection manuelle sont consultables dans la deuxième partie de **l'annexe 02** dédiée à ce type de traitement.

A. Le glutaraldéhyde minimum 2 % (GA)

Le GA est l'un des désinfectants les plus communément utilisés pour la désinfection des endoscopes.

Activité :

Bactéricidie, virucidie, sporicidie (le temps de contact nécessaire est important, se référer aux recommandations du fabricant), fongicidie, mycobactéricidie (action lente et il y aurait des phénomènes de résistance). **Avantages** :

- Il possède un large spectre d'activité et est peu onéreux.
- Il n'endommage pas les endoscopes, les accessoires ou l'unité de nettoyage automatique.

Inconvénients :

- Il est inefficace contre les prions. Dans quelques pays, son usage n'est plus autorisé.
- Impact sur la santé du personnel: irritations, en particulier au niveau des yeux, de la peau et des voies respiratoires. Risque d'allergie.
- Sécurité des patients: la littérature décrit la survenue après une colonoscopie de colites, des crampes abdominales et des diarrhées sanglantes causées par des résidus de GA à la suite d'un rinçage insuffisant.

D'autres inconvénients du GA sont la coagulation des protéines avec formation de biofilms et l'impossibilité d'éliminer toutes les mycobactéries atypiques avec les durées de contact habituelles. Cela peut provoquer un risque d'infection croisée chez les patients immunodéprimés avec, par exemple, des organismes comme *Mycobacterium avium complex*.

B. L'orthophtalaldéhyde 0,55 % (OPA)

L'OPA est un désinfectant plus stable et très efficace. Il est pratiquement sans odeur, il ne produit pas d'émanations nocives, ne requiert pas d'activation. Il est stable avec des valeurs de pH se situant entre 3 et 9.

Activité:

Bactéricidie, virucidie, fongicidie et activité sporicide (pour cette dernière, le temps de contact est très important; il faut se référer aux recommandations du fabricant).

Le niveau de désinfection (haut, intermédiaire) en est également tributaire.

Des études ont démontré une activité mycobactéricide supérieure à celle du GA (réduction de 0,5 log des mycobactéries en 5 minutes). L'OPA demande des temps d'exposition plus longs pour les mycobactéries résistantes au glutaraldéhyde.

Avantages :

- haut niveau de désinfection en 12 minutes;
- longue durée d'efficacité du produit (deux semaines).

Inconvénients :

- Il a un coût élevé.
- Il cause une coagulation des protéines avec formation de biofilms.
- Il existe peu de données sur les niveaux d'exposition et les risques à long terme pour le personnel. L'exposition à des vapeurs d'OPA peut irriter l'appareil respiratoire et les yeux. Une bonne ventilation des locaux et son rangement ou stockage dans des récipients scellés est nécessaire.
- Il peut provoquer des tâches grises sur la peau, les vêtements, les appareils ou les surfaces.

C. L'acide peracétique de 1.100 à 3.500 ppm (APA)

L'APA (Acide Peracétique) est un désinfectant très efficace qui peut se révéler être une alternative valable au glutaraldéhyde. Comparé au GA, l'APA présente une meilleure efficacité biocide et une action plus rapide. L'acide peracétique a la propriété de détruire des débris rendus plus durs par l'utilisation du GA, dans les canaux de biopsie. Ce produit est utilisé depuis longtemps dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique, aucune résistance n'a été rapportée et son large spectre d'activité suggère que les micro-organismes sont incapables de développer une résistance à l'acide peracétique. Ce produit est peu inhibé par les matières organiques et est compatible avec de nombreux matériaux.

Il est important de noter que l'acide peracétique est commercialisé sous de nombreuses marques avec des concentrations, des temps contacts et des effets secondaires différents .Il faut toujours consulter les données figurant sur l'emballage et la fiche technique.

Activité :
Bactéricidie, virucidie, fongicidie, mycobactéricidie, sporicidie et actif contre les « prions » (groupe II).

Avantages :

- En termes d'impact, l'APA représente une charge moindre pour l'environ nement que le GA. Il ne fixe pas les protéines.

Inconvénients :

- L'un des plus importants inconvénients de l'acide peracétique est qu'il est moins stable que le GA. Deux produits doivent être mélangés pour obtenir de l'APA et un délai de maturation doit être respecté pour que le produit soit efficace.
- Il est corrosif, irritant et présente une odeur de vinaigre qui peut être désagréable pour le personnel.
- L'action oxydatrice de l'acide peracétique peut provoquer des fuites dans les canaux internes de l'endoscope, surtout si ce dernier a été précédemment désinfecté avec du GA. Un même endoscope ne peut pas être désinfecté avec de l'APA et du GA alternativement. Si l'utilisateur souhaite passer du GA à l'APA, il sera nécessaire de contacter le fabricant de l'endoscope pour mener à bien les changements nécessaires.

- L'APA provoque également la décoloration des endoscopes, mais sans dommage fonctionnel.

D. L'eau électrolysée (EAW: Electrolytic Acid Water)

Certains désinfecteurs utilisent un procédé de désinfection original en cours de développement (eau électrolysée acide) qui pourrait présenter de nombreux avantages mais qui est encore en attente de validation.

4. Surveillance de la qualité et contrôles

4.1. Introduction

La surveillance de la qualité est essentielle pour garantir la sécurité du patient, y compris lors d'utilisation de matériel endoscopique. Il faut en tout cas vérifier si le processus de désinfection est efficace pour prévenir la transmission de microorganismes.

En milieu hospitalier, suivant le domaine d'application, les responsables de chaque secteur doivent veiller à la bonne installation des locaux et à la réalisation correcte des processus (département technique pour la ventilation, conseiller en prévention pour la protection du personnel, responsable du service d'endoscopie pour la mise en application et la vérification des procédures…).

En pratique privée, le responsable doit lui-même garantir la qualité et le contrôle du matériel endoscopique.

Il faut examiner les différents aspects de ces contrôles de la qualité. Ceux-ci sont répartis en indicateurs structurels, indicateurs de processus et indicateurs de résultats.
Il est recommandé de convertir ces indicateurs en listes de points (*checklist*) adaptées à la situation locale. Ces listes permettent de réaliser un audit rapide.

Ce chapitre concerne la surveillance de la qualité du processus de désinfection tant manuel qu'en machine.

Si, malgré tout, des infections devaient survenir, il est alors essentiel de définir l'origine de ces dernières. Ce chapitre se clôture donc par un volet concernant l'enquête épidémiologique à réaliser lors de la survenue d'une infection liée à l'endoscopie.

4.2. Indicateurs liés à la structure

Les indicateurs structurels permettent de vérifier dans quelle mesure les locaux satisfont aux conditions structurelles permettant de garantir une désinfection sûre et adéquate du matériel endoscopique. Ces indicateurs se rapportent à des conditions liées à l'infrastructure, à des conditions opérationnelles et à des conditions organisationnelles.

4.2.1. Conditions liées à l'infrastructure

Il faut vérifier si les locaux et l'aménagement des locaux destinés au nettoyage et à la désinfection des endoscopes sont adaptés à ces opérations. Ce contrôle doit être réalisé avant la mise en service de ces locaux mais peut être répété ensuite, par ex. annuellement.

Les paramètres à évaluer sont les suivants:

4.2.1.1. Conditions générales à satisfaire

- Dans le local d'examen, la ventilation est suffisante (en cas de bronchoscopie → 6-12 renouvellements d'air par heure).

- Dans le local d'examen, l'équipement nécessaire à un premier nettoyage immédiat et adéquat de l'endoscope est présent.
- Le local dans lequel le processus de désinfection sera réalisé est distinct des locaux d'examen tout en restant facilement accessible.
- Une séparation entre les zones propre et sale est garantie.
- L'équipement pour l'hygiène des mains (lavage, friction, désinfection, gants) est prévu.
- Des informations concernant la qualité de l'eau sont disponibles: dureté, microbiologie {voir **tableaux 2** et **3**}, etc.

- Les produits utilisés sont stockés en toute sécurité.
- Un bac adéquat est présent pour le nettoyage manuel.
- Des fiches reprenant les instructions pour le nettoyage sont présentes (produit, opérateur, fréquence).
- Tous les endoscopes, accessoires, appareils de désinfection et le cas échéant séchoirs sont identifiés (afin de pouvoir faire le lien avec les résultats des contrôles de qualité, voir également sous le point 4.4. « Indicateurs liés aux résultats »).
- L'endoscope de même que ses soupapes et boutons doivent toujours être nettoyés, désinfectés et conservés ensemble.

4.2.1.2. Conditions à satisfaire pour la désinfection et le rinçage

en cas de désinfection et de rinçage automatisés

- Le circuit d'arrivée et d'évacuation d'eau, l'équipement électrique et la température ambiante satisfont aux conditions posées par le fabricant et à la législation.
- La qualité exigée pour l'eau utilisée dans les laveurs-désinfecteurs auto matiques est obtenue en utilisant des microfiltres de 0,2 µ.

en cas de désinfection et de rinçage réalisés manuellement

- Une ventilation correcte est installée (hotte aspirante et extraction de l'air ambiant) pour protéger l'opérateur des émanations; les vapeurs sont aspirées et ce, de préférence vers l'arrière (arrêté royal du 19 mai 2009 modifiant l'arrêté royal du 11 mars 2002[1]).
- Une dépression relative est présente dans le local.
- Des bacs adéquats pour la désinfection et le rinçage sont présents.
- Si l'on utilise des produits toxiques (comme le glutaraldéhyde), ces récipients sont fermés par un couvercle.
- Des équipements de protection sont présents (masque, lunettes de protection, gants en nitrile, tablier de protection à manches longues).
- La qualité de l'eau pour le nettoyage manuel doit satisfaire aux exigences posées dans les tableaux ci-dessous.

TABLEAU 2: Niveau de la qualité de l'eau à utiliser selon le niveau de traitement requis.

Traitement requis	**Procédure**
Stérilisation chimique	Eau stérile
Désinfection de haut niveau par trempage	Eau bactériologiquement maîtrisée (filtrée) c'est-à-dire exempte de *Pseudomonas aeruginosa* Par ex. : rinçage terminal des fibroscopes

Désinfection de niveau intermédiaire	Eau répondant aux critères de potabilité (standard) Par ex : rinçage intermédiaire de tous les dispositifs médicaux / rinçage terminal des endoscopes digestifs.

TABLEAU 3: Critères bactériologiques retenus pour l'eau pour des soins « standard » et pour les eaux bactériologiquement maîtrisées.

Type de recherche	**Eau standard**	**Eau bactériologiquement maîtrisée**	
	Niveau cible[1]	**Niveau cible**	**Niveau d'action[2]**
Flore aérobie revivifiable à 22 °C	≤ 100 CFU/ml	≤ 1 CFU/100ml	≥ 10 CFU/100 ml
Flore aérobie revivifiable à 36 °C	≤ 10 CFU/ml	–	–
Coliformes totaux	< 1 CFU/100ml	–	–
Pseudomonas aeruginosa	< 1 CFU/100ml	< 1 CFU/100ml	≥ 1 CFU/100ml

[1] *niveau à atteindre*

[2] *niveau demandant une correction*

4.2.1.3 Conditions à satisfaire pour le séchage et l'entreposage sont présents :

- air comprimé médical;
- alcool 70 %, seringues, linges propres/stériles;
- des armoires fermées en suffisance pour l'entreposage en suspension des endoscopes. Elles sont bien ventilées;
- des systèmes de rangement faciles à nettoyer pour les accessoires stériles ou désinfectés.

Si des séchoirs pour endoscopes sont installés, les équipements électriques et les autres équipements techniques (p. ex. raccordement à l'air comprimé) satisfont aux conditions posées par le fabricant et la législation.

4.2.2. Conditions opérationnelles

4.2.2.1. Conditions à satisfaire pour la désinfection et le rinçage

en cas d'utilisation de laveurs-désinfecteurs

Ces conditions sont contrôlées lors de l'installation de l'appareil, après réparations, en cas de modification des processus et annuellement.

Du personnel spécialisé se charge de ce contrôle (des connaissances en microbiologie, hygiène hospitalière, produits chimiques, endoscopes flexibles et réglementation sont exigées). Le fabricant doit donner des instructions sur la manière dont les différents paramètres et les différentes fonctions peuvent être testés.

- L'appareil fourni satisfait aux exigences posées par la norme EN ISO 15883-4. L'appareil est correctement installé.

- Les fonctions d'alarme sont opérationnelles et fonctionnent correctement.
- L'appareil fonctionne de telle manière que l'on peut vérifier les paramètres préétablis suivants:
    - la température, la pression et le *flow* répondent aux exigences (calibrage des capteurs);
    - le dosage des produits répond aux exigences (calibrage des systèmes de dosage).
- Les produits utilisés ne sont pas périmés. *en cas de désinfection et de rinçage réalisés manuellement*
- Les produits utilisés ne sont pas périmés.
- Les produits/solutions utilisés sont encore actifs et limpides (p. ex. bande test pour le glutaraldéhyde).

4.2.2.2. Conditions à satisfaire pour le séchage et l'entreposage

(Si des séchoirs pour endoscopes sont utilisés.)

- L'appareil fourni satisfait aux exigences posées (*French standard* NF S98-030).
- L'appareil est correctement installé.
- Les fonctions d'alarme sont opérationnelles et fonctionnent correctement.

4.2.3. Conditions organisationnelles

- Des fiches de sécurité sont disponibles pour tous les produits utilisés.
- Des fiches d'utilisation sont disponibles pour tous les produits utilisés.
- Le guide d'utilisation des endoscopes est disponible.
- Un coordinateur est désigné pour le contrôle du processus.
- Les modes d'emploi des appareils présents (laveur-désinfecteur d'endo scopes, séchoir...) sont disponibles.
- Un schéma d'entretien des appareils présents est établi.
- Le personnel possède les qualifications nécessaires (formation, compétences...).
- Une procédure est disponible concernant le nettoyage et la désinfection, le séchage et l'entreposage du matériel endoscopique.
- Les différents appareillages, produits et endoscopes sont compatibles entre eux.

=> conditions concernant les contrôles microbiologiques (voir également sous « indicateurs liés aux résultats »)

- Les conditions concernant les procédures de prélèvements et l'interprétation des résultats des contrôles microbiologiques sont consignées dans un document. Dans une institution de soins, ce document est approuvé par le Comité d'hygiène hospitalière.
- Un plan d'échantillonnage pour les contrôles bactériologiques est défini
- (routine, validation de l'appareil, suspicion de transmission d'infection iatrogène).
- Un registre reprenant les résultats des cultures précédentes peut être consulté dans le service d'endoscopie.
- Des instructions en cas de résultats non conformes sont présentes dans le service d'endoscopie.

4.3. Indicateurs liés au processus

Ces indicateurs permettent de vérifier que:

- la procédure de nettoyage et de désinfection du matériel endoscopique est complètement et correctement suivie (par ex. produits adéquats, bonne concentration, temps de contact adéquat, respect des étapes...) ;

- la procédure de séchage et d'entreposage du matériel endoscopique est complètement et correctement suivie ;
- la fréquence de renouvellement des produits est correctement maintenue ;
- un registre est tenu à jour pour chaque endoscope et chaque laveur désinfecteur d'endoscopes.

4.4. Indicateurs liés aux résultats

=> contrôles microbiologiques

Des contrôles microbiologiques peuvent être recommandés :

- comme élément de la validation lors de l'acquisition, après réparations et après une modification majeure de la procédure;
- en routine pour contrôler les résultats de l'ensemble du processus;
- en cas de suspicion de transmission d'infections, un échantillonnage est réalisé à plusieurs endroits.

Lors de la réalisation de ces derniers, il faut savoir que :

- les contrôles microbiologiques sont toujours réalisés en accord avec le laboratoire compétent;
- l'échantillonnage est réalisé par des collaborateurs de l'hygiène hospitalière et/ou de l'endoscopie;
- une exécution aseptique est exigée;
- on a le choix entre:
    - un échantillonnage des endoscopes après réalisation d'un processus complet de lavage, séchage et stockage;
    - un challenge test (définition et explication, consulter EN ISO 15883).
- le coordinateur veille à ce que toutes les données soient rassemblées et réalise une analyse des tendances afin d'anticiper une épidémie éventuelle.

4.4.1. L'endoscope

4.4.1.1. Fréquence des cultures de routine.

- Les tests microbiologiques peuvent être limités pour autant qu'un contrôle technique correct de l'appareillage soit réalisé et qu'un contrôle documenté des processus (registre) ait lieu.
- Un prélèvement annuel sur chaque endoscope est nécessaire. Un système de rotation peut être mis en place dans lequel des cultures de routine peuvent être par exemple, réalisées tous les trois mois, sur une partie du parc des endoscopes.
- La culture d'un prélèvement réalisé au niveau de l'endoscope et celle de l'eau de rinçage du laveur-désinfecteur d'endoscopes duquel cet endoscope est issu doivent être réalisées simultanément quand il y a suspicion de contamination ou lors de *challenge test* non conforme.

4.4.1.2. Méthode

les canaux

- Seringuer chaque canal avec 20ml de solution physiologique stérile (NaCl 0,9 %). Récolter ce liquide dans un récipient stérile.
- Utiliser si nécessaire des raccordements appropriés afin de relier la seringue au canal. Suivre pour ce faire les indications du fabricant de l'endoscope.

la surface

- Utiliser des écouvillons stériles imbibés de solution physiologique stérile (NaCl 0,9 %) pour prendre des frottis en différents endroits de la surface externe de l'endoscope, p. ex. l'extrémité distale, les orifices des canaux...
- Placer chaque écouvillon séparément dans un milieu de transport adéquat.

le flacon laveur couplé

- Prélever 200 ml d'eau dans le flacon laveur couplé au moyen d'une seringue stérile.
- Utiliser si nécessaire des raccordements adéquats pour relier la seringue au flacon. Suivre pour ce faire les indications du fabricant de l'endoscope.

4.4.2. Le laveur-désinfecteur d'endoscopes (LDE)

4.4.2.1. Fréquence

- Les prélèvements pour les cultures de routine sont réalisés à des intervalles de maximum trois mois.

4.4.2.2. Méthode

- Prélever 200 ml de la dernière eau de rinçage au moyen d'une seringue stérile.
- Suivre pour ce faire les indications du fabricant du laveur-désinfecteur d'endoscopes.

4.4.3. Interprétation des résultats

4.4.3.1. Généralités

Tant les organismes indicateurs que le nombre total de germes peuvent être déterminés.

Par la présente annexe, la recherche des micro-organismes indicateurs est effectuée suivants :

- *Enterobacteriaceae*;
- *Pseudomonas*;
- Staphylocoques;
- ...

4.4.3.2. Valeurs de référence

De manière analogue, cette même source délivre les informations indicatives suivantes:

- Échantillon liquide des canaux:
  - < 20 CFU/canal;
  - pas de micro-organismes indicateurs présents.

- Ecouvillons
  - Quantification non recommandée;
  - pas de micro-organismes indicateurs.
- Cultures de l'eau
  - < 10 CFU par 100 ml;

- pas de micro-organismes indicateurs.

TABLEAU 4 : L'interprétation des résultats pour la surveillance microbiologique des endoscopes (les valeurs sont données à titre indicatif).

Niveau de désinfection	**Niveau cible**	**Niveau d'alerte**	**Niveau d'action**
Désinfection de haut niveau et rinçage à l'eau stérile	Flore totale < 1 UFC	–	Flore totale ≥ 1 UFC **OU** présence de micro-organismes indicateurs
Désinfection de niveau intermédiaire et rinçage à l'eau bactériologiquement maîtrisée*	Flore totale < 5 UFC **ET** absence de micro-organismes indicateurs	Flore totale 5-25 UFC **ET** absence de micro-organismes indicateurs	Flore totale > 25 UFC **OU** présence de micro-organismes indicateurs
Désinfection de niveau intermédiaire et rinçage à l'eau pour soins standard*	Flore totale < 25 UFC **ET** absence de micro-organismes indicateurs	Flore totale 25-100 UFC **ET** absence de micro-organismes indicateurs	Flore totale > 100 UFC **OU** présence de micro-organismes indicateurs

* *Pour l'interprétation des résultats il faut avoir à disposition un résultat récent de contrôle microbiologique de l'eau de rinçage ou il faut réaliser un contrôle de cette eau en parallèle.*

4.4.3.3. Interprétation et actions

TABLEAU 5 : Interprétation et actions en fonction du micro- organisme concerné.

Micro-organisme	**Interprétation**	**Action**
E. coli, entérocoques, *Enterobacteriaceae*	Nettoyage ou désinfection insuffisant (canaux non brossés, concentration ou temps de contact des produits utilisés insuffisant, ...)	Contrôle de la procédure de désinfection en mettant l'accent sur le nettoyage
	Défauts mécaniques ou électroniques du laveur-désinfecteur d'endoscopes Erreurs de conception de l'appareil avec eau stagnante	Contrôle complet de l'appareil
P. aeruginosa et autres gram négatifs non fermentants	Rinçage insuffisant Contamination de l'eau de rinçage Contamination du laveur-désinfecteur en raison d'une défaillance mécanique ou électronique Contamination du système de filtration Erreurs de conception de l'appareil avec eau stagnante	Contrôle de l'arrivée d'eau et de la procédure de rinçage: Qualité de l'eau Rinçage manuel ou en machine Contrôle complet de la machine Cycle d'auto-désinfection
	Séchage insuffisant avant stockage	Contrôle de la procédure de séchage et de la ventilation dans les locaux de stockage
S. aureus, *S. epidermidis*	Recontamination des endoscopes par : entreposage ou transport incorrect hygiène des mains insuffisante	Contrôle des procédures d'entre- posage, de transport et de manipulation manuelle
	Contamination durant la prise d'échantillons	Répéter la prise d'échantillon
Mycobactéries atypiques, *Legionella spp.*	Contamination du laveur-désinfecteur d'endoscopes et de l'arrivée d'eau	Contrôle de l'arrivée d'eau et de procédures Rinçage manuel ou en machine Cycle d'auto-désinfection Contrôle complet de la machine

4.5. Enquête épidémiologique en cas d'infections liées à l'endoscopie

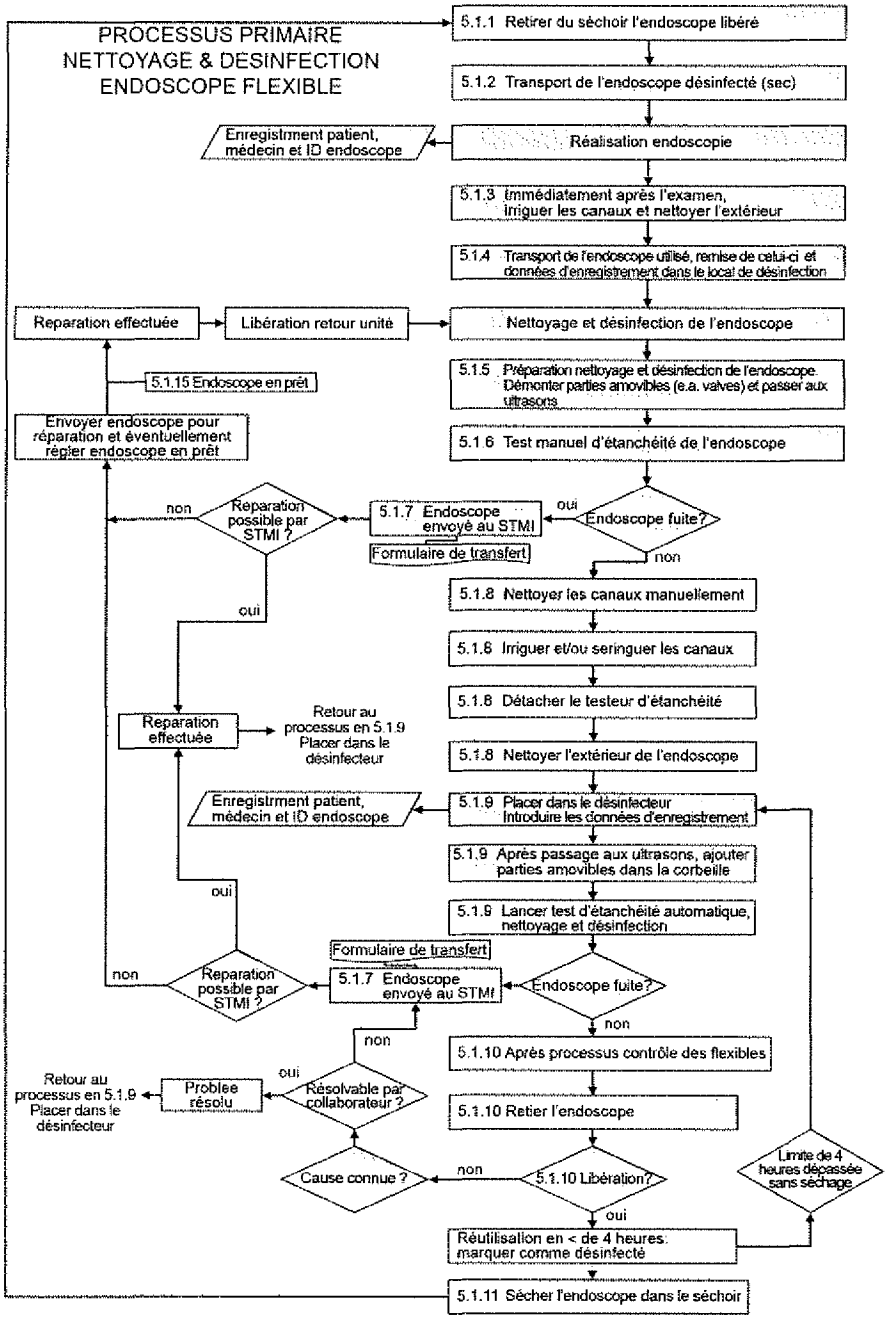
Les infections nosocomiales liées à l'endoscopie – autres que celles dues à l'auto-infection – sont dues la plupart du temps au non-respect des directives nationales et internationales en la matière. Des audits ponctuels sur l'application correcte des méthodes de travail prescrites dans la pratique journalière peuvent prévenir le risque de transmission.
Si des infections dont la cause pourrait être une endoscopie devaient néanmoins apparaître, une enquête épidémiologique soigneuse devrait alors être mise en place. Celle-ci se déroule en concertation avec l'Equipe d'hygiène hospitalière et le laboratoire de microbiologie.

- La détection d'une infection survenant dans les 72 heures et semblant liée à l'endoscopie doit être signalée au service d'endoscopie et faire l'objet d'un enregistrement.
- La traçabilité tant des procédures d'examen, des patients, des manipulateurs de matériel que des procédures de désinfection, de séchage et d'entre posage et des matériaux eux-mêmes doit être assurée afin de pouvoir retrouver la source de la contamination en cas de problème infectieux. Pour chaque procédure de nettoyage-désinfection et de stockage, un enregistrement manuel ou (de préférence) automatisé doit être tenu à jour et reprendre au minimum:
    - l'identification de l'endoscope et des appareillages;
    - les données du patient;
    - l'exécutant des différentes sous-procédures;
    - les résultats des cultures microbiologiques;
    - les problèmes éventuels, leur analyse et les actions entreprises.

  Cet enregistrement doit pouvoir être consulté à tout moment et être facilement accessible. Conformément à la législation concernant les dossiers médicaux, les données sont conservées durant 30 ans.
- En cas d'épisode épidémique, une recherche intensive de la source de contamination est réalisée:
    - contrôle microbiologique des endoscopes (tous les canaux, surfaces internes et externes et le flacon laveur) ;
    - contrôle du laveur-désinfecteur d'endoscopes (contrôle microbiologique de la dernière eau de rinçage, vérification des filtres) ;
    - contrôle microbiologique de l'eau de distribution;
    - vérification des éventuels filtres externes.
- En cas d'épisode épidémique, les endoscopes/appareillages/locaux d'examen concernés sont mis hors d'usage jusqu'à ce que les tests microbiologiques et/ou le respect des étapes du processus garantissent à nouveau la sécurité d'emploi.
- En cas de suspicion d'une contamination et/ou d'épidémie, les patients concernés sont rappelés pour évaluation des infections possibles.

6. Annexes

annexe 01 Logigramme SFERD (2009, p.23).



<u>Annexe 02-1</u> : Points importants concernant la désinfection manuelle.

a) Phase de désinfection

a-1) Matériel

Différents produits existent sur le marché. Les plus utilisés sont le glutaraldéhyde, l'acide peracétique et l'ortho-phtalaldéhyde. Ces derniers sont actifs contre les bactéries végétatives, les mycobactéries, les virus et les moisissures pour autant que la concentration et les temps de contact soient respectés. L'efficacité de la solution est généralement testée au moyen de bandelettes. Un aperçu des différents produits avec leurs avantages et leurs inconvénients est également repris au point 3.5. (désinfection automatisée).

a-2) Méthode de travail

En raison de leur toxicité et de leur mutagénicité potentielle, les solutions doivent être utilisées dans des bacs d'immersion fermés et dans des locaux bien ventilées (6 vol/h) : la présence d'une hotte pour une bonne évacuation des vapeurs est très importante.

Le personnel en charge de la désinfection du matériel doit être équipé d'une tenue visant à le protéger du contact et des projections de produits contaminés ou toxiques : gants en nitrile à longues manchettes, de tablier imperméable, de masque de soins, de lunette de protection.

En cas de trempage, il est très important que tous les canaux internes entrent en contact avec la solution désinfectante durant le temps requis. Aucune bulle d'air ne peut être présente. Pour ce faire, l'endoscope est introduit en oblique dans la solution et ensuite placé à plat. La solution est aspirée dans le canal au moyen d'une seringue. La seringue est laissée connectée à l'orifice du canal.

Bacs et couvercles doivent être nettoyés et séchés après élimination de la solution désinfectante.

La date et l'heure d'expiration de la solution désinfectante est recommandé sur les bacs ainsi que le nombre d'utilisations de celle-ci.

b) Phase de rinçage

Vu la toxicité du désinfectant utilisé, il est nécessaire de rincer soigneusement les endoscopes après désinfection. Il en va de même des accessoires s'ils ne sont pas stérilisés. On utilise à cet effet de l'eau stérile ou bactériologiquement maîtrisée.

Il faut laisser s'écouler tout le liquide désinfectant des canaux internes de l'endoscope avant de placer ce dernier dans l'eau. Il faut utiliser une seringue pour irriguer manuellement les canaux. Placez l'endoscope dans l'eau. Rincez abondamment l'intérieur et l'extérieur de l'endoscope à l'aide d'une seringue.

Après chaque usage, le bac de rinçage est vidé, séché et désinfecté à l'alcool à 70 %, s'il ne peut être stérilisé.

c) Phase de séchage

Cette phase est très importante afin d'éviter tout risque de recontamination. Cette procédure empêche la croissance de micro-organismes potentiellement encore présents dans un environnement humide.

Méthode de travail

- Un séchage complet de l'endoscope est obtenu en injectant de l'alcool à 70 % dans les canaux suivi d'une insufflation d'air comprimé médical à une pression maximale de 0,5 bars, et d'un essuyage de l'extérieur de l'endoscope au moyen d'un chiffon propre voire stérile.
- Si le matériel d'endoscopie est réutilisé immédiatement, l'injection de l'alcool à 70 % n'est pas nécessaire.

Annexe 02-2 : Informations complémentaires relatives à l'utilisation des désinfectants en procédure manuelle.

a) Le glutaraldéhyde minimum 2 % (GA)

Le temps de contact est variable selon le risque infectieux, cette durée peut atteindre trois heures.

Les temps de contact doivent correspondre aux recommandations formulées par le fabricant.

La concordance de la concentration de GA avec les recommandations du
fabricant doit être vérifiée par l'usage de bandelettes fournies par le fabricant ou à l'aide d'un kit spécifique.

La durée théorique d'efficacité maximum d'une solution alcaline (activée) à 2 % GA sans surfactants est de 14 jours.

La concentration de ces substances dans l'atmosphère doit être maintenue la plus basse possible et en deçà des valeurs limites d'expositions professionnelles.

Une attention particulière doit être apportée quant aux conditions d'utilisation pour le personnel: équipements de protection individuelle (EPI) et ventilation performante des locaux performante.

b) L'orthophtalaldéhyde 0,55 % (OPA)

L'OPA est un désinfectant plus stable et très efficace. Il est pratiquement sans odeur, il ne produit pas d'émanations nocives, ne requiert pas d'activation. Il est stable avec des valeurs de pH se situant entre 3 et 9.

Activité

- Bactéricidie, virucidie, fongicidie et activité sporicide (pour cette dernière, le temps de contact nécessaire est très important; il faut se référer aux recommandations du fabricant). Le niveau de désinfection (haut, intermédiaire) en est également tributaire.
- Des études ont démontré une activité mycobactéricide supérieure à celle du GA (réduction de 0,5 log des mycobactéries en 5 minutes). OPA demande des temps d'exposition plus longs pour les mycobactéries résistantes au glutaraldéhyde.

Avantages

- haut niveau de désinfection en 12 minutes;
- longue durée d'efficacité du produit (deux semaines).

Inconvénients

- Il a un coût élevé.
- Il cause une coagulation des protéines avec formation de biofilms.
- Il existe peu de données sur les niveaux d'exposition et les risques à long terme pour le personnel. L'exposition à des vapeurs d'OPA peut irriter l'appareil respiratoire et les yeux. Une bonne ventilation des locaux et son rangement ou stockage dans des récipients scellés sont nécessaires.

- Il peut provoquer des tâches grises sur la peau, les vêtements, les appareils ou les surfaces.

c) L'acide peracétique de 1.100 à 3.500 ppm (APA)

Dès qu'elle est préparée, la solution doit être remplacée toutes les 24 heures. Après ouverture de l'emballage, les produits doivent être remplacés dans un délai de 1 à 7 jours. La concentration en acide peracétique doit être vérifiée avec les bandelettes ou le kit fourni par le fabricant qui détecteront la concentration minimale nécessaire pour rester efficace contre l'ensemble des agents pathogènes susceptibles d'être rencontrés.

d) Dioxyde de chlore

Le dioxyde de chlore est distribué en France et en Grande-Bretagne comme agent oxydant, et est également disponible en Belgique. Le produit a une activité sporicide mais est inopérant à l'encontre des prions. Les concentrations efficaces en vue d'une activité sporicide peuvent difficilement être atteintes dans les laveurs-désinfecteurs sans courir le risque d'endommager les endoscopes. C'est la raison pour laquelle ce produit est utilisé principalement lors de la désinfection manuelle.

Il est disponible dans une multitude de présentations (liquide pour le trempage, serviettes imprégnées...), est très facile d'emploi et peu toxique. De plus, il nécessite de très courts temps de contact (par ex. sporicide en 5 minutes pour la forme liquide). Le produit est certes peu stable et doit être préparé sur place en mélangeant deux composants.

Après quelques heures, il se décompose en eau et sels naturels, ce qui fait qu'il n'est pas toxique pour l'environnement. Comme il s'agit d'un agent oxydant, il peut occasionner des dégâts aux endoscopes. La compatibilité doit être vérifiée avec le fabricant. Etant donné que les produits actuels contiennent peu voire pas de chlore libre et qu'un agent neutralisant y est le plus souvent intégré, on peut s'attendre à peu de dégâts.

Niveau de la qualité de l'eau à utiliser selon le niveau de traitement requis.

Traitement requis	**Procédure**
Stérilisation chimique	Eau stérile
Désinfection de haut niveau par trempage	Eau bactériologiquement maîtrisée (filtrée) c'est-à-dire exempte de *Pseudomonas aeruginosa* Par.ex.: rinçage terminal des fibroscopes
Désinfection de niveau intermédiaire	Eau répondant aux critères de potabilité (standard) Par ex.: rinçage intermédiaire de tous les dispositifs médicaux / rinçage terminal des endoscopes digestifs

Les points relatifs à la surveillance de la qualité pour le processus de désinfection manuelle sont repris au chapitre 4.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du XX XX XX,

PAR LE ROI :

Le Ministre de la Santé publique,

Maggie DE BLOCK

BIJLAGE IIb

GOEDE GEBRUIKEN INZAKE HET ONDERHOUD VAN FLEXIBEL WARMTEGEVOELIG ENDOSCOPISCH MATERIAAL EN DE PREVENTIE VAN INFECTIES

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

Afnor:	Association Française de Normalisation (FR)
ApA:	Acide Peracétique (PAZ: Perazijnzuur; PAA: Peracetic acid)
cfu:	Colony-Forming Unit (UFC - KVE)
dgs/dhos/ctin:	Direction Générale de la Santé – Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation de Soins – Comité Technique National des Infections Nosocomiales (FR)
eAw:	Electrolytic Acid Water (Eau électrolytique acide)
esgenA:	European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates
gA:	Glutaaraldehyde
hgr:	Hoge Gezondheidsraad
hiv:	Human Immunodeficiency Virus
iso:	International Organization for Standardization
notes:	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
nctA:	Non Conventional Transmissible Agents (Niet-conventionele overdraagbare agentia)
ofA:	Orthoftaalaldehyde
pAA:	Peracetic Acid (APA: Acide Peracétique; PAZ: Perazijnzuur)
pAz:	Perazijnzuur (APA: Acide Peracétique; PAA: Peracetic Acid)
sferd:	Stuurgroep Flexibele Endoscopen Reiniging en Desinfectie (NL)

1. Inleiding

De meeste rigide endoscopen zijn warmtebestendig en moeten een volledige auto-claveringscyclus ondergaan (stoomsterilisatie). Flexibele endoscopen (soepele endoscopen) daarentegen zijn

warmtegevoelig door hun vorm en samenstelling en kunnen niet tegen temperaturen boven de 60°C.

De flexibele endoscopie is een techniek die routinematig gebruikt wordt om de luchtwegen, het hart, het spijsverteringsstelsel en de urinewegen in beeld te brengen. De endoscopie wordt niet enkel gebruikt voor diagnostische doeleinden. Steeds meer therapeutische en zelfs chirurgische interventies worden met flexibele endoscopen uitgevoerd. Door de recente evolutie naar de NOTES-technieken (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*) waarbij klassieke heelkundige ingrepen nu via natuurlijke lichaamsopeningen kunnen worden uitgevoerd, worden ook steeds meer flexibele endoscopen gebruikt.

Door de aard van de techniek komt de flexibele endoscoop voortdurend in contact met slijmvliezen, lichaamssecreties en –excreties en met bloed. Hierdoor is er risico van overdracht van micro-organismen. Daarom wordt er gebruik gemaakt van materiaal voor eenmalig gebruik en/of is er een voldoende grote voorraad van endoscopen en toebehoren ter beschikking, zodat de strikte reinigings- en desinfectie- technieken nageleefd kunnen worden, ook al wordt de werkdruk in de medische praktijk steeds groter. Het personeel moet bevoegd zijn en voldoende in aantal. Op preventie van iatrogene infecties mag niet bespaard worden, noch in tijd noch in kosten. Dit komt zowel de patiënt als het personeel ten goede.

Een efficiënte reiniging, desinfectie en opslag van de flexibele endoscoop verloopt volgens de stand van de wetenschap en conform de vereisten vooropgesteld in deze bijlage. Deze vereisten moeten worden toegepast in elke medische praktijk, van de privépraktijk tot het ziekenhuis, en dit in de verschillende medische endoscopische disciplines.

Hoewel de reiniging van de flexibele endoscoop steeds op dezelfde manier dient te gebeuren, moeten er specifieke maatregelen genomen worden bij bepaalde risicopatiënten.

De decontaminatiesequentie van de flexibele endoscoop begint bij de mechanische voorreiniging, gevolgd door een manuele enzymatische reiniging met detergenten en ten slotte de machinale of manuele desinfectie. Ook het probleem van de bewaring van de gereinigde flexibele endoscoop is van belang en wordt besproken. Er wordt ten slotte ook nadruk gelegd op de traceerbaarheid van dit proces tot op het niveau van de patiënt, niet enkel omwille van de kwaliteitscontrole, maar ook mede gezien de toename van medische claims.

2. Procedure voor de reiniging en desinfectie van endoscopen

Dit hoofdstuk omschrijft de verschillende stappen en handelingen van de cyclus van reiniging-desinfectie en/of sterilisatie van warmtegevoelige flexibele (soepele) endoscopen. Elke verzorgingsinstelling stelt op basis hiervan haar eigen schriftelijke procedure op. Deze procedure wordt door het Comité voor Ziekenhuishygiëne gevalideerd. Ook in de privépraktijk wordt een document met goede praktijken opgesteld. In **bijlage 01** bevindt zich ter informatie een logigram dat is opgesteld door de SFERD (Stuurgroep Flexibele Endoscopen Reiniging en Desinfectie) in 2009.

In de volgende tabellen worden de bacteriologische vereisten vermeld afhankelijk van het type flexibele endoscoop en de onderzochte anatomische plaats.

TABEL 1: Behandeling in functie van het type flexibele endoscoop (niet-volledige lijst).

Instrumenten	**Toegangsweg**	**Onderzochte plaats**	**Behandeling**
Bronchoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie
Laryngoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie
Sondes voor transesofagale echografie	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie
Gastroscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie
Colonoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie
Duodenoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie
Enteroscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie
Choledoscoop transpariëtaal	Steriel	Steriel	Sterilisatie
Choledoscoop retrograad	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie
Hysteroscoop	Gekoloniseerd	Steriel	Sterilisatie
Cystoscoop	Gekoloniseerd	Steriel	*High level* desinfectie
Ureteroscoop	Gekoloniseerd	Steriel	Sterilisatie
Echoendoscoop	Gekoloniseerd	Gekoloniseerd	*High level* desinfectie

In de beschrijving van de behandeling van de endoscopen worden in de volgende paragrafen telkens de volgende stappen doorlopen:

1. voorreiniging;

2. voorbereidingsfase;

3. behandelingsfase;

4. opslag;

5. transport.

2.1. Voorreiniging

2.1.1. Doelstelling

Naast het verwijderen van het organisch vuil is het de bedoeling een zo laag mogelijke kiembelasting (*bio burden*) te bekomen.

2.1.2. Procedure

Uit te voeren onmiddellijk na het onderzoek, in het onderzoekslokaal:

- De buitenzijde van de endoscoop wordt schoongemaakt met een vochtige (om het mechanisch effect te vergemakkelijken), zachte, niet-pluizige doek voor eenmalig gebruik;
- Het lucht-/waterkanaal wordt (indien aanwezig) gedurende 10 seconden via het waterflesje doorgespoeld met leidingwater en met lucht;
- De biopsie- en afzuigkanalen (indien aanwezig) worden met leidingwater gespoeld om organische afzetting en verstopping te vermijden;
- Het extra spoelkanaal (indien aanwezig) wordt doorgespoeld;
- De elektronische verbindingen worden door ontluchtingskappen beschermd.

2.2. Voorbereidingsfase

Deze fase verloopt in een speciaal hiertoe ingericht lokaal. Deze fase gebeurt steeds manueel en omvat de volgende stappen:

1. de lektest;
2. de reiniging.

2.2.1. De lektest

2.2.1.1.Doelstelling

De lektest laat toe een interne of externe perforatie van de kanalen of van de mantel van de endoscoop op te sporen. Waterinfiltratie beschadigt het instrument. Het instrument moet dan onmiddellijk uit circulatie worden genomen en gecontroleerd worden door de fabrikant.

2.2.1.2.Procedure

De lektest wordt uitgevoerd door via de lektester lucht in de mantel van de endoscoop te blazen. Dit gebeurt door middel van:

- ofwel een handpomp met manometer: drukdaling op de manometer wijst op lekkage;
- ofwel een elektrische pomp: er wordt dan continu lucht met een constante druk in de mantel geblazen.

In beide gevallen kan de onder druk zijnde endoscoop worden ondergedompeld zonder risico van waterinfiltratie. Luchtbelvorming toont de geperforeerde plaats aan. Het toestel wordt – nog steeds onder druk – onmiddellijk uit het water gehaald. Wanneer de verdeelfirma het toestel voor herstelling komt ophalen, wordt deze op de hoogte gebracht dat het toestel noch gereinigd, noch gedesinfecteerd werd.

2.2.2. De reiniging

2.2.2.1Doelstelling

De belangrijkste doelstelling van deze stap is het verlagen van de microbiële belasting door het chemisch en mechanisch verwijderen van al het vuil en alle organische resten. De reiniging maakt een verlaging met 1 tot 5 log van een oorspronkelijke besmetting van ongeveer 10^8 tot 10^9 CFU per endoscoop mogelijk, afhankelijk van het type aanwezig micro-organisme, de gebruikte detergenten en hun gebruikswijze.

2.2.2.2.Algemeen

- Het grondig mechanisch en chemisch reinigen van de endoscoop (uit- en inwendig) gebeurt steeds onmiddellijk na elke voorreiniging. Dit voorkomt het aankleven van secreties.
- Het is tevens een voorwaarde voor een efficiënte desinfectie- en/of sterilisatieprocedure.

2.2.2.3.Materiaal

1. Het reinigingsmiddel is een enzymatische oplossing die compatibel is met de endoscoop alsook met de later aangewende desinfectiemiddelen (overzicht van de producten zie punt 3.5.);
2. Het personeel dat instaat voor de behandeling van de endoscoop draagt handschoenen voor eenmalig gebruik (voorzien van 'lange manchetten' en die niet door de gebruikte producten kunnen worden aangetast), een beschermingsschort en een bril;

3. Reinigingsborstels worden bij voorkeur slechts eenmalig gebruikt; zo niet wordt de integriteit van het materiaal na elk gebruik nagezien. De diameter en lengte van de borstel zijn aangepast aan de kanalen van de endoscoop;

4. Een spons of een zachte niet-pluizige doek voor eenmalig gebruik;

5. Twee voldoende grote bakken om de volledige onderdompeling van het toestel mogelijk te maken;

6. Één of meerdere spuiten van 50 ml of een afzuigsysteem om de producten in de verschillende kanalen te laten doorstromen;

7. Leidingwater moet vrij zijn van mesofiele micro-organismen (*Legionella*, mycobacteriën, ...) en een temperatuur lager dan 30 °C hebben.

2.2.2.4.Werkwijze

1. De endoscoop wordt in de pas bereide enzymatische detergente oplossing ondergedompeld (extemporaneus).

2. Alle toetsen en geopende ventielen worden verwijderd en met de enzymatische oplossing manueel gereinigd. Ze ondergaan een ultrasoonbehandeling en moeten mee in de desinfectie-wasmachine.

3. Met een borstel worden alle aanklevende weefsels verwijderd uit het aspiratie- en biopsiekanaal. De borstel moet minstens driemaal doorheen de kanalen passeren. Het borstelen mag worden vervangen door een evenwaardige mechanische reinigingstechniek waarbij minstens hetzelfde resultaat wordt verkregen.

4. De enzymatische oplossing wordt opgezogen langs of ingespoten in de verschillende kanalen.

5. Er wordt op toegezien dat het distale uiteinde van de endoscooplens en, indien aanwezig, Albaranse hevel zorgvuldig worden gereinigd.

6. De mantel en het stuurhuis van de endoscoop worden met spons of zachte doek gereinigd.

7. Tussen twee gebruiken van de endoscopen:

- wordt de voor de reiniging gebruikte oplossing ververst;
- wordt de bak met hetzelfde product (enzymatische oplossing) gereinigd en vervolgens gespoeld.

8. De endoscoop (buitenzijde en kanalen) en hulpstukken worden grondig gespoeld met leidingwater. Het water wordt ingespoten of afgezogen worden langs de verschillende kanalen. Het spoelwater wordt verwijderd en de spoelbak gereinigd.

2.3. Behandelingsfase

2.3.1. Doelstelling

De behandelingsfase omvat vooral het desinfectieproces. De desinfectie beoogt het doden van levende (vooral ziekteverwekkende) micro-organismen.

Als onontbeerlijke voorwaarde om een materiaal correct te desinfecteren, geldt dat het op voorhand zeer zorgvuldig gereinigd werd.

2.3.2. Automatische desinfectie

De automatische of machinale desinfectie wordt sterk aanbevolen.

2.3.2.1. Algemeen

De belangrijkste voordelen van een automatisch proces zijn de volgende:

- de traceerbaarheid van alle stappen;
- een gestandaardiseerde desinfectietijd en productconcentratie;
- de reproduceerbaarheid;
- een minimale blootstelling van het personeel aan toxische stoffen;
- geen enkel hergebruik van reinigings- of desinfectievloeistoffen;
- de melding van de cyclusonderbreking.

Een alarm dat de aandacht vestigt op de afwezigheid van aansluiting van de kanalen van de scoop verdient de voorkeur.

2.3.2.2. Procedure

Deze geautomatiseerde fase omvat de volgende stappen:

- lektest;
- reiniging;
- desinfectie;
- spoelen;
- drogen als het toestel dit toelaat.

Er dient opgelet te worden dat de endoscoop op de juiste manier in het toestel wordt geplaatst en dat alle kanalen correct worden aangesloten, conform de instructies van de leveranciers.

2.3.2.3. Materiaal

Het desinfectietoestel beantwoordt aan de bestaande Europese normering (EN ISO 15883-4 van februari 2008). De aanbevelingen van de fabrikant m.b.t. de autodesinfectiecyclussen van het toestel worden zeker in acht genomen. Onderhoudscontracten met deze fabrikant moeten de voorkeur krijgen.

2.3.3. Manuele desinfectie

Manuele desinfectie wordt enkel toegepast wanneer het desinfectietoestel tijdelijk buiten gebruik is. Deze procedure wordt nauwgezet stap voor stap gevolgd.

De manuele desinfectie houdt een aantal nadelen in:

- risico's van respiratoire en dermatologische irritatie voor het personeel dat met de producten in contact komt;
- de traceerbaarheid moet manueel gebeuren;
- moeilijkheid om het proces te beheren;
- risico van vergissing bij het voorbereiden van de oplossingen en de duur van de onderdompeling;
- risico van niet-naleving van de bewaarduur van de producten en de bereide oplossingen evenals de frequentie van het verversen van de oplossingen.

Nuttige en praktische informatie over de **manuele desinfectiefase** (materiaal en werkmethode), de spoel- en droogfase (werkmethode) wordt in extenso onder **bijlage 02** van dit document opgenomen.

2.3.4. Sterilisatie

Bij gebruik van warmtegevoelige kritische endoscopen wordt een sterilisatie van tevoren overwogen om klaar te zijn voor de ingreep. Thans komen daar maar twee methodes voor in aanmerking.

2.3.4.1. De sterilisatie door onderdompeling in een oplossing van steriliserende chemische agentia

Deze methode wordt net vóór het aanwenden van de endoscoop toegepast ongeacht de opslagduur.

- De behandelingen inzake desinfectie en naspoeling gebeuren aseptisch.

- Het personeel draagt een schort, een muts die al het haar dekt, een masker en steriele handschoenen.
- De spoelbak en het water zijn moeten steriel.
- De dompeltijd wordt aangepast en nageleefd. Er wordt op toegezien dat alle kanalen, welk hun diameter ook mag zijn, goed gevuld worden met het desinfectiemiddel en vervolgens doorspoeld worden met het steriel water.
- De gebruikte doeken om de endoscoop af te drogen zijn steriel.
- Op het einde van de procedure moet de endoscoop volledig droog zijn en in een steriele verpakking worden geplaatst. Hij wordt onmiddellijk gebruikt om te vermijden dat de procedure opnieuw moet worden uitgevoerd.

2.3.4.2. Gassterilisatie (ethyleenoxide of gasplasma)

Deze methode wordt gebruikt voor de sterilisatie van warmtegevoelige instrumenten met een open lumen aan beide uiteinden. De voorkeur gaat nu naar plasma-sterilisatoren. Afhankelijk van de gekozen sterilisatiemethode en het model van de toestellen dient rekening te worden gehouden met de limieten qua doorsnede en lengte van de endoscoopkanalen.

Bij het plaatsen van de flexibele endoscopen in de containers wordt erop toegezien dat de kromtestraal van de endoscoop niet lager is dan 30°.

- Het is noodzakelijk het ontluchtingsklepje te plaatsen om irreversibele beschadiging te vermijden.
- De ventielen worden in de mand geplaatst.
- Na sterilisatie en eventuele desorptie gebeurt de opslag van de flexibele endoscoop altijd in liggende positie om omvormingen en breekschade te vermijden. Een stofarme en droge atmosfeer wordt gewaarborgd en temperatuurvariaties worden vermeden.
- De verpakking draagt een traceerbaarheidsetiket met vermelding van de vervaldatum.

2.4. Opslag

De endoscopen worden na droging verticaal opgehangen in een speciaal daartoe voorbehouden gesloten kast. Deze kast moet binnenin rein zijn en ten minste één keer per week met een oppervlaktedesinfectiemiddel ontsmet worden.

Hulpstukken (kleppen, ventielen, enz.) worden niet op de endoscoop gemonteerd.

Deze ontsmette onderdelen worden in dezelfde kasten bewaard.

n.b. Ventielen van flexibele endoscopen worden slechts bij gebruik teruggeplaatst. Ze worden ingesmeerd met een aangepaste gel aanbevolen door de fabrikant. Gebruik geen producten op basis van vaseline of paraffine die de kunststofcomponenten kunnen dilateren of oplossen. Vermijd smeermiddelen in de vorm van verstuivers waarvan de drijfgassen de oppervlakten van de endoscopen zouden kunnen beschadigen.

De termijn tussen de behandeling van de endoscoop en het gebruik ervan moet worden bepaald. In geval van micro-organismengroei bereikt deze na afloop van deze termijnen zo'n niveau dat opnieuw desinfectie van de endoscoop aangewezen is.

De speciale opslag- en droogruimtes van de endoscopen verbeteren de kwaliteit en verhogen de bewaartijd van de endoscopen (in functie van de aanbevelingen van de fabrikant).

2.5. Transport van endoscopen

Het transport van een endoscoop (na gebruik) van het ene punt naar het andere wordt beveiligd en gebeurt in voldoende grote bakken (die na elk gebruik gereinigd worden). Het gebruik van een vervoerkarretje op wielen verlaagt het risico van beschadiging van de apparatuur.

Als de endoscoop de instelling moet verlaten (bijvoorbeeld voor herstel), wordt hij in een wegwerphoes en in zijn oorspronkelijke verpakking geplaatst. Na herstel wordt de gebruikte hoes weggeworpen. Vooraleer het toestel in gebruik wordt genomen, ondergaat het een volledige reiniging-desinfectiecyclus.

2.6. Controle

Voor elk gebruik worden de integriteit en de functionaliteit van elk onderdeel van de endoscopen en van zijn toebehoren gecontroleerd. Defecte endoscopen worden uit het circuit gehaald en worden vervangen of hersteld.

Voor endoscopen uitgerust met een optisch systeem, wijzen zwarte vlekken op de optiek erop dat sommige vezels gebroken zijn. Als 30% van de lichtvezels gebroken zijn, is het licht niet sterk genoeg en wordt de endoscoop hersteld.

2.7. Behandeling van herbruikbare onderdelen en bijkomende hulpstukken van een endoscoop

Hulpstukken (biopsietangen, dilatatieballonnetjes, ...) zijn vaak moeilijk te reinigen, waardoor het overdrachtsrisico van kiemen verhoogd wordt. Deze hulpstukken doorlopen een stoomsterilisatie-proces zodoende dit risico te beperken of er wordt gebruik gemaakt van wegwerpmateriaal.

De hulpmiddelen die bij endoscopie worden gebruikt, kunnen in drie groepen onderverdeeld worden:

1. hulpinstrumenten bij endotherapie (d.i. alle materiaal dat doorheen de endoscoop wordt ingebracht);
2. accessoires verbonden aan de endoscoop;
3. hulpmiddelen bij het reinigingsproces.

Groep 1. *Hulpinstrumenten bij endotherapie*

- De aanwending van hulpmiddelen voor eenmalig gebruik draagt hier de voorkeur.
- Herbruikbare hulpmiddelen worden na elke procedure gesteriliseerd.
- Voor irrigatie tijdens de endoscopie wordt steriel water gebruikt.
- De slangen die de accessoire kanalen verbinden, ondergaan dezelfde procedure als de endoscoop.

Groep 2. *Accessoires verbonden aan de endoscoop*

Deze groep hulpmiddelen (toetsen en ventielen, aspiratieslangen en aspiratie-recipiënten) komt niet in direct contact met de patiënt zelf, maar er bestaat een grote kans op verontreiniging via het kanaal van de endoscoop.

- Het waterspoelflesje wordt minstens dagelijks gesteriliseerd.
- Het steriele waterspoelflesje wordt met steriel water gevuld.
- De aspiratieslang wordt na elke patiënt vervangen.
- Als de aspiratiezak niet voor eenmalig gebruik is, wordt hij minstens eenmaal per dag op het einde van het programma gedesinfecteerd.
- Alle toetsen en geopende ventielen worden verwijderd en met de enzymatische oplossing manueel gereinigd. Ze ondergaan een ultrasoonbehandeling en moeten mee in de desinfectiewasmachine.

Groep 3. *Hulpmiddelen bij het reinigingsproces*

- Deze instrumenten komen tijdens de endoscopie niet in direct contact met de patiënt.
- Er worden bij voorkeur wegwerphulpmiddelen gebruikt.
- Herbruikbare borstels worden direct na gebruik gereinigd en afgespoeld; nadien kunnen zij tegelijk met de endoscoop in de endocopen-desinfector worden gereinigd en gedesinfecteerd.

3. Producten gebruikt bij de reiniging en de desinfectie van flexibele warmtegevoelige endoscopen

3.1. Algemeen

Om het risico van overdracht van kiemen tot een minimum te beperken, ondergaan de flexibele warmtegevoelige (niet-steriliseerbare) endoscopen een volledige reiniging en ten minste een hoogwaardige desinfectie na elk gebruik. De gekozen reinigings- en desinfectiemiddelen zijn aan het beoogde doel aangepast en worden correct gebruikt, zodat het materiaal niet beschadigd wordt.

Het kwaliteitsniveau van het desinfectieproces hangt onder andere af van de kwaliteit van het water en de compatibiliteit tussen detergent en desinfectans.

De expertise van de hygiënisten, apothekers en fabrikanten kan een hulp zijn bij het adequaat kiezen van de producten.

3.2. Definities

Reiniging:

Reinigingsactie waarbij het vuil wordt ontbonden.

Desinfectie:

De desinfectie is een handeling met tijdelijk resultaat die toelaat, in functie van de bepaalde doelstellingen, de micro-organismen te verwijderen of te doden en/of de ongewenste virussen aanwezig in de besmette inerte middens te inactiveren. Het resultaat beperkt zich tot de micro-organismen aanwezig op het ogenblik van de handeling.

De desinfectie wordt gekenmerkt door het niveau, de gebruikte producten en het type (chemische en/of thermische) werking.

3.3. Doeltreffendheid van de reinigings- en desinfectieprocessen

Een manuele voorreiniging en een reiniging verwijderen niet alleen zichtbare bevuiling, maar leiden ook tot een belangrijke bacteriële reductie. Deze maken dat het oppervlak van de endoscoop beter bereikbaar is voor het desinfectiemiddel en dat de desinfectie doeltreffender wordt.

Elk desinfectieproces is tot mislukken gedoemd indien onvoldoende reiniging!

Een doeltreffende desinfectie heeft betrekking op:

- het gebruik van een desinfectiewasmachine;
- een hoogwaardige desinfectie in een daartoe bestemde ruimte met doeltreffende verluchting en een afzuiging van de omgevingslucht;
- het gebruik van desinfectiemiddelen overeenkomstig de instructies van de fabrikanten en de huidige aanbevelingen in de wetenschappelijke literatuur;
- het doorspoelen van de endoscoop met een *high level* (hoogwaardig) desinfectiemiddel bij gepaste temperatuur en gedurende de gepaste tijd zoals bepaald door de fabrikant;

- het spoelen na desinfectie met steriel of bacteriologisch beheerd water;
- een correcte afdroging van de endoscoop;
- het naleven van de verversingsfrequentie van de ontsmettende oplossing: hergebruik van het desinfectiemiddel is mogelijk in geval van manueel onderhoud, maar niet bij automatisch onderhoud in een wasmachine. Het risico van afzetting en vervolgens vrijgave van kiemen vanaf de filters, het buizenstelsel en het hele distributiecircuit van de ontsmettende oplossing wordt bij desinfectietoestellen immers beschouwd als een in acht te nemen risicofactor. Dit is niet het geval bij manuele desinfectie.

De analyse van de factoren die voor een doeltreffende desinfectie door middel van een vloeibaar desinfectiemiddel zorgen, omvat: voorafgaande reiniging van het voorwerp, aanwezigheid van organische en anorganische belasting, type en niveau van de microbiële besmetting, concentratie aan kiemdodend middel, contacttijd, temperatuur, pH, aanwezigheid van biofilms of inhibitie door andere stoffen (anionische zepen), ...

Voor de **manuele desinfectie** moeten **bijkomende maatregelen** toegepast worden:

- dagelijks testen om de concentratie aan desinfectiemiddelen na te gaan door middel van controlestrips of kits geleverd door de fabrikanten;

- naleven van de verversingsfrequentie van het bad zoals aanbevolen door de fabrikant. In alle gevallen moet de ontsmettende oplossing helder zijn. De aanwezigheid van bezoedeling is een teken van slechte reiniging en vergt de verbetering van de reinigingsstap en het verversen van de ontsmettende oplossing.

Enkele pathogenen worden hierna in afnemende volgorde van resistentie aan desinfectiemiddelen opgesomd:

- Prionen – NCTA (Niet-conventionele overdraagbare agentia) – Ziekte van Creutzfeldt-Jakob
- Bacteriële sporen – *Clostridium difficile*
- Coccidia – *Cryptosporidium parvum*
- Mycobacteriën – *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium terrae*
- Virussen zonder lipide-envelop of kleine virussen – poliovirus, coxsackievirus, hepatitis B-virus
- Schimmels en gisten – *Aspergillus* of *Candidae*
- Vegetatieve bacteriën – *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*
- Virussen met lipide-envelop of middelgrote virussen – *HIV*, herpesvirus

Clostridium difficile is één van de zeldzame sporenvormende bacteriën betrokken bij sporadische of epidemische gevallen van ziekenhuisinfecties. Tal van endoscopieën worden bij dragers van *Clostridium difficile* uitgevoerd. Het endoscopisch materiaal kan een besmettingsweg vormen.
De sporen van *Clostridium difficile* worden als zeer resistent geacht tegen desinfectiemiddelen. Ze zouden echter gevoeliger zijn dan die van *Bacillus subtilis* of *Clostridium sporogenes* die bacteriële sporen zijn, getest in de AFNOR-normen (Association Française de Normalisation). Een zorgvuldige reiniging vóór de desinfectiefase zou het beheersen van dit risico moeten toelaten.

3.4. Vragen bij de keuze van de producten

De keuze van een reinigings- en/of desinfectieproduct moet gebeuren volgens de hierna voorgelegde criteria.

3.4.1. Werking van het product

- Beantwoordt het bestudeerde product aan de behoefte en het voorziene gebruik?

- Werd zijn ontsmettende werking volgens de passende normen voor het toepassingsdomein getest? Is de technische fiche precies, duidelijk en volledig?
- Bevat het etiket van elke verpakking (fles, bus, dosis, ...) precieze, duidelijke en volledige informatie over de gebruiksconcentratie, de bereidingswijze en de contra-indicaties?
- Staat er op het etiket en de handelsdocumentatie een telefoonnummer vermeld waar bijkomende informatie of antwoorden op bijzondere vragen kunnen worden verkregen?
- Is de fiche met de veiligheidsgegevens van het product beschikbaar?
- Zijn de aanbevelingen van de fabrikant over de compatibiliteit met de endoscopen beschikbaar?

3.4.2. Informatie

- Is het product agressief of corrosief voor de te behandelen oppervlakken of medische hulpmiddelen?
- Is de benodigde contacttijd gekend?
- Is het product gemakkelijk oplosbaar?
- Is het product gemakkelijk afspoelbaar?
- Kan het product een *ultrasoon*behandeling ondergaan?
- Kan hard water de doeltreffendheid ervan verlagen?
- Wordt de vervaldatum voor dit product op elke verpakking vermeld?
- Is de aanbevolen gebruikstermijn na bereiding gekend?
- Is de latentietijd vóór de vorming van PAZ (parazijnzuur) vermeld?
- Is het product biologisch afbreekbaar?
- Wat met afvalverwijdering (volume, bijzondere maatregelen om lege flesjes te verwijderen)?
- Zijn de onverenigbaarheden genotificeerd?
- Draagt het product de EG-markering?
- Is de schuimproductie bij gebruik beperkt?

3.4.3. Veiligheid en ergonomie

- Wat is de toxiciteit van het product voor de gebruikers?
- Is de verpakking van het product ergonomisch (omvang en gewicht van de bussen, nut van flessen en dosissen, ...), stabiel in verhouding met de beschikbare ruimte?
- Laat de geur van het product dagelijks gebruik toe?

3.4.4. Kosten van de producten

- Laat een prijsanalyse toe om de reële kosten te vergelijken? (gebruiksklare en te verdunnen producten, volumes, maximale gebruiksduur van de oplossingen, ...).

3.5. Keuze van de producten

3.5.1. Reinigingsmiddelen

Bij voorkeur worden detergenten met enzymatische werking gebruikt. Poeders en gekleurde producten dienen vermeden te worden. Het gebruik van detergenten zonder zeep wordt aanbevolen. Het zeepschuim kan een goed contact van de vloeistoffen met de oppervlakken van het toestel beletten en zo de kwaliteit van het hele reinigingsproces beperken.
Het gekozen detergens moet organische en/of niet-organische resten kunnen verwijderen.

Detergenten kunnen de volgende stoffen met reinigende eigenschappen bevatten:

- oppervlakteactieve stoffen die de oppervlaktespanning verlagen en dus de verwijdering van resten vergemakkelijken;
- geactiveerd waterstofperoxide (H_2O_2) dat doeltreffend resten bij kamer temperatuur oplost;
- proteasen die eiwitresten in kleinere en beter oplosbare subeenheden afbreken;
- amylasen die de zetmeelhydrolyse katalyseren;
- lipasen die resten met vetzuren hydrolyseren;
- kwaternaire ammoniumverbindingen;
- enz.

Producten die aldehyden bevatten mogen niet voor de reiniging worden aangewend omdat ze de eiwitten ontaarden en doen stollen. Detergenten die amineverbindingen of glucoprotamine bevatten mogen ook niet samen met glutaaraldehyde voor de desinfectie worden gebruikt, omdat ze chemische reacties kunnen veroorzaken die gekleurde residuen tot gevolg kunnen hebben. Enzymatische detergenten zijn meestal actiever bij een temperatuur hoger dan 20-22°C en de contacttijden moeten overeenkomstig de aanbevelingen van de fabrikant worden nageleefd. Enzymatische reinigingsmiddelen hebben als voordeel hun neutrale pH en een lagere belasting voor het leefmilieu.

3.5.2. Desinfectiemiddelen

Het ideale desinfectiemiddel is doeltreffend tegen een groot aantal organismen met inbegrip van door bloed getransporteerde virussen en prionen. Het is compatibel met de endoscopen, hun hulpstukken en reinigingsapparatuur. Het is niet-irriterend en gevaarloos voor de gebruiker en het leefmilieu. Alcohol mag hier niet als alternatief voor de desinfectie worden gebruikt, want het bindt eiwitten.

Hun gebruik:

De desinfectieproducten kunnen gebruikt worden voor manuele desinfectie en/of automatische desinfectie.

De onderstaande producten worden voornamelijk voor de **automatische desinfectie** aangewend. Informatie betreffende de producten bestemd voor manuele desinfectie kunnen in het tweede deel van **bijlage 02** over dergelijke behandeling worden geraadpleegd.

A. Glutaaraldehyde minimum 2% (GA)

Het GA is één van de meest gebruikte desinfectiemiddelen voor de desinfectie van endoscopen.

Werking:

Bactericide, virucide, sporocide (lange contacttijd is nodig, zich beroepen op de aanbevelingen van de fabrikant), fungicide, mycobactericide werking (trage werking en fenomenen van resistentie zijn mogelijk).

Voordelen:

- Het beschikt over een ruim werkingspectrum en is goedkoop.
- Het beschadigt de endoscopen, hun hulpstukken of de automatische wasmachine niet.

Nadelen:

- Het is ondoeltreffend tegen prionen. Het gebruik ervan is in een aantal landen niet meer toegelaten.
- Impact op de gezondheid van het personeel: irritatie, meer bijzonder ter hoogte van de ogen, de huid en de luchtwegen. Risico van allergie.
- Veiligheid voor de patiënten: de literatuur beschrijft het optreden na een colonoscopie van colitis, darmkrampen en bloederige diarree veroorzaakt door GA-residuen na onvoldoende naspoelen.

Andere nadelen van het GA zijn de eiwitstolling met vorming van biofilms en de onmogelijke verwijdering van alle atypische mycobacteriën bij toepassing van de gewone contacttijden. Dit kan een risico van kruisinfectie bij immuunge- deprimeerde patiënten met bijvoorbeeld organismen zoals *Mycobacterium avium complex* veroorzaken.

B. Orthoftaalaldehyde 0,55% (OFA)

Het OFA is een stabieler en zeer doeltreffend desinfectiemiddel. Het is bijna geurloos, brengt geen schadelijke dampen teweeg, vereist geen activatie. Het is stabiel bij pH-waarden gelegen tussen 3 en 9.

Werking:

Bactericide, virucide, fungicide en sporocide werking (voor deze laatste is de nodige contacttijd zeer lang; zich beroepen op de aanbevelingen van de fabrikant). Het desinfectieniveau (hoogwaardig, intermediair) hangt hier ook van af.

Studies hebben een hogere mycobactericide werking dan die van het GA aangetoond (reductie met 0,5 log van mycobacteriën in 5 minuten). Het OFA vereist langere blootstellingsduur voor aan glutaaraldehyde resistente mycobacteriën.

Voordelen:

- hoogwaardige desinfectie in 12 minuten;

- lange duur doeltreffendheid van het product (twee weken).

Nadelen:

- Het heeft een hoge kostprijs.
- Het veroorzaakt een eiwitstolling met vorming van biofilms.
- Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de blootstellingniveaus en de risico's op lange termijn voor het personeel. De blootstelling aan OFA-dampen kan irriterend zijn voor het ademhalingsstelsel en de ogen. Een goede ventilatie van de lokalen en het opbergen of opslaan in verzegelde recipiënten is vereist.
- Het kan grijze vlekken op de huid, de kleren, de toestellen of de oppervlakken veroorzaken.

C. Perazijnzuur van 1.100 tot 3.500 ppm (PAZ)

Het PAZ is een zeer doeltreffend desinfectiemiddel dat een goed alternatief voor glutaaraldehyde blijkt te zijn. In vergelijking met GA biedt PAZ een betere biocide doeltreffendheid en werkt het sneller. Perazijnzuur heeft als eigenschap de door het gebruik van GA verharde resten in de biopsiekanalen te kunnen vernietigen. Dit product wordt al lang in het kader van de voedingsmiddelen- en geneesmiddelen- industrie gebruikt; er werd geen resistentie gerapporteerd en het brede activiteitspectrum suggereert dat de micro-organismen geen resistentie voor dit product kunnen ontwikkelen. Dit product wordt door organische stoffen weinig geïnhibeerd en is compatibel met tal van materialen.

Belangrijk is te noteren dat perazijnzuur onder tal van merken met verschillende concentraties, contacttijden en nevenwerkingen in de handel wordt gebracht. Consulteer daarom altijd de gegevens op de verpakking en de technische fiche.

Werking:

Bactericide, virucide, fungicide, mycobactericide, sporocide en 'werkzaam' tegen 'prionen' (groep II).

Voordelen:

- Het PAZ is minder belastend voor het leefmilieu dan GA. Het bindt de eiwitten niet.

Nadelen:

- Eén van de belangrijkste nadelen van perazijnzuur is dat het minder stabiel is dan GA. Twee producten moeten worden vermengd om het PAZ te bekomen en een wachttijd na vermenging moet worden nageleefd opdat het product werkzaam zou zijn.
- Het is corrosief, irriterend en geeft een azijngeur af die onaangenaam voor het personeel kan zijn.
- De oxiderende werking van perazijnzuur kan lekken veroorzaken in de interne kanalen van de endoscoop, vooral als deze voorafgaandelijk met GA ontsmet werd. Daarom mag een endoscoop niet afwisselend worden gedesinfecteerd met PAZ en GA. Als de gebruiker van GA naar PAZ wil omschakelen moet contact worden opgenomen met de fabrikant van de endoscoop om de nodige wijzigingen uit te voeren.
- Perazijnzuur veroorzaakt ook de ontkleuring van de endoscopen maar zonder functionele beschadiging.

D. Geëlektrolyseerd water (EAW: Electrolytic Acid Water)

Sommige desinfectiemachines gebruiken een vernieuwend in ontwikkeling zijnde desinfectieproces met geëlektrolyseerd zuur water dat talrijke voordelen zou kunnen bieden, maar nog gevalideerd moet worden.

4. KWALITEITSBEWAKING EN CONTROLES

4.1. Inleiding

Kwaliteitsbewaking is essentieel voor het garanderen van patiëntveiligheid, ook bij gebruik van endoscopen. Er moet immers nagegaan worden of het desinfectieproces sluitend is om zo overdracht van micro-organismen te voorkomen.

In het ziekenhuis moeten de verantwoordelijken van elke sector, afhankelijk van het toepassingsgebied, zorgen voor de goede inrichting van de lokalen en voor het correct uitvoeren van de procedures (technische afdeling voor de ventilatie, preventieadviseur voor de bescherming van het personeel, verantwoordelijke van de afdeling endoscopie voor het toepassen en controleren van de procedures, ...).

De verantwoordelijke van de privépraktijk moet zelf instaan voor de kwaliteit en controle van het endoscopisch materiaal.

Binnen deze kwaliteitsbewaking moeten er meerdere aspecten nagekeken worden. Deze delen zich op in structuur-, proces- en resultaatsindicatoren. Het is aan te bevelen om deze indicatoren om te zetten tot scorelijsten (*checklist*) die aangepast zijn aan de lokale situatie. Deze maken het mogelijk om een vlotte audit uit te voeren.

Dit hoofdstuk omvat de kwaliteitsbewaking van zowel het machinale als het manuele desinfectieproces.

Mochten er, ondanks alles, toch infecties optreden, dan is het essentieel om te onderzoeken waar het fout gelopen is. Dit hoofdstuk wordt afgerond met een luik rond de uit te voeren epidemiologische enquête bij het optreden van een endoscopiegebonden infectie.

4.2. Structuurindicatoren

Met de structuurindicatoren wordt nagezien in hoeverre de lokalen aan de structurele voorwaarden voldoen om een veilige en adequate desinfectie van endoscopisch materiaal te kunnen waarborgen. Structuurindicatoren hebben te maken met voorwaarden inzake infrastructuur, operationele en organisatorische voorwaarden.

4.2.1. Voorwaarden inzake infrastructuur

Er wordt nagekeken of de lokalen en de inrichting van de lokalen, bestemd voor de reiniging en desinfectie van endoscopen, hiervoor geschikt zijn. Deze controle dient te worden uitgevoerd vóór de ingebruikname van deze lokalen, maar kan nadien, bv. jaarlijks, worden herhaald.

De te evalueren parameters zijn:

4.2.1.1. Algemene te beantwoorden voorwaarden

- In het onderzoekslokaal is er voldoende ventilatie (bij bronchoscopie ->6-12 luchtwisselingen per uur).
- In het onderzoekslokaal zijn de nodige voorzieningen aanwezig voor een onmiddellijke en adequate eerste reiniging van de scoop.
- Het lokaal waar het desinfectieproces zal worden uitgevoerd, is afgezonderd van de onderzoeksruimtes, maar blijft gemakkelijk bereikbaar.
- Een scheiding tussen de propere en vuile zones wordt gegarandeerd.

- De faciliteiten voor handhygiëne (wassen, wrijven, desinfecteren en handschoenen) zijn voorzien.
- Informatie over de kwaliteit van het water is beschikbaar (hardheid, microbiologie {zie **tabel 2** en **3**}, enz.).
- De gebruikte producten worden veilig opgeslagen.
- Er is een aangepaste spoelbak aanwezig voor de manuele reiniging.
- Er zijn instructiefiches voor de reiniging aanwezig (product, operator, frequentie).
- Alle endoscopen, hulpstukken, desinfectiemachines en desgevallend droogkasten zijn geïdentificeerd (om te kunnen linken aan de resultaten van de kwaliteitscontroles, zie ook onder punt 4.4. 'Resultaatsindicatoren').
- De endoscoop met zijn ventielen en knoppen dienen steeds samen gereinigd, gedesinfecteerd en bewaard te worden.

4.2.1.2. Te beantwoorden voorwaarden voor desinfecteren en spoelen

bij machinaal desinfecteren en spoelen

- Het aan- en afvoer watercircuit, de elektrische voorzieningen en de omgevingstemperatuur voldoen aan de voorwaarden gesteld door de fabrikant en aan de regelgeving.
- De vereiste kwaliteit van water gebruikt in de automatische was- en desinfectiemachine wordt bekomen door het gebruik van 0,2 µ microfilters.

bij manueel desinfecteren en spoelen

- Een correct afzuigsysteem wordt geïnstalleerd (afzuigkap en afzuiging van omgevingslucht) om de operator te beschermen tegen dampen; deze worden afgezogen en bij voorkeur naar achter weggevoerd (Koninklijk Besluit van 19 mei 2009 tot wijziging van het koninklijk besluit van 11 maart 2002[1]).
- Er is een relatieve onderdruk in het lokaal aanwezig.
- Aangepaste bakken voor desinfectie en spoelen zijn aanwezig.
- Indien gewerkt wordt met toxische producten (zoals glutaaraldehyde), zijn deze recipiënten afsluitbaar met een deksel.
- Er is beschermuitrusting aanwezig (masker, beschermbril, nitril handschoenen, beschermschort met lange mouwen).
- De waterkwaliteit voor manuele reiniging moet voldoen aan de vereisten gesteld in onderstaande tabellen.

TABEL 2: Kwaliteitsniveau van het te gebruiken water volgens het vereiste behandelingsniveau.

Vereiste behandeling	**Procedure**
Chemische sterilisatie	Steriel water
Hoogwaardige desinfectie door dompeling	Bacteriologisch beheerst water (gefilterd), met name vrij v *Pseudomonas aeruginosa* Bv.: eindspoeling van de fibroscopen
Desinfectie van intermediair niveau	Water dat aan de drinkbaarheidscriteria beantwoordt (stan tussenspoeling van alle medische hulpmiddelen / eindspoeling van digesti endoscopen

TABEL 3: Microbiologische criteria van het water voor 'standaardzorgen' en van het bacteriologish beheerst water.

Type opsporing	**Standaardwater**	**Bacteriologisch beheerst water**	
	Doelniveau[1]	**Doelniveau**	**Interventieniveau[2]**
Aërobe flora reactiveerbaar bij 22°C	≤ 100 CFU/ml	≤ 1 CFU/100ml	≥ 10 CFU/100 ml
Aërobe flora reactiveerbaar bij 36°C	≤ 10 CFU/ml	–	–
Totale coliformen	< 1 CFU/100ml	–	–
Pseudomonas aeruginosa	< 1 CFU/100ml	< 1 CFU/100ml	≥ 1 CFU/100ml

1 te bereiken niveau

2 niveau waarbij een verbetering vereist is

4.2.1.3 Te beantwoorden voorwaarden voor drogen en bewaren

Zijn aanwezig:

- medische perslucht;
- alcohol 70 %, spuiten, schone/steriele docken;
- bewaarkasten om endoscopen verticaal op te hangen. Deze moeten gesloten en goed geventileerd zijn;
- goed reinigbare opbergsystemen voor steriele of gedesinfecteerde hulpstukken.

- Indien er endoscopendroogkasten geplaatst worden, voldoen de elektrische en andere technische voorzieningen (bv. persluchtaansluiting) aan de voorwaarden gesteld door de fabrikant en de regelgeving.

4.2.2. Operationele voorwaarden

4.2.2.1. Te beantwoorden voorwaarden voor desinfecteren en spoelen

bij machinaal desinfecteren en spoelen

Deze voorwaarden worden gecontroleerd bij de installatie van het toestel, na herstellingen, bij wijziging van de processen en verder jaarlijks.

Gespecialiseerd personeel neemt deze controle op zich (kennis inzake microbiologie, ziekenhuishygiëne, chemicaliën, flexibele endoscopen en regelgeving zijn vereist). De fabrikant moet instrueren hoe de verschillende parameters en functies getest kunnen worden.

- Het toestel dat werd geleverd, voldoet aan de gestelde vereisten (norm EN ISO 15883-4).
- Het toestel is correct geïnstalleerd.
- De alarmfuncties zijn operationeel en werken correct.
- Het toestel werkt zodanig dat de volgende vooraf bepaalde parameters gecontroleerd kunnen worden:
- de temperatuur, de druk en de *flow* zijn zoals vereist (kalibratie van de sensoren);
- de dosering van de producten is zoals vereist (kalibratie van de doseersystemen).
- De gebruikte producten zijn niet vervallen.

bij manueel desinfecteren en spoelen

- De gebruikte producten zijn niet vervallen.
- De gebruikte producten/oplossingen zijn nog actief en helder (bv. teststrip bij glutaaraldehyde).

4.2.2.2. Te beantwoorden voorwaarden voor drogen en bewaren

(Indien er endoscopendroogkasten gebruikt worden.)

- Het toestel dat werd geleverd, voldoet aan de gestelde vereisten (*French standard* NF S98-030).
- Het toestel is correct geïnstalleerd.
- De alarmfuncties zijn operationeel en werken correct.

4.2.3. Organisatorische voorwaarden

- Er zijn veiligheidsfiches voor alle gebruikte producten beschikbaar.
- Er zijn gebruiksfiches voor alle gebruikte producten beschikbaar.
- De gebruikshandleiding van de endoscopen is aanwezig.
- Er is een coördinator aangesteld voor de procesbewaking.
- De handleidingen van de aanwezige toestellen (droogkast endoscopen wasmachine, ...) zijn beschikbaar.
- Er is een onderhoudsschema voor de aanwezige toestellen opgesteld.
- Het personeel beschikt over de noodzakelijke kwalificaties (opleiding, competenties, ...).
- Er is een procedure beschikbaar betreffende het reinigen en desinfecteren, drogen en bewaren van het endoscopisch materiaal.
- De verschillende toestellen, producten en endoscopen zijn onderling compatibel.

=> **voorwaarden betreffende microbiologische controles**
(zie ook onder 'resultaatsindicatoren')

- De voorwaarden met betrekking tot de staalnameprocedures en de interpretatie van de resultaten van microbiologische controles worden op voorhand vastgelegd in een document . In een ziekenhuis wordt dit document door het Comité voor Ziekenhuishygiëne goedgekeurd.

- Een bemonsteringsplan voor bacteriologische controles is aanwezig (routinekweken, validatie van de apparatuur, vermoeden van transmissie van iatrogene infectie).
- Een register met de resultaten van voorbije kweken is ter inzage op de dienst endoscopie.
- Instructies bij afwijkende resultaten zijn aanwezig op de dienst endoscopie.

4.3. Procesindicatoren

Deze indicatoren laten toe om na te gaan of:

- de procedure betreffende het reinigen en desinfecteren van het endoscopisch materiaal volledig en correct wordt gevolgd (bv. juiste producten, juiste concentratie, juiste contacttijd, juiste volgorde, ...);
- de procedure betreffende het drogen en bewaren van het endoscopisch materiaal volledig en correct wordt gevolgd;
- de vervangingsfrequentie van de producten correct wordt aangehouden;
- er een logboek per scoop en per endoscopenwasmachine wordt bijgehouden.

4.4. Resultaatsindicatoren

=> **microbiologische controles**

Microbiologische controles kunnen worden aanbevolen:

- als onderdeel van validatie bij aanschaf, na herstellingen en na een ingrijpende aanpassing van de procedure;
- routinematig als resultaatscontrole van het hele proces;
- bij vermoeden van overdracht van micro-organismen gebeurt een bemonstering die op verschillende plaatsen wordt uitgevoerd.

Bij de uitvoering ervan moet men weten dat:

- microbiologische controles steeds in afspraak met het bevoegde laboratorium gebeuren;
- de bemonstering door medewerkers van ziekenhuishygiëne en/of endoscopie gebeurt;
- een aseptische uitvoering vereist is;

- men de keuze heeft tussen:
  - een bemonstering van de endoscopen na doorlopen van een volledig was-, droog- en bewaarproces;
  - een *challenge test* (definitie en verklaringen zie EN ISO 15883).
- de coördinator ervoor zorgt dat alle data verzameld worden en een trendanalyse doet om een eventuele epidemie voor te zijn.

4.4.1. De endoscoop

4.4.1.1. Frequentie van routinekweken

- Microbiologische tests kunnen beperkt zijn wanneer er een goede technische controle van de apparatuur is en er een gedocumenteerde procescontrole (logboek) gebeurt.
- Een jaarlijkse afname op elke scoop is vereist. Er kan een rotatiesysteem worden opgezet waarbij bv. om de drie maanden bij een deel van de scopen routinekweken worden afgenomen.
- Indien men een contaminatie vermoedt of de *challenge test* niet conform is, moeten de kweek van de endoscoop en die van het spoelwater van de endoscopenwasmachine waarin deze werd gedesinfecteerd, gelijktijdig worden uitgevoerd.

4.4.1.2. Methode

De kanalen

- Spoel elk kanaal met 20 ml steriele fysiologische oplossing (NaCl 0,9 %). Vang deze vloeistof op in een steriel recipiënt.
- Gebruik indien nodig aangepaste connectoren om de spuit te verbinden met het kanaal. Volg hiervoor de aanwijzingen van de fabrikant van de endoscoop.

Het oppervlak

- Gebruik steriele wissers, bevochtigd met steriele fysiologische oplossing (NaCl 0,9 %), om uitstrijkjes te nemen op verschillende plaatsen van de buitenzijde van de scoop, bv. het distale uiteinde, ingangspoorten van kanalen, ...
- Plaats elke wisser apart in een gepast transportmedium.

De aangekoppelde waterspoelfles

- Neem 200 ml water uit de aangekoppelde waterfles met een steriele spuit.
- Gebruik indien nodig aangepaste connectoren om de spuit te verbinden met de waterfles. Volg hiervoor de aanwijzingen van de fabrikant van de endoscoop.

4.4.2. De endoscopenwasmachine

4.4.2.1. Frequentie

- De staalnamen voor routinekweken worden met een tussentijd van maximum drie maanden uitgevoerd.

4.4.2.2. Methode

- Neem 200 ml van het laatste spoelwater met een steriele spuit.
- Volg hiervoor de aanwijzingen van de fabrikant van de endoscopen wasmachine.

4.4.3. Interpretatie van de resultaten

4.4.3.1. Algemeen

Zowel indicatororganismen als totaal kiemgetal kunnen worden bepaald.

Volgens voorliggende bijlage, verloopt het opsporen van volgende indicator micro-organismen als volgt:

- *Enterobacteriaceae*;
- *Pseudomonas*;
- *Staphylocoques*;
- ...

4.4.3.2. Referentiewaarden

Op analoge wijze verstrekt dezelfde bron de volgende indicatieve informatie:

- Vloeibaar staal van kanalen:
  - < 20 CFU/kanaal;
  - geen indicator micro-organisme aanwezig.
- Wissers
  - kwantificatie is niet aan te bevelen;
  - geen indicator micro-organisme.
- Waterkweken
  - < 10 CFU prr 100 ml;
  - geen indicator micro-organisme.

TABEL 4: Interpretatie van de resultaten voor het microbiologische toezicht op de endoscopen (de waarden worden als indicatie gegeven).

Desinfectieniveau	**Beoogd niveau**	**Alertniveau**	**Actieniveau**
High level desinfectie en spoeling met steriel water	Totale flora < 1 CFU	--	Totale flora ≥ 1 CFU **OF** aanwezigheid van indicator micro-organismen
Desinfectie van intermediair niveau en spoeling met bacteriologisch beheerst water*	Totale flora < 5 CFU **EN** afwezigheid van indicator micro-organismen	Totale flora 5-25 CFU **EN** afwezigheid van indicator micro-organismen	Totale flora > 25 CFU **OF** aanwezigheid van indicator micro-organismen
Desinfectie van intermediair niveau en spoeling met water voor standaard verzorging*	Totale flora < 25 CFU **EN** afwezigheid van indicator micro-organismen	Totale flora 25-100 CFU **EN** afwezigheid van indicator micro-organismen	Totale flora > 100 CFU **OF** aanwezigheid van indicator micro-organismen

** Bij de interpretatie van de resultaten wordt beschikt over een recent resultaat van de microbiologische controle van het spoelwater of wordt gelijktijdig een controle op dit water uitgevoerd.*

4.4.3.3.Interpretatie en acties

TABEL 5: Interpretatie en acties volgens het aangetroffen micro-organisme.

Micro-organisme	**Interpretatie**	**Actie**
E.coli, enterokokken, *Enterobacteriaceae*	Onvoldoende reiniging of desinfectie (niet geborstelde kanalen, onvoldoende concentratie of contacttijd van de gebruikte producten, ...)	Nazicht van de desinfectieprocedure met nadruk op het reinigen
	• Mechanische of elektronische defecten van de endoscopen-wasmachine • Designfouten van het toestel met stilstaand water	Volledig nazicht van de machine
P. aeruginosa en andere gramnegatieve nonfermenters	• Onvoldoende spoeling • Contaminatie van het spoelwater • Contaminatie van de wasmachine door mechanisch of elektronisch defect • Contaminatie van de filtersystemen • Designfouten van het toestel met stilstaand water	Nazicht van de watertoevoer en van de spoelprocedure: • Waterkwaliteit • Manuele of machinale spoeling • Volledig nazicht van de machine • Autodesinfectiecyclus
	Onvoldoende drogen voor opslag	Nazicht van de droogprocedure en van de ventilatie in de opslagruimten
S. aureus, S. epidermidis	Herbesmetting van de scopen door: • foutieve opslag of transport • onvoldoende handhygiëne	Nazicht van de procedures voor opslag, transport en manuele verhandeling
	Contaminatie tijdens afnemen stalen	Herhaal staalname

Atypische mycobacteriën, *Legionella spp.*	Contaminatie van endoscopenwasmachine en watertoevoer	Nazicht van watertoevoer en procedures • Manuele of machinale spoeling • Autodesinfectiecyclus • Volledig nazicht van de machine.

4.5. Epidemiologische enquête in geval van endoscopiegebonden infecties

Nosocomiale infecties gerelateerd aan endoscopie (niet te wijten aan zelf- besmetting) zijn meestal veroorzaakt door het niet correct opvolgen van nationale en internationale richtlijnen ter zake. Tussentijdse audits van de correcte toepassing van de voorgeschreven werkwijzen in de dagelijkse praktijk helpen het overdrachtsrisico te voorkomen.

Indien er toch infecties optreden met mogelijke oorsprong bij de endoscopie, dan dient er een zorgvuldig epidemiologisch onderzoek gestart te worden. Dit wordt gedaan in samenspraak met het **team voor ziekenhuishygiëne** en het laboratorium voor microbiologie.

- De opsporing van een infectie die binnen de 72 uur opduikt en die lijkt verband te houden met de endoscopie moet aan de dienst endoscopie worden gemeld en maakt het voorwerp uit van een registratie.
- De traceerbaarheid van zowel de onderzoeksprocedures, patiënten, manipulatoren van het materiaal, als de desinfectie-, droog- en bewaarprocedures en het materiaal zelf moeten verzekerd zijn om in geval van infectieprobleem de bron van contaminatie te kunnen achterhalen. Van iedere reinigings-, desinfectie- en stockageprocedure moet daartoe een manuele of (bij voorkeur) geautomatiseerde registratie bijgehouden worden met minstens:
  - identificatie van de scoop en de toebehoren;
  - gegevens van de patiënt;
  - uitvoerders van de verschillende deelprocedures;
  - resultaten van de microbiologische kweken;
  - eventuele problemen, de analyse ervan en de ondernomen acties.

Deze registratie moet ten allen tijde raadpleegbaar en gemakkelijk toegankelijk zijn. De gegevens worden, conform de wetgeving over het medische dossier, gedurende 30 jaar bewaard.

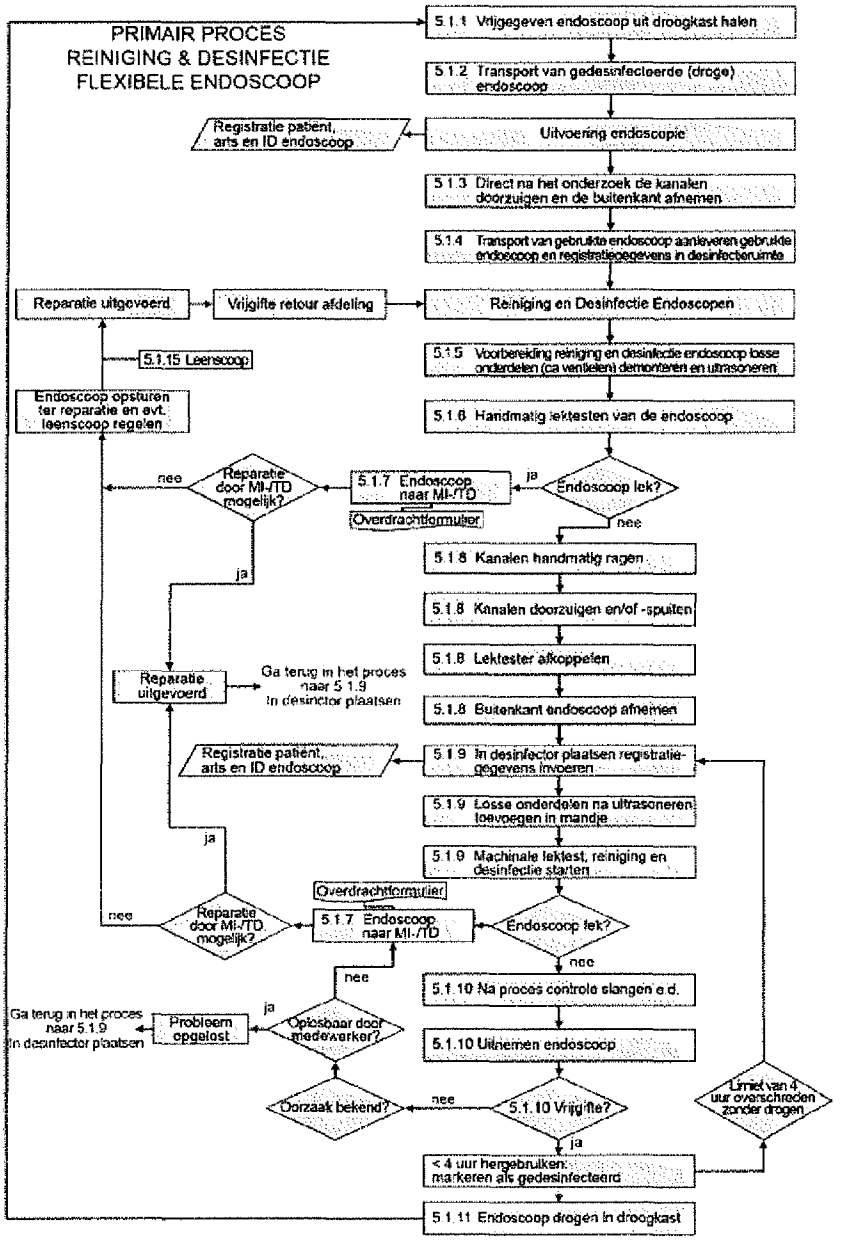
- In geval van epidemie wordt een intensief onderzoek uitgevoerd naar de bron van contaminatie:

- microbiologische controle van de endoscopen (alle kanalen, interne en externe oppervlakken en de waterfles);
- controle van de endoscopenwasmachine (microbiologische controle van het laatste spoelwater, nazicht van de filters);
- microbiologische controle van het leidingwater;
- nazicht van eventuele externe filters.

- Bij een epidemie worden de betrokken scopen/machines/onderzoeksruimten buiten gebruik gesteld tot microbiologische testen en/of het naleven van de verschillende stappen van de procedure de veiligheid van gebruik opnieuw garanderen.
- Bij vermoeden van een contaminatie en/of epidemie worden betrokken patiënten opgeroepen voor evaluatie van mogelijke infecties.

6. BIJLAGEN

bijlage 01: Stroomschema SFERD (2009)



Bijlage 02-1 Praktische informatie over de manuele desinfectie

a) Desinfectiefase

a-1) Materiaal

Er bestaan meerdere producten op de markt. De meest gebruikte zijn glutaaral- dehyde, perazijnzuur en orthoftaalaldehyde. Deze zijn werkzaam tegen vegetatieve bacteriën, mycobacteriën, virussen en schimmels op voorwaarde dat de concentratie en contacttijden nageleefd worden. De doeltreffendheid van de oplossing wordt meestal met strips getest. Een overzicht van de verschillende producten, met hun voor- en nadelen wordt ook in punt 3.5. (machinale desinfectie) opgenomen.

a-2) Werkwijze

Omwille van hun toxiciteit en hun mogelijke mutageniteit moeten de oplossingen in gesloten onderdompelingbakken en in goed verluchte lokalen (6 vol/u) worden gebruikt; een afzuigkap voor een goede verwijdering van dampen is zeer belangrijk.

Het personeel belast met de desinfectie van het materiaal moet een kledij dragen die het tegen contact met en spatten van besmette of toxische producten beschermt: nitrilhandschoenen met lange manchettes, niet-doorlaatbare overschort, verzorgings- masker, beschermingsbril.

Bij onderdompeling is het van groot belang dat alle inwendige kanalen in contact komen met de ontsmettende oplossing gedurende de vereiste tijd. Er mogen geen luchtbellen aanwezig zijn. Daartoe wordt de endoscoop schuin in de oplossing gebracht en dan plat gelegd. Door middel van een spuit wordt de oplossing in het kanaal opgezogen. De spuit wordt ter plaatste (uitgang van het kanaal) gelaten.

Bakken en deksels moeten na verwijdering van de ontsmettende oplossing gereinigd en gedroogd worden.

Vervaldatum en -uur van de ontsmettende oplossing worden op de bakken vermeld evenals het aantal keren dat deze gebruikt werd.

b) Spoelfase

Gezien de toxiciteit van het gebruikte desinfectiemiddel is het noodzakelijk de endoscopen na desinfectie grondig na te spoelen. Hetzelfde geldt voor de hulpstukken indien deze niet gesteriliseerd worden. Hiervoor gebruikt men steriel of bacteriologisch beheerst water.

Laat eerst alle desinfectiesvloeistof uit de inwendige kanalen van de endoscoop vloeien vooraleer deze in het water te leggen. Maak gebruik van een spuit om de kanalen manueel door te spuiten. Leg de endoscoop in het water. Spoel grondig het uit- en inwendige van de endoscoop met een spuit.

Na elk gebruik wordt de spoelbak geledigd, gedroogd en ontsmet met alcohol 70% als die niet gesteriliseerd kan worden.

c) Droogfase

Deze fase is zeer belangrijk om elk risico van herbesmetting te vermijden. Deze procedure vermijdt de groei van mogelijk nog aanwezige micro-organismen in een vochtige omgeving.

werkwijze

- Een volledige droging van de endoscoop wordt verkregen door alcohol 70% door de kanalen te spuiten, vervolgens deze droog te blazen met medische perslucht bij een maximale druk van 0,5 bars en de buitenzijde met een propere/ steriele doek voor eenmalig gebruik af te drogen.
- Als het endoscopisch materiaal onmiddellijk wordt hergebruikt is de inspuiting van alcohol 70% niet nodig.

<u>Bijlage 02-2</u>: Bijkomende informatie over het gebruik van desinfectie middelen voor de manuele procedure.

a) Glutaaraldehyde minimum 2% (GA)

De contacttijd is afhankelijk van het besmettingsrisico; dit kan drie uur duren.

De contacttijd moet met de aanbevelingen van de fabrikant overeenkomen.

De GA-concentratie moet volgens de indicaties van de fabrikant door middel van strips geleverd door de fabrikant of met een specifiek instrumentarium worden gecontroleerd.

De maximale theoretische doeltreffendheidduur van een alkalische (geactiveerde) oplossing met 2 % GA zonder oppervlakteactieve stof beloopt 14 dagen.

De concentratie van deze stoffen in de lucht moet zo laag mogelijk worden gehouden, in ieder geval onder de beroepsmatige grenswaarden voor de blootstelling.

Bijzondere aandacht moet naar de gebruiksomstandigheden voor het personeel gaan: individuele beschermuitrusting en doeltreffende ventilatie van de lokalen.

b) Orthoftaalaldehyde 0,55% (OFA)

Het OFA is een stabieler en zeer doeltreffend desinfectiemiddel. Het is bijna geurloos, brengt geen schadelijke dampen teweeg, vereist geen activatie. Het is stabiel bij pH-waarden gelegen tussen 3 en 9.

werking

- Bactericide, virucide, fungicide en sporocide werking (voor deze laatste is de nodige contacttijd zeer lang; zich beroepen op de aanbevelingen van de fabrikant). Het desinfectieniveau (hoogwaardig, intermediair) hangt hier ook van af.
- Studies hebben een hogere mycobactericide werking dan die van het GA aangetoond (Reductie met 0,5 log van mycobacteriën in 5 minuten). Het OFA vereist langere blootstellingsduur voor aan glutaaraldehyde resistente mycobacteriën.

voordelen

- hoogwaardige desinfectie in 12 minuten;
- lange duur doeltreffendheid van het product (twee weken).

nadelen

- Er is een hoge kostprijs.
- Het veroorzaakt een eiwitstolling met vorming van biofilms.
- Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de blootstellingniveaus en de risico's op lange termijn voor het personeel. De blootstelling aan OFA-dampen kan irriterend zijn voor het ademhalingsstelsel en de ogen. Een goede ventilatie van de lokalen en het opbergen of opslaan in verzegelde recipiënten zijn vereist. □ Het kan grijze vlekken op de huid, de kleren, de toestellen of de oppervlakken veroorzaken.

c) Perazijnzuur van 1.100 tot 3.500 ppm (PAZ)

Zodra de oplossing bereid is, moet ze om de 24 uur worden ververst. Na openen van de verpakking moeten de producten binnen een termijn van 1 tot 7 dagen worden ververst. De perazijnzuurconcentratie moet worden gecontroleerd door middel van de strips of kits geleverd door de fabrikant; deze zullen de minimum nodige concentratie bepalen om doeltreffend te blijven tegen alle pathogene agentia die kunnen worden getroffen.

d) Chloordioxide

Chloordioxide wordt in Frankrijk en Groot-Brittannië als oxiderend agens aangeboden, en is ook in België verkrijgbaar. Het product heeft een sporocide werking, maar is ondoeltreffend tegen prionen. De doeltreffende concentraties met het oog op een sporocide werking kunnen moeilijk in automatische wasmachines worden bereikt zonder het risico te lopen de endoscopen te beschadigen. Daarom wordt het product vooral voor manuele desinfectie gebruikt. Het is in meerdere uitvoeringen beschikbaar (vloeistof voor onderdompeling, geïmpregneerde doekjes, ...), is zeer gebruiksvriendelijk en weinig toxisch. Daarenboven heeft het zeer korte contacttijden (bv. sporicide in 5 minuten voor de vloeibare vorm). Het product is weliswaar weinig stabiel en wordt ter plaatse aangemaakt door twee componenten te vermengen.

Na enkele uren valt het terug uiteen in water en natuurlijke zouten, waardoor het tegelijk niet milieubelastend is. Gezien het een oxidans is, kan er schade optreden aan de scopen. Compatibiliteit dient te worden nagegaan bij de fabrikant. Gezien de huidige producten weinig tot geen vrij chloor bevatten en er meestal een neutralisator ingebouwd werd, valt er niettemin weinig schade te verwachten.

Kwaliteitsniveau van het te gebruiken water volgens het vereiste behandelings- niveau.

Vereiste behandeling	**Procedure**
Chemische sterilisatie	Steriel water
Hoogwaardige desinfectie door dompeling	Bacteriologisch beheerst water (gefilterd) met name vrij van *Pseudomonas aeruginosa* Bv: eindspoeling van de fibroscopen
Desinfectie van intermediair niveau	Water dat aan de drinkbaarheidscriteria beantwoordt (standaard) Bv: tussenspoeling van alle medische hulpmiddelen / eindspoeling van digestieve endoscopen

De punten over kwaliteitsbewaking voor de manuele desinfectieproces zijn in Hoofdstuk 4 terug te vinden.

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van XX XX XX,

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,

Maggie DE BLOCK

ANNEXE III

GUIDE PIC/S DE BONNES PRATIQUES POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

CONVENTION D'INSPECTION PHARMACEUTIQUE

PROGRAMME DE COOPÉRATION D'INSPECTION PHARMACEUTIQUE
(PIC/S)

PE 010-4
1er mars 2014

GUIDE PIC/S DE BONNES PRATIQUES POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

©PIC/S mars 2014
Toute reproduction à des fins commerciales est interdite.
La reproduction pour utilisation interne est autorisée
sous réserve de mentionner la source.

Éditeur : Secrétariat PIC/S

e-mail : info@picscheme.org
site Internet : http://www.picscheme.org

Table des matières

Sujet : N° de page :
TABLE DES MATIÈRES **2**
HISTORIQUE DU DOCUMENT **5**
A. INTRODUCTION **5**
A.1 OBJET 5
A.2 CHAMP D'APPLICATION 5
A.3 RÉFÉRENCE AU GUIDE DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) POUR L'INDUSTRIE (GMP GUIDE FOR INDUSTRY) 5
B. GLOSSAIRE **5**
1. SYSTÈME D'ASSURANCE QUALITÉ **10**
1.1 PRINCIPES 10
1.2 ASSURANCE QUALITÉ 10
1.3 PRATIQUE DE BONNE PRÉPARATION POUR LES MÉDICAMENTS 10
1.4 CONTRÔLE QUALITÉ 11
2. PERSONNEL **11**
2.1 PRINCIPES 11
2.2 CONDITIONS GÉNÉRALES 11
2.3 FORMATION ET FORMATION CONTINUÉE 12
2.4 HYGIÈNE 12
3. LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS **12**
3.1 PRINCIPES 12
3.2 CONDITIONS GÉNÉRALES 12
3.3 ZONES DE PRODUCTION 13
3.4 ZONES DE STOCKAGE 13
3.5 ZONES DE CONTRÔLE QUALITÉ 14
3.6 ZONES AUXILIAIRES 14
3.7 ÉQUIPEMENT 14
4. DOCUMENTATION **14**
4.1 PRINCIPES 14
4.2 CONDITIONS GÉNÉRALES 14
4.3. DOCUMENTATION POUR PRODUITS À PRÉPARATION EXTEMPORANÉE 15
4.4 DOCUMENTATION DESTINÉE AUX PRODUITS PRÉPARÉS RÉGULIÈREMENT OU POUR STOCKAGE 15
4.4.1 Spécifications *16*
4.4.2 Instructions *16*
4.4.3 Registres *17*
4.5 PROCÉDURES GÉNÉRALES ET DOCUMENTATION COMPLÉMENTAIRE 18
5. PRODUCTION **18**
5.1 PRINCIPES 18
5.2 CONDITIONS GÉNÉRALES 18
5.3 PREVENTION DE LA CONTAMINATION CROISEE 19
5.4 ÉVALUATION DU RISQUE PRODUIT ET DÉMONSTRATION DU CARACTÈRE APPROPRIÉ 19
5.5 MATIÈRE PREMIÈRE 20
5.6 OPÉRATIONS DE PRÉPARATION 20
5.7 MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT 20

5.8 OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT 21
5.9 MATÉRIEL ET PRODUITS REJETÉS, RÉCUPÉRÉS ET RETOURNÉS 21
6. CONTRÔLE QUALITÉ 21
6.1 PRINCIPES 21
6.2 CONDITIONS GÉNÉRALES 22
6.3 ÉCHANTILLONNAGE 22
6.4 TESTING 22
6.5 LIBÉRATION 23
7. TRAVAUX EXTERNALISÉS 23
7.1 PRINCIPES 23
7.2 CONDITIONS GÉNÉRALES 23
7.3 DONNEUR D'ORDRE 23
7.4 RECEVEUR D'ORDRE 24
8. RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE PRODUITS 24
8.1 PRINCIPES 24
8.2 PROBLÈMES DE QUALITÉ 24
8.3 RAPPELS 24
9. AUDIT INTERNE 25
9.1 PRINCIPES 25

Historique du document

Adoption par le Comité	19 novembre 2007
Entrée en vigueur de la version PE 010-1	1er avril 2008
Entrée en vigueur de la version PE 010-4	1er mars 2014

A. Introduction

A.1 Objet

Le présent guide a pour objet de fournir des directives concernant les Bonnes Pratiques de préparation de médicaments à usage humain.

A.2 Champ d'application

Si le Guide PIC/S PE 009 porte sur la fabrication industrielle de médicaments distribués, les conditions de base présentées dans le présent Guide s'appliquent à la préparation de médicaments réalisée normalement par des établissements de santé et destinés à être directement délivrés aux patients.

Au moment de sa publication, il reflétait l'état actuel de la technologie. Il est admis qu'il existe des méthodes acceptables autres que celles que décrit le présent Guide et qui permettent de respecter les principes qu'il expose. Le présent Guide n'est pas destiné à imposer quelque restriction que ce soit au développement de systèmes alternatifs, de concepts neufs ou de technologies nouvelles qui procurent un niveau d'Assurance Qualité au moins équivalent à ceux qu'il présente.

On se référera systématiquement à la législation nationale et aux politiques réglementaires édictées par les autorités compétentes concernées pour définir dans quelle mesure les dispositions exposées dans le présent document sont contraignantes. Le présent document est un document indépendant et doit être utilisé pour les inspections PIC/S.

A.3 Référence au Guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour l'industrie (GMP Guide for industry)

Le présent Guide est divisé en 9 chapitres principaux et suit donc la structure du GMP Guide for Industry (Document PIC/S PE 009). Le texte principal est complété par des Annexes qui s'ajoutent à la partie principale, et décrit les règles générales qu'il présente pour la préparation de types spécifiques de médicaments tels que les produits stériles (Annexe 1) et les liquides, crèmes et onguents non stériles (Annexe 2). La description des règles générales peut inclure la mise en exergue de points importants de la partie principale ainsi que l'ajout de directives plus spécifiques pour la situation spécifique que couvre l'Annexe.

B. Glossaire

De nombreuses définitions de ce glossaire sont identiques à celles du Guide PIC/S PE009 et sont incluses afin d'améliorer la lisibilité du texte.

1. Principe actif
Toute substance ou mélange de substances à laquelle est attribuée l'effet d'un médicament fini, ou qui agit en tant que tel.

2. Lot
Quantité définie de matériaux de base, de matériaux de conditionnement ou de produits traités en un

seul processus ou une série de processus de manière à ce qu'il puisse être supposé homogène.

3. Numéro de lot
Combinaison distinctive de numéros, symboles et/ou lettres identifiant spécifiquement un lot.

4. Produit en vrac
Tout produit ayant parcouru l'ensemble des étapes du préparation, à l'exclusion du conditionnement final.

5. Calibrage
L'ensemble des opérations qui établissent, dans des conditions spécifiques, la relation entre les valeurs indiquées par un instrument ou système de mesure, ou les valeurs représentées par une mesure matérielle, et les valeurs connues correspondantes d'une norme de référence.

6. Salle blanche
Zone définie avec un environnement contrôlé au niveau de la contamination microbienne et particulaire, construite et utilisée de manière à réduire l'introduction, la génération et la rétention de contaminants dans la zone.

7. Procédure fermée
Procédure dans laquelle un produit pharmaceutique stérile est préparé en transférant des ingrédients ou solutions stériles dans un contenant scellé pré-stérilisé, soit directement soit à l'aide d'un dispositif de transfert stérile, sans exposer la solution à l'environnement extérieur.

8. Zone de travail contrôlée
Zone de travail fermée , et équipée de systèmes adéquats de préparation et de filtrage de l'air, construite et utilisée de façon à ramener à un niveau prédéfini l'introduction, la génération et la rétention de contaminants. Un environnement de travail contrôlé peut également être utilisé pour protéger l'environnement externe des matériaux que l'on y traite, p. ex. vaccins ou médicaments cytotoxiques.

9. Zone critique
La partie de la zone de travail contrôlée où les contenants sont ouverts et où le produit est exposé. La contamination microbienne et particulaire doit être ramenée à des niveaux correspondant à l'usage prévu.

10. Contamination croisée
Contamination d'un matériel ou produit par un autre matériel ou produit.

11. Rapport d'anomalie
Un rapport d'anomalie rend compte de toute anomalie par rapport aux procédures et à la documentation standard survenant durant le processus de préparation, ainsi que des mesures correctives qui s'ensuivent.

12. Préparation extemporanée
Produit dispensé immédiatement après préparation et qui n'est pas stocké.

13. Date de péremption
Fin de la période de conservation, sous forme non codée, après laquelle le médicament ne doit pas être utilisé. Aussi appelée date limite d'utilisation.

14. Produit fini
Produit médical ayant suivi toutes les étapes de production, y compris le conditionnement dans son contenant final.

15. Établissements de santé
Établissements fournissant des médicaments à leurs propres patients dans le respect de la législation

nationale.

16. Produit intermédiaire
Matériel partiellement traité qui doit subir d'autres étapes de préparation.

17. Date d'utilisation
Fin de la période d'utilisation au cours de laquelle un produit médical peut être pris ou administré après l'ouverture du contenant, ou après le prélèvement d'une première dose du produit médical dans le contenant.

18. Conditionnement
Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, qu'un produit en vrac doit subir pour devenir un produit fini.
Note : Normalement, le remplissage stérile n'est pas considéré comme faisant partie du conditionnement, le produit en vrac étant le contenant primaire rempli mais non conditionné dans sa forme finale.

19. Matériel de conditionnement
Tout matériel employé pour le conditionnement d'un matériel de base, d'un produit intermédiaire ou fini, à l'exclusion de tout conditionnement externe utilisé pour le transport ou l'expédition. Le matériel de conditionnement sera primaire ou secondaire selon qu'il est destiné ou non à être en contact direct avec le produit.

20. Préparation
Toutes les opérations d'achat du matériel et des produits, la production, le contrôle de qualité, la libération, le stockage, la délivrance de médicaments et les contrôles correspondants.
Note : La simple fourniture de médicaments conformément aux instructions autorisées et ne demandant pas de connaissances techniques pharmaceutiques, impliquant la préparation de médicaments pour administration immédiate (p. ex. dissolution d'une poudre pour utilisation immédiate conformément aux instructions de la notice d'emballage d'un produit autorisé) n'est normalement pas considérée comme préparation.

21. Préparation
La partie de la préparation d'un produit médical impliquant la forme galénique.

22. Production

Partie de la préparation. Elle inclut l'ensemble des processus et opérations de la préparation d'un médicament, depuis la réception du matériel jusqu'au stade de produit fini, en passant par la préparation et le conditionnement.

23. Superviseur de production
La personne responsable de la supervision doit se trouver dans le service où a lieu la production. Elle doit être au fait des activités et en mesure de veiller à ce que le processus se déroule de la manière prescrite.

24. Produits à utiliser immédiatement
Produits à administrer immédiatement après préparation, et ne subissant ni maintien ni stockage.

25. Isolateur pharmaceutique
Dispositif de confinement utilisant une technologie de barrière pour créer un espace de travail clos et contrôlé.

26. Qualification
Preuves systématiques et documentées basées sur les risques que les infrastructures, locaux ou équipements fonctionnent correctement, répondent au but poursuivi et fournissent réellement les résultats escomptés.

27. Quarantaine
Statut de matière première ou de conditionnement, de matériel et substances, ou produits intermédiaires, en vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces en attendant une décision quant à leur libération ou rejet.

28. Responsable de la libération
Personne qui libère les médicaments préparés. Il peut s'agir de la Personne responsable.

29. Personne responsable
Responsable ultime de tous les aspects de la préparation de médicaments, y compris leur libération. Cette personne doit disposer d'une formation et d'une expérience scientifiques et techniques suffisantes pour s'acquitter de cette tâche.

30. Évaluation du risque
Consiste à identifier les dangers ainsi qu'à analyser et à évaluer les risques liés à l'exposition à ces dangers. Les évaluations du risque qualité commencent par une description du problème, ou une question liée au risque, bien circonscrites. Une fois le risque en question bien circonscrit, un outil de maîtrise du risque approprié et les types d'informations requises pour remédier à la question du risque seront plus aisément identifiables. Pour définir plus clairement le ou les risques à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

1. Qu'est-ce qui pourrait mal se passer ?
2. Quelle est la probabilité que cela se produise ?
3. Quelles sont les conséquences (gravité) ?

31. Audit interne
Une évaluation réalisée sous la responsabilité de la même organisation en vue de contrôler la validité du système d'assurance qualité et la conformité par rapport au présent guide. Elle peut être réalisée par une ou plusieurs personnes compétentes désignées issues de l'organisation ou assistées par des spécialistes externes.

32. Spécifications
Voir chapitre 4.

33. Matière première
Substance utilisée pour la préparation d'un médicament, à l'exception du matériel de conditionnement.

34. Préparation à stocker
Produit préparé pour le stockage et disponible pour l'administration.

35. Dispositif de transfert
Dispositif fixe ou amovible permettant le transfert du matériel dans et hors d'un contenant ou d'un isolateur pharmaceutique sans l'exposer à l'environnement externe.

36. Validation
Preuves basées sur le risque, systématiques, conformes aux BPF et documentées qu'un processus donné donne lieu, de manière reproductible, aux résultats requis.

37. Session de travail
Période donnée au cours de laquelle les preuves disponibles indiquent que les conditions de travail adéquates sont maintenues.

1. Système d'assurance qualité

1.1 Principes

En vue de protéger la santé publique, les médicaments doivent être de haute qualité, sûrs et efficaces. Ils doivent être préparés de manière à correspondre au but qu'ils servent, et à ce que leur qualité corresponde systématiquement aux conditions définies. Pour parvenir à cet objectif de manière fiable, il est nécessaire d'appliquer un système d'assurance qualité de conception exhaustive et d'implémentation correcte incluant les Pratiques de bonne préparation telles que décrites dans ce guide. Le système d'assurance qualité doit être documenté et son efficacité doit être contrôlée.

1.2 Assurance qualité

1. L'assurance qualité représente la somme des dispositions organisées prises dans le but de veiller à ce que les médicaments présentent la qualité requise pour les fins auxquelles ils sont destinés. Son efficacité et son adéquation doivent être évaluées régulièrement.

2. L'assurance qualité garantit que :

a. Les médicaments sont conçus et préparés conformément à l'état actuel des connaissances.

b. Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et mises en œuvre dans le respect des Bonnes pratiques de préparation.

c. Les médicaments ne sont administrés que s'ils ont été correctement préparés, vérifiés et conservés conformément aux procédures définies, et libérés par une personne avec les compétences requises (p. ex. Personne responsable ou Responsable de la libération).

d. Les mesures adéquates ont été prises pour veiller à ce que les médicaments soient libérés stockés et manipulés de manière à en garantir la qualité tout au long de leur période de conservation et jusqu'à la date d'utilisation.

e. Les systèmes de documentation sont appliqués et tenus à jour.

1.3 Pratique de bonne préparation pour les médicaments

1. La Pratique de bonne préparation est la partie du système d'assurance qualité qui veille à ce que les produits soient systématiquement préparés selon les normes de qualité adéquates.

2. Afin de préparer des médicaments de qualité constante, les conditions de base suivantes doivent être respectées :

a. Le personnel doit être qualifié et formé conformément à sa fonction. Les responsabilités et compétences doivent être clairement établies.

b. Les locaux et l'équipement doivent répondre aux fins auxquelles ils sont destinés.

c. Tous les processus d'assurance qualité doivent être évalués quant à leur adéquation et décrits par des instructions et procédures adéquates.

d. Les processus liés à la préparation de médicaments doivent être suivis conformément aux principes de la Pratique de bonne préparation tels que décrits dans le présent Guide. Les registres doivent démontrer que toutes les étapes nécessaires ont été suivies. La documentation doit permettre de retracer exhaustivement l'historique d'un médicament.

e. La qualité des produits préparés doit être évaluée. L'évaluation doit être documentée, et inclura généralement :

- un compte rendu de la documentation préparatoire ;

- une comparaison des résultats des tests, des résultats environnementaux et des spécifications si nécessaire ;
- une évaluation de toute éventuelle anomalie.

f. Les médicaments ne sont libérés qu'après qu'une personne avec les compétences requises (p. ex. Personne responsable ou Responsable de la libération) ait certifié qu'ils respectent toutes les conditions spécifiées.

g. Les médicaments, les matières premières et le matériel d'emballage doivent être manipulés et stockés de manière à garantir leur qualité pendant leur durée de conservation. Les réclamations relatives aux produits sont évaluées, la cause des défauts de qualité doit faire l'objet d'une enquête, les mesures adéquates doivent être prises pour éviter toute préparation incorrecte, et les précautions visant à éviter une récurrence des défauts doivent avoir été prises.

1.4 Contrôle qualité

Le contrôle qualité est la partie de la Pratique de bonne préparation portant sur l'échantillonnage, les spécifications et les tests ainsi que l'organisation, la documentation et les procédures de libération qui veille à ce que les tests nécessaires et pertinents soient effectivement réalisés, et à ce que les matières premières et d'emballage ainsi que les produits intermédiaires et finis ne soient libérés que si leurs qualités correspondent aux conditions prescrites.

2. Personnel

2.1 Principes

L'établissement et la maintenance d'un système d'assurance qualité et la préparation correcte de médicaments reposent sur le personnel. Par conséquent, celui-ci doit être suffisamment nombreux et compétent pour accomplir toutes les tâches. Les responsabilités individuelles doivent être documentées et bien comprises par les individus. L'ensemble du personnel doit avoir conscience des principes de Pratique de bonne préparation et du système d'assurance qualité. Le personnel doit bénéficier d'une formation initiale et continuée qui doit également inclure les instructions requises en matière d'hygiène.

2.2 Conditions générales

1. La Personne responsable est responsable de la qualité des médicaments préparés et du respect de ces directives. Des tâches spécifiques peuvent être déléguées à des personnes aux compétences adéquates (p. ex. Responsable de la libération, Superviseur de production). Un suppléant doit être désigné en l'absence de la Personne responsable.

2. L'établissement qui effectue la préparation doit disposer d'une quantité adéquate de personnel compétent de manière à assurer un contrôle exhaustif et approprié de l'achat, du stockage, de la production, du contrôle et de la libération de produits pharmaceutiques.

3. Le degré de compétence du personnel dépendra des tâches et exigences des activités que poursuit l'organisation.

4. L'établissement qui effectue la préparation doit disposer d'un organigramme présentant la structure de l'organisation.

5. Les tâches et responsabilités de tout le personnel, y compris les éventuels suppléants, doivent être consignées dans une description de fonction.

2.3 Formation et formation continuée

1. Les nouveaux membres du personnel bénéficieront d'une formation dans tous les domaines nécessaires à l'accomplissement de leurs tâches, dès l'embauche et sur base continuée.

2. La formation continuée du personnel doit être fournie et documentée ; elle peut être interne ou externe.

2.4 Hygiène

1. Des consignes relatives au comportement en matière d'hygiène et de tenue de travail adéquate du personnel doivent être disponibles. Le personnel doit bénéficier d'une formation en ce sens. La tenue de travail doit être adaptée aux activités à effectuer.

2. Le risque de contamination du produit par le personnel doit être minimisé au moyen des méthodes adéquates. Le personnel doit signaler au Superviseur de production toute maladie infectieuse et lésion ouverte sur la surface exposée du corps. Le Superviseur de production décide de la capacité de la personne concernée à poursuivre des activités liées à la préparation, ou des mesures de protection spécifiques à prendre pour éviter toute contamination du produit. Si aucune protection adéquate n'est possible, la personne ne doit pas être autorisée à participer aux activités de préparation.

3. L'absence de tout risque de contamination, qu'il provienne de membres du personnel ou de produits, doit être garantie. Manger, boire ou fumer dans la zone de préparation est proscrit.

4. Les précautions adéquates doivent être prises pour empêcher toute contamination du produit par contact avec l'opérateur. Des mesures de protection supplémentaires (p. ex. désinfection des mains, port de gants, etc.) doivent être prises pour les médicaments présentant un risque accru de contamination microbiologique.

3. Locaux et équipements

3.1 Principes

Les locaux et équipements doivent convenir aux activités prévues et ne présenter aucun danger pour la qualité du produit.

3.2 Conditions générales

1. Les locaux et l'équipement doivent être conçus, construits, utilisés, entretenus et mis à niveau de manière appropriée pour garantir qu'ils se prêtent aux activités prévues, et à minimiser le risque d'erreurs. La capacité doit être suffisante pour permettre un flux de travail logique et une séparation adéquate des activités.

2. En vue de réduire le risque de contamination, par exemple par contamination croisée ou accumulation de poussière ou de saleté, des locaux et des équipements de conception adéquate ainsi que des techniques de travail prudentes et adéquates doivent être utilisées. La conception doit permettre un nettoyage approfondi. Le prélèvement d'échantillons ou le nettoyage d'équipements feront l'objet d'un soin particulier ; le cas échéant, une décontamination sera effectuée après réparation ou entretien.

3. Des mesures adéquates doivent être prises pour empêcher toute pénétration d'insectes et autres animaux (lutte antiparasitaire).

4. Les activités de lavage et de nettoyage proprement dites ne peuvent constituer une source de contamination.

5. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent être accessibles qu'au personnel autorisé.

6. Les conditions environnementales (température, humidité, lumière) durant la production, le contrôle de qualité et le stockage (y compris le stockage froid) doivent être définies, suivies et, au besoin, contrôlées. Les résultats du suivi doivent être documentés, évalués et conservés. Des mesures correctives doivent être prises si les conditions sortent des limites définies.

7. Toutes les zones doivent être propres, rangées et bien éclairées.

3.3 Zones de production

1. Les zones de production autorisent une séparation adéquate des autres activités.

2. Une séparation des zones pour formes galéniques spécifiques (p. ex. installations de production sèches et humides) doit être prise en considération. S'il n'est pas possible de séparer les zones pour formes galéniques spécifiques, une évaluation du risque documentée doit avoir lieu et les mesures adéquates doivent être prises avant que les diverses formes galéniques ne soient traitées simultanément.

3. Des locaux spécifiques doivent être prévus pour les produits dangereux, p. ex. agents cytostatiques, pénicillines, agents biologiques, produits radiopharmaceutiques, produits sanguins. Dans des cas exceptionnels, le principe de « campaign working » peut être acceptable sous réserve que des précautions spécifiques soient prises et que les évaluations de risque requises aient eu lieu.

4. Le matériel et les produits doivent être stockés et manipulés de manière à minimiser tout risque de mélanges de différents produits ou de leurs ingrédients, à éviter la contamination croisée et à réduire le risque d'oubli ou de mauvaise exécution d'une étape du préparation.

5. Les zones de pesage et d'échantillonnage doivent être suffisamment séparées des autres zones de préparation pour éviter toute contamination croisée.

3.4 Zones de stockage

1. Les zones de stockage doivent présenter une capacité suffisante pour permettre le stockage des diverses catégories de matériel et de produits. Exemple de catégories : matière première et de conditionnement, produits intermédiaires et finis, produits en quarantaine, produits libérés, rejetés, retournés ou rappelés.

2. Les matières premières et de conditionnement doit normalement être stocké hors des zones de préparation, sauf séparation adéquate.

3. Le matériel et les produits en quarantaine, rejetés, retournés ou rappelés doivent être stockés dans des zones séparées et être marqués clairement comme tels.

4. Les conditions de stockage (p. ex. température, humidité relative) requises pour ne pas affecter le matériel ou la qualité du produit doivent être stipulées et suivies. Le contrôle doit permettre de maintenir tous les éléments de la zone de stockage concernée dans les conditions stipulées. Les zones de stockage doivent être munies d'enregistreurs ou autres dispositifs de suivi qui indiqueront une éventuelle rupture des conditions stipulées, de manière à permettre l'évaluation des situations ne répondant pas aux spécifications et la prise des mesures adéquates.

3.5 Zones de contrôle qualité

Normalement, les activités de contrôle qualité doivent se dérouler dans une zone spécifique. Si ce n'est pas possible, des mesures doivent être prises pour éviter les erreurs et la contamination.

3.6 Zones auxiliaires

1. Les locaux destinés au repos et au rafraîchissement doivent être séparés des autres zones.

2. Les sanitaires et installations permettant de se changer ou de se laver doivent être facilement accessibles et être suffisants par rapport au nombre d'utilisateurs. Les sanitaires ne peuvent pas être directement accessibles à partir des zones de production et de stockage.

3.7 Équipement

1. L'équipement de préparation doit être conçu, situé et entretenu de manière à répondre aux fins auxquelles il est destiné.

2. De par sa construction, l'équipement doit se prêter à un nettoyage aisé et approfondi. Il doit être stocké dans un endroit propre et sec.

3. Les équipements de mesure, de pesage et de contrôle doivent offrir la précision requise : ils doivent être calibrés avec contrôle de leur bon fonctionnement, et recalibrés aux intervalles adéquats.

4. Les équipements défectueux doivent être retirés des zones de production et de contrôle qualité, ou à tout le moins être clairement étiquetés comme étant hors d'usage.

4. Documentation

4.1 Principes

Une bonne documentation sur papier ou sous format électronique constitue un élément essentiel du système d'assurance qualité. Une documentation intelligible et rédigée clairement évite les erreurs liées à la communication orale et permet la traçabilité d'un produit médical préparé.

4.2 Conditions générales

1. Les données relatives à la qualité, en ce compris les évaluations de risque, doivent être documentées.

2. Le terme documentation inclut plus particulièrement :

   a. **Spécifications**
   Des spécifications portant l'autorisation adéquate et datées doivent accompagner les matières premières, le matériel de conditionnement et les produits finis ; le cas échéant, elles doivent aussi accompagner les produits intermédiaires ou en vrac.

   b. **Instructions spécifiques au produit**
   Des instructions relatives au préparation, au conditionnement, au contrôle qualité et à la libération doivent être disponibles pour décrire la composition, en précisant tous les matériaux de base et autres utilisés, et en détaillant toutes les opérations de préparation et de conditionnement ainsi que les tests de contrôle qualité et la libération.

c. **Registres**
Documents relatifs au préparation, au conditionnement et au contrôle qualité enregistrant les éléments liés à la qualité de l'historique d'un médicament au cours de sa préparation.

d. **Procédures générales et documentation complémentaire**
Instructions relatives aux opérations standardisées et autres preuves documentant l'historique et la qualité d'un médicament. Exemples : description de la réception des marchandises, échantillonnage, échantillons de référence des produits préparés, tests, libération, rejet, calibrage, nettoyage, désinfection, activités d'hygiène, formation du personnel et utilisation de l'équipement.

3. Toutes les spécifications, directives et procédures doivent être approuvées, signées et datées par la Personne responsable ou une personne désignée par ses soins.

4. Tous les documents écrits doivent être intelligibles, clairs, exempts d'ambiguïté et à jour. Les registres électroniques doivent faire l'objet d'une protection adéquate contre les modifications non autorisées et les pertes de données. La lisibilité des données stockées sous format électronique doit être garantie pendant toute la période de conservation.

5. L'intégralité de ces documents doit garantir la traçabilité complète du processus de préparation d'un produit médical.

6. Toute modification apportée à un document doit être signée et datée. La modification doit permettre de lire l'information originale. La raison de la modification doit être évidente. Des mesures équivalentes doivent être appliquées aux registres électroniques.

7. Les registres doivent être conservés pendant une période suffisante pour répondre aux conditions imposées par la législation nationale. Dans tous les cas, ils doivent être conservés pendant au moins un an après la date d'expiration du produit fini concerné. Les procédures et instructions de préparation (y compris les prescriptions) doivent être conservées pendant au moins cinq ans après leur utilisation.

4.3. Documentation pour produits à préparation extemporanée

1. Pour les produits à préparation extemporanée, les conditions minimales consistent à préciser le nom, le dosage et la date d'expiration. Les matières premières approuvées doivent être utilisées et la documentation adéquate doit être disponible.

2. La prescription peut porter sur les instructions de préparation et de conditionnement. Si aucune instruction spécifique n'est disponible, une instruction générale pour chaque type de préparation doit être disponible, p. ex. préparation de gélules, onguents etc.

3. Un enregistrement montrant les étapes clés du préparation et du conditionnement, y compris le nom de la personne responsable de chaque étape, doit être conservé. Il doit se conformer au chapitre 4.4.3 si d'application.

4.4 Documentation destinée aux produits préparés régulièrement ou pour stockage

1. Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application du présent Guide, il n'existe normalement pas de fichier d'enregistrement approuvé par les autorités réglementaires. De ce fait, une documentation spécifique au produit (un fichier produit) doit être conservée si les produits font l'objet d'une préparation extemporanée de manière plus fréquente ou pour stockage. Elle inclut les spécifications, les directives et les enregistrements.

2. En vue d'établir des spécifications, instructions et procédures spécifiques au produit, une

évaluation pharmaceutique des arguments thérapeutiques, des données de sécurité, de la toxicité, des aspects biopharmaceutiques, de la stabilité et de la conception du produit devra avoir lieu avant la préparation.

3. Le dossier du produit inclura également une évaluation du produit (p. ex. données de testing QC, données de stabilité, données de validation) dès lors qu'un produit est utilisé à plusieurs reprises ou sur de plus longues durées.

4.4.1 Spécifications

1. Les spécifications (par exemple les références à la pharmacopée) doivent être disponibles pour les matières premières et de conditionnement ainsi que pour les produits intermédiaires ou finis.

2. Les spécifications pour les matières premières et, le cas échéant, le matériel de conditionnement doivent inclure :

a. Nom (y compris référence à la pharmacopée le cas échéant)
b. Description
c. Procédures d'échantillonnage et de test avec références
d. Conditions qualitatives et quantitatives avec les marges d'acceptation
e. Le cas échéant, exigences en matière de stockage et de précautions.
f. Durée d'utilisation

3. Les spécifications pour les produits intermédiaires ou finis doivent inclure :

a. Nom
b. Description de la forme galénique et du dosage
c. Formule
d. Caractéristiques du conditionnement
e. Instruction pour l'échantillonnage et le testing, ou une référence aux procédures
f. Conditions qualitatives et quantitatives, avec marges de tolérance
g. Conditions de stockage, exigences microbiologiques et précautions de manipulation particulières le cas échéant.
h. Durée d'utilisation

4.4.2 Instructions

Instructions de préparation

1. Les instructions de préparation doivent inclure :

a. Nom du produit
b. Description de la forme galénique et du dosage
c. Taille des lots
d. Type et quantité de tous les matériaux de départ à utiliser
e. Rendement attendu du produit intermédiaire ou fini
f. Instructions détaillées quant aux étapes de préparation
g. Instructions pour les contrôles intra-processus, avec marges de tolérance
h. Conditions de stockage (y compris pour les produits intermédiaires) et précautions le cas échéant.

Instructions de conditionnement

2. Les instructions de conditionnement doivent inclure :

a. Nom du produit
b. Forme galénique et dosage
c. Taille de l'emballage
d. Texte de l'étiquetage ou étiquette maîtresse
e. Liste de tout le matériel d'emballage nécessaire y compris type, spécification, taille et quantité
f. Instructions détaillées quant aux étapes de conditionnement
g. Instructions pour les contrôles intraprocessus, avec marges de tolérance
h. Conditions de stockage (y compris pour les produits intermédiaires) et précautions le cas échéant.

4.4.3 Registres

Registres de préparation et de conditionnement

1. Les registres de préparation et de conditionnement doivent inclure :

a. Des informations qualitatives et quantitatives de tout matériel utilisé, tels que numéro de lot du matériel utilisé ou autres références, pour permettre la traçabilité vers d'autres documents de qualité concernés (p. ex. produit, numéro d'analyse, numéro de certificat)
b. Identification du produit (y compris numéro de lot et formule de préparation) et date de préparation
c. Informations relatives à toutes les opérations et observations, telles que documentation du nettoyage, vide de ligne, pesage, rendements des étapes intermédiaires, relevés et calculs ou encore échantillonnage.
d. Enregistrements des contrôles spécifiques au lot en cours de préparation et des résultats obtenus
e. Initiales ou signature des opérateurs responsables des étapes du préparation et contrôles importants.
f. Toute anomalie par rapport aux directives de préparation approuvées.
g. Rendement du produit fini
h. Un spécimen de l'étiquette utilisée
i. Réconciliation des étiquettes
j. Le cas échéant, nom du patient ou identification

2. L'enregistrement du préparation doit faire l'objet d'une évaluation et d'une approbation finales par la Personne responsable ou le Responsable de la libération, qui datent et signent.

Enregistrements relatifs au contrôle qualité

3. Les enregistrements relatifs au contrôle qualité incluent :

a. Nom du produit
b. Forme galénique et dosage
c. Numéro de lot
d. Préparateur ou fournisseur
e. Méthode de testing; toute anomalie par rapport à la méthode doit être justifiée
f. Résultats du testing; le cas échéant, le certificat d'analyse du préparateur ou du fournisseur, y compris la date du test
g. Date d'expiration du matériel de départ
h. Date du test
i. Initiales de la personne effectuant le test.

j. Décision de libération ou de rejet y compris les initiales de la Personne responsable ou du Responsable de la libération.

4.5 Procédures générales et documentation complémentaire

1. Des procédures écrites doivent être disponibles en particulier pour :

   a. Réception, échantillonnage et délivrance des matériaux de départ et de conditionnement
   b. Libération et rejet des produits intermédiaires et finis, y compris libération d'urgence
   c. Rappels de produits finis
   d. Calibrage et qualification des équipements (p. ex. autoclaves, thermostérilisateurs à sec, thermomètres, balances, équipements destinés à définir le point de fusion)
   e. Validation des processus
   f. Nettoyage, désinfection et entretien des équipements (p. ex. équipement de déminéralisation de l'eau, équipement de distillation, réfrigérateur) et infrastructures
   g. Formation du personnel (notamment par rapport à la mise en œuvre des mesures d'hygiène)
   h. Utilisation de l'équipement le cas échéant
   i. Procédures de suivi, y compris tendance
   j. Procédures portant sur les mesures à prendre en cas d'anomalies et de plaintes
   k. Audits internes

2. La réalisation de ces activités doit être consignée, p. ex. dans la documentation des lots, sur un formulaire spécifique ou dans un registre.

5. Production

5.1 Principes

Les opérations relatives à la production doivent garantir la qualité requise et être effectuées et supervisées par du personnel compétent.

5.2 Conditions générales

1. La production doit être confiée à du personnel formé à cet effet.

2. Les matières premières doivent avoir été approuvées avant utilisation. L'identité, le poids et le volume de tout matériel de départ doivent faire l'objet d'un contrôle indépendant par une seconde personne ou par un système informatique validé (p. ex. codes-barres)

3. Hormis pour les préparations destinées à des patients individuels, la production doit découler d'un ordre écrit détaillant tous les processus concernés.

4. Toutes les mesures techniques et organisationnelles permettant d'éviter les mélanges doivent être prises.

5. Les étapes du processus qui ont été exécutées doivent être consignées.

6. Les équipements et le matériel utilisés pour toutes les opérations doivent correspondre à l'usage prévu.

7. Les produits et le matériel doivent être protégés contre toute contamination microbienne ou

autre durant toutes les étapes de la préparation.

8. Tous les produits doivent être identifiés à tout moment durant la préparation. Les étiquettes ou indications figurant sur les conteneurs et équipements doivent être claires et sans ambiguïté.

9. Le statut opérationnel des salles et équipements (p. ex. nettoyé, en cours d'utilisation) doit être clair à tout moment durant la préparation.

5.3 Prévention de la contamination croisée

Toutes les mesures techniques et organisationnelles permettant d'éviter la contamination croisée doivent être prises.

5.4 Évaluation du risque produit et démonstration du caractère approprié

1. Le potentiel de risque de dommages pour la santé en cas d'erreurs (p. ex. défauts de qualité) varie selon les types de produits et doit donc être évalué et documenté par une personne disposant des compétences appropriées. Le potentiel de risque est principalement influencé par :

a) La probabilité qu'une erreur survienne.

Exemples de facteurs de risque associés :

- Faible concentration d'un ingrédient actif non dissous (risque de dosage incorrect par non-homogénéité)
- Probabilité élevée de croissance microbienne (risque de croissance microbienne)
- Périodes de stockage ou d'utilisation prolongées (risque de dégradation chimique ou de croissance microbiologique)
- Type d'installation où un produit est préparé (risque de contamination en cas d'environnement de travail non contrôlé)
- Mauvaise technique de travail (risque de mélanges ou de contamination)

b) La probabilité de détection d'une éventuelle erreur.

Exemples de facteurs de risque associés :

- Absence de mécanismes de contrôle, p. ex. suivi, dans le processus et les contrôles finaux (risque de non-détection d'erreurs ou de défauts)

c) Les conséquences d'une éventuelle erreur (risque pour la santé).

Exemples de facteurs de risque associés :

- Échelle d'activité (risque d'affecter un nombre plus important de patients suite à un usage élargi)
- Type de produit préparé et voie d'administration, p. ex. préparations stériles pour application intraveineuse (risque dû aux conséquences systémiques des contaminations microbiologiques)

Pour plus d'informations concernant le déroulement des évaluations de risque, voir Directive ICH Q9 (Gestion du risque qualité).

2. Les mesures nécessaires pour remédier de façon appropriée au potentiel de risque identifié et garantir la qualité requise doivent être prises.

3. Le besoin de démontrer le caractère approprié des mesures prises dépend du potentiel de risque identifié et doit être évalué.

4. Si une démonstration du caractère approprié est estimée nécessaire, les qualifications et validations correspondantes doivent être effectuées. Les principes de qualification et de validation sont

décrits dans l'Annexe 15 du document PIC/S PE 009. Si le même processus est appliqué à une série de produits (p. ex. répartition aseptique de préparations individuelles comparables), l'approche de validation peut considérer la performance d'une seule analyse du pire cas hypothétique prenant en ligne de compte les critères pertinents pour tous les produits concernés. Cette pratique porte le nom de « *bracketing* ».

5. L'influence des modifications des installations, locaux et équipements qualifiés, l'influence des modifications de la composition ou de la qualité du matériel de départ et l'influence des modifications des processus validés sur la qualité doit être évaluée par une personne disposant des compétences adéquates par rapport à la nécessité et à l'ampleur d'une requalification ou d'une nouvelle validation avant tout changement.

6. Le caractère approprié des validations existantes doit être vérifié à intervalles adéquats conformément à une procédure préétablie. Si la validation n'est plus acceptable, suite par exemple à une série de petits changements qui, pris individuellement, n'étaient pas considérés comme pertinents mais le deviennent une fois combinés, le processus doit faire l'objet d'une nouvelle validation.

5.5 Matière première

1. Les matières premières utilisées pour la préparation de médicaments doivent être conformes aux spécifications correspondantes.

2. Les matières premières doivent être stockées dans les contenants d'origine. En cas de transfert dans d'autres contenants, ceux-ci doivent être propres et porter une étiquette reprenant toutes les informations spécifique au lot. À cet égard, la qualité doit être garantie pendant toute la période d'utilisation. Il est interdit de mélanger plusieurs lots.

3. La date de la première ouverture doit être mentionnée pour les matières premières dont la date d'utilisation est peu éloignée.

4. Les matières premières périmées ou obsolètes doivent être détruites, et leur élimination enregistrée.

5.6 Opérations de préparation

1. Avant le début de toute opération de préparation, il est important de vérifier (et de documenter) que la zone de travail et l'équipement sont propres et exempts de toute matière première ainsi que de produits ne convenant pas à l'opération en cours, et que tout l'équipement fonctionne correctement. Les problèmes potentiels doivent être signalés au personnel clé.

2. Les produits intermédiaires doivent être stockés dans des conditions adéquates et étiquetés sans confusion possible.

3. Le matériel superflu pour la production doit normalement être détruit. Il ne doit retourner en stock qu'après vérification minutieuse. Des registres doivent être tenus.

5.7 Matériel de conditionnement

1. Le matériel de conditionnement ne peut être utilisé que s'il convient à cette fin particulière. Plus spécifiquement, il ne doit y avoir aucun risque que des médicaments soient affectés par des contenants ou des dispositifs de fermeture. Le cas échéant, le matériel de conditionnement utilisé doit permettre un préparation antimicrobien et offrir une protection suffisante contre les influences externes et une éventuelle contamination.

2 Les étiquettes doivent respecter la législation nationale et, normalement, inclure les informations suivantes :

a. Nom du produit
b. Forme galénique
c. Ingrédient(s) pharmaceutique(s) actif(s) et dosage
d. Contenu (dosage, p. ex. grammes, nombres de comprimés etc.).
e. Numéro de lot
f. Date d'expiration et, si nécessaire, date d'application
g. Préparateur

3. Le matériel de conditionnement périmé ou obsolète doit être détruit, et son élimination enregistrée.

5.8 Opérations de conditionnement

1. Les contenants doivent être propres avant utilisation.

2. Pour exclure les mélanges ou les erreurs d'étiquetage, l'étiquetage doit suivre immédiatement le remplissage et la fermeture. À défaut, des mesures de sécurité adéquates doivent être prises.

5.9 Matériel et produits rejetés, récupérés et retournés

1. Le matériel et les produits rejetés doivent être marqués en tant que tels et stockés dans des zones séparées

2. Le retraitement et la récupération de produits non conformes doivent rester exceptionnels et faire l'objet d'une autorisation de la Personne responsable. Ils doivent respecter des procédures opérationnelles écrites et être consignés. Une évaluation du risque doit être effectuée; elle inclura les conséquences possibles pour la qualité et la date d'expiration du produit, ainsi que la demande de tests supplémentaires.

3. La Personne responsable ou le Responsable de la libération doit décider de libérer ou non les produits retraités ou récupérés après évaluation de la documentation pertinente (et les résultats des tests complémentaires).

4. Les produits dispensés qui ont été retournés et avaient quitté le contrôle de l'établissement de préparation doivent être détruits sauf s'il n'y a aucun doute quant au fait que leur qualité est satisfaisante. Ils ne peuvent exceptionnellement être pris en considération pour retraitement ou recouvrement qu'après avoir été soumis à une évaluation critique sous la responsabilité de la Personne responsable ou du Responsable de la libération dans le respect d'une procédure écrite. Si le moindre doute s'élève quant à la qualité du produit, il ne devra pas être considéré comme apte à la ré-émission ou à la réutilisation. Toute mesure prise doit être dûment consignée.

6. Contrôle qualité

6.1 Principes

1. Le contrôle qualité veille à ce que toutes les exigences relatives à la qualité soient respectées.

2. Il permet plus spécifiquement de garantir que les tests requis sont effectués et que les produits ne sont délivrés que s'ils sont conformes aux conditions de qualité.

3. La portée des tests de contrôle qualité doit tenir compte des informations relatives à la stabilité et aux propriétés physiques, et se baser sur une évaluation du risque (cf. chapitre 5.4).

4. Le contrôle qualité et les activités de libération doivent être indépendantes des activités de

préparation.

6.2 Conditions générales

1. L'équipement de test doit être approprié pour l'usage auquel il est destiné.

2. Toutes les opérations doivent avoir lieu dans le respect des procédures définies, et être consignées.

3. Les enregistrements des tests doivent être conservés pendant au moins un an après la date d'expiration du matériel de départ ou du produit fini, selon celle qui est la plus longue.

6.3 Échantillonnage

1. Les échantillons prélevés pour analyse doivent être représentatifs du matériel testé.

2. Lorsque les produits finis sont soumis à des contrôles analytiques, une quantité appropriée d'échantillons de référence analytiques doivent être conservés pendant une période adéquate après la date d'expiration.

6.4 Testing

Tests du matériel brut

1. Les exigences et les tests de qualité doivent être conformes à la pharmacopée applicable. Si la pharmacopée n'inclut pas de monographie adéquate, d'autres pharmacopées peuvent s'appliquer. À défaut, des formulaires ou normes professionnelles qui pourraient avoir été reconnus par l'autorité compétente doivent être utilisés. Si aucune norme officiellement reconnue n'existe, une norme doit être définie sur la base des enquêtes locales ou de la littérature spécialisée. Dans ce dernier cas, la méthode doit être validée.

2. L'évaluation du risque pour déterminer le testing du matériel brut doit tenir compte du fait qu'il est particulièrement important de confirmer l'identité du contenu de chaque contenant. Dans tous les cas, l'étiquette et l'inviolabilité de chaque contenant doivent être vérifiées. Les certificats de lots ne serviront de référence que si la fiabilité du fabricant ou du fournisseur émettant le certificat a été vérifiée.

3. Les produits finis libérés utilisés comme matière première ne sont, normalement, pas testés.

Tests des produits finis

4. L'évaluation du risque visant à déterminer le testing des produits finis doit tout particulièrement tenir compte des propriétés du produit, de son utilisation ainsi que des risques associés à sa préparation.

5. Normalement, aucun test de contrôle qualité n'est effectué pour les produits à préparation extemporanée.

Réactifs de laboratoire utilisés pour les tests

6. Les réactifs de laboratoire préparés pour stockage doivent comporter la date de préparation et la date d'expiration.

6.5 Libération

1. La Personne responsable porte la responsabilité ultime de la qualité des médicaments préparés et libérés. La libération proprement dite peut être déléguée à une autre personne avec la compétence adéquate (p. ex. le Responsable de la libération).

2. La libération du produit doit inclure la vérification que les médicaments respectent les spécifications en vigueur et qu'ils ont été préparés conformément aux procédures en vigueur ainsi qu'aux principes des Bonnes pratiques de préparation décrites dans le présent Guide.

7. Travaux externalisés

7.1 Principes

1. En fonction de la situation locale et de la législation nationale, le travail externalisé par un établissement de soins peut inclure des activités directement liées à la préparation telles que le préparation, le conditionnement ou le contrôle qualité, mais aussi les services qui, sans être directement liés à la préparation, sont susceptibles d'exercer une influence significative sur la qualité des produits préparés ou sur les résultats d'un contrôle qualité. Ces services, qui sont souvent externalisés à un autre département ou une autre organisation, peuvent inclure :

a. entretien du système de préparation de l'air, des systèmes hydrauliques ou autres systèmes utilitaires
b. entretien d'équipements clés tels qu'isolateurs, hottes à flux laminaire, stérilisateurs, balances
c. stérilisation de composants et de consommables tels que serpillières, tenues de travail, poubelles
d. services de contrôle de l'environnement
e. fourniture de consommables microbiologiques (p. ex. boîtes indicatrices)
f. préparation des déchets
g. lutte antiparasitaire.

2. Tout travail susceptible d'affecter la qualité des produits préparés et externalisé à un tiers doit faire l'objet d'une convention technique écrite.

3. En cas d'urgence, un médicament à préparation extemporanée peut être obtenu sans convention écrite. Ce fait doit toutefois rester exceptionnel.

7.2 Conditions générales

1. Un (contrat de) « service level agreement » doit préciser les détails du travail à effectuer, la spécification à laquelle il doit correspondre ainsi que les responsabilités de chaque partie.

2. Le contrat doit être autorisé et signé par la partie qui accepte (c.à.d.. le tiers contractant) et par la Personne responsable ou le donneur d'ordre.

7.3 Donneur d'ordre

1. Dans le contrat, le donneur d'ordre doit préciser exactement le niveau de service requis et pour quelle spécification.

2. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le receveur d'ordre est compétent et, si nécessaire, autorisée à fournir le service de manière fructueuse. La mesure dans laquelle les parties qui acceptent

sont auditées doit être définie sur la base de l'évaluation du risque. L'évaluation du risque doit inclure les preuves existantes que le receveur d'ordre respecte le contrat ainsi que les exigences légales (p. ex. Bonnes pratiques de préparation). Les audits du receveur d'ordre doivent être effectués par la Personne responsable ou quelqu'un qu'elle désigne.

3. Tout compte rendu produit par le receveur d'ordre et résumant les résultats ou le travail effectué doit faire l'objet d'une révision et d'une acceptation formelle par le donneur d'ordre quant à sa conformité avec la spécification requise. Cette révision et cette acceptation formelle doivent être détaillées dans les procédures du système de qualité, et les procédures doivent mentionner qui est autorisé à réviser et à accepter ces comptes rendus.

7.4 Receveur d'ordre

1. Tout travail doit être effectué dans le respect du contrat.

2. Tout service ou résultat non conforme à la spécification requise doit être signalé à la Personne responsable du donneur d'ordre.

3. Le receveur d'ordre ne peut déléguer à un autre tiers une quelconque partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans l'évaluation préalable de la part du donneur d'ordre et son approbation des dispositions prises. Les dispositions prises entre le receveur d'ordre et un tiers doivent garantir que la préparation et les informations critiques sont à disposition de la même manière qu'entre le donneur d'ordre initial et le receveur d'ordre.

8. Réclamations et rappels de produits

8.1 Principes

Les erreurs, défauts, réclamations et autres signes de problèmes de qualité doivent faire l'objet d'un examen attentif répondant à une procédure écrite. Une procédure adéquate doit être développée afin de pouvoir rappeler rapidement et efficacement les produits finis présentant des défauts graves.

8.2 Problèmes de qualité

1. Les erreurs, défauts, réclamations et autres signes indiquant des problèmes de qualité doivent faire l'objet d'une enquête. Les mesures adéquates doivent être mises en œuvre pour veiller à des mesures correctives efficaces. La source et le contenu des défauts, des mesures correctives prises et des tests effectués doivent être documentés par écrit et joints au dossier de préparation.

2. Lorsqu'un défaut d'un produit est signalé, il convient de vérifier si d'autres produits pourraient être touchés et d'interrompre l'approvisionnement jusqu'à ce que le problème ait fait l'objet d'une enquête exhaustive.

8.3 Rappels

1. Si des défauts sont potentiellement nocifs pour la santé, un rappel de produit sera entrepris immédiatement et l'autorité compétente sera informée sans délai.

2. Une procédure écrite de rappel devra être instaurée.

3. Les produits rejetés doivent être marqués en tant que tels et stockés dans des zones séparées. Il est nécessaire de garantir qu'ils ne puissent être fournis par erreur.

4. Les progrès du rappel doivent être consignés. Un rapport final doit être émis, y compris la

réconciliation entre les quantités délivrées et recouvrées. Il sera conservé pendant cinq ans si les réglementations nationales ne requièrent pas d'autre durée.

9. Audit interne

9.1 Principes

1. Le système d'assurance qualité, y compris les questions de personnel, les locaux, l'équipement, la documentation, le contrôle qualité, la distribution des médicaments, les dispositions permettant de traiter les plaintes et le travail externalisé doit être examiné à intervalles réguliers afin de vérifier sa conformité avec les principes de Pratique de bonne préparation décrits dans le présent Guide.

2. Un programme d'audit interne doit être instauré; il doit tenir compte du type et de la complexité des opérations réalisées et inclure un plan d'audit interne annuel qui consigne et démontre que les mesures correctives adéquates sont prises.

3. Les audits internes doivent être menés de manière indépendante et détaillée par des personnes compétentes désignées.

ANNEXE 1
DIRECTIVES RELATIVES AUX NORMES REQUISES POUR LA PRÉPARATION STÉRILE DE MÉDICAMENTS

Introduction

1. La préparation stérile de médicaments inclut :
   - la préparation de produits soumis à stérilisation finale
   - la préparation aseptique de produits.

2. La présente Annexe complète la partie principale du présent Guide et expose des règles supplémentaires pour la préparation de médicaments stériles. Les chapitres de la présente Annexe mentionnent initialement les règles en vigueur pour tous les types de préparations stériles mentionnées plus haut, et sont suivies le cas échéant par des sous-sections contenant des directives spécifiques qui ne s'appliquent qu'à une catégorie de produit.

3. Les préparations stériles sont considérées comme des produits de catégorie à haut risque, en raison notamment :
   - du potentiel accru de contamination microbiologique pour les produits préparés en environnements non contrôlés;
   - des niveaux plus élevés de contaminants microbiens dans les environnements non contrôlés;
   - du risque accru d'infection systémique associé aux produits préparés dans des environnements non contrôlés;
   - du risque accru d'erreurs de médication en préparant des injections sans supervision de la pharmacie.

   La préparation doit avoir lieu dans des environnements soigneusement contrôlés et en suivant des procédures bien établies et axées sur l'assurance qualité. Ces précautions réduiront considérablement le risque lié à ces produits.

4. Pour les types de produits individuels, des exemples de leurs facteurs de risques plus spécifiques sont les suivants :

   Agents cytotoxiques et radiopharmaceutiques : Niveau de danger élevé pour l'opérateur préparant le produit, et risque élevé d'erreurs de préparation.

   Solutions de nutrition parentérales totales : Peut être très complexe selon la formule et le nombre d'ajouts; par ailleurs, risque élevé de contamination microbienne, et risque élevé d'erreur de préparation.

   Solutions épidurales et cardioplégiques : risque élevé associé à la contamination microbienne.

   Perfusions et dispositifs ambulatoires (p. ex. analgésiques contrôlés par le patient) : risque de croissance microbienne; certains produits peuvent être administrés pendant des durées prolongées à température (proche de celle) du corps lors de l'administration; la complexité technique présente également un risque.

   Perfusions, seringues et mini-sacs : risque d'erreurs de préparation et de contamination microbienne. Certaines solutions peuvent aussi stimuler la croissance bactérienne et/ou fongique. Certaines solutions peuvent être administrées pendant des périodes prolongées.

   Irrigations (hormis ophtalmiques) : durée d'administration

   Préparations oculaires - avec ou sans conservateur : risque de croissance microbienne,

complexité, risque d'erreur de préparation.

Autres (p. ex. agents biologiques, facteur VIII) : à évaluer au cas par cas pour chaque produit.

SECTION 1

Personnel

5. La Personne responsable doit disposer des connaissances ainsi que de l'expérience pratique et théorique adéquates dans la préparation de produits stériles, ainsi que d'une formation appropriée en microbiologie.

6. Toute préparation stérile doit être effectuée par du personnel dûment formé à cette fin. Les superviseurs de production pour les activités de préparation stérile doivent disposer des compétences adéquates et doivent être autorisés par écrit par la Personne responsable.

7. Tout le personnel travaillant dans le préparation stérile doit avoir pleinement conscience des conséquences potentielles de toute anomalie par rapport aux procédures validées, tant au niveau de l'intégrité du produit que du patient. Des rappels réguliers de la nature critique du processus doivent être fournis.

8. Avant d'entreprendre un travail stérile, tout le personnel doit suivre la formation adéquate et passer une évaluation de compétences. Plus spécifiquement, le personnel de Radiopharmacie doit suivre une formation adéquate en Législation nationale en matière de Règlementations sur les radiations ionisantes.

9. Tout le personnel doit suivre une formation qui le dotera :

   a) d'une connaissance appropriée de la Bonne pratique de fabrication ou de la Bonne pratique de préparation
   b) d'une connaissance des pratiques locales, y compris santé et sécurité
   c) de compétences dans les aptitudes stériles requises
   d) d'une connaissance de la microbiologie pharmaceutique
   e) d'une connaissance pratique du département, des produits, et des services fournis.

10. Une évaluation régulière de la compétence de chaque membre du personnel à entreprendre des manipulations stériles doit être effectuée, et une révision ou une nouvelle formation fournies le cas échéant.

Exigences particulières pour les activités de préparation aseptiques :

11. Le personnel de supervision au sein du département de préparation aseptique doit posséder une compréhension de la technologie des zones blanches et des dispositifs de purification de l'air, avec une connaissance approfondie de toutes les caractéristiques de conception particulière dans leur département, p. ex. systèmes de ventilation, position et grade des filtres HEPA, type de poste de travail, conception des isolateurs etc.

12. Le personnel impliqué dans le préparation aseptique doit disposer de compétences et aptitudes spécifiques à la technique aseptique. La technique aseptique doit être évaluée périodiquement, au moyen de simulations de répartition du milieu (voir section 4). La justification de la fréquence de ces évaluations périodiques doit être documentée. Ce qui précède doit être complété par une observation régulière de la technique aseptique afin de vérifier que l'opérateur est capable de préparer des unités de dosage de manière précise et sûre.

SECTION 2

Locaux et équipements

13. Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, lorsqu'il est envisagé en combinaison avec les mesures destinées à protéger la préparation, présente des risques minimaux de contamination du matériel ou des produits. Dans le cas de la préparation d'agents cytostatiques et radiopharmaceutiques, des mesures doivent aussi être prises pour protéger l'opérateur du matériel traité.

Les salles blanches pour la préparation de produits stériles sont classées en 4 grades (A, B, C et D) conformément aux caractéristiques requises de l'environnement (voir section 6). Le niveau de classification du local doit être précisé en fonction des activités qui y ont lieu et des produits qui y sont préparés.

En conséquence, les conditions « en activité » (l'installation fonctionne dans le mode défini avec le nombre précisé de personnel au travail) et « au repos » (installation complète avec équipement de production mais sans personnel) doivent être précisées pour chaque salle blanche ou suite de salles blanches. Un filtrage adéquat de l'air (filtres HEPA finaux pour les grades A, B et C) et un nombre suffisant de renouvellements de l'air (voir Section 6) doivent être définis afin de répondre aux conditions stipulées. Afin de répondre aux conditions « en activité », ces zones doivent être conçues de manière à atteindre les conditions « au repos » après une brève période de « nettoyage » de 15-20 minutes (valeur indicative) une fois les activités terminées.

14. Les préparations stériles doivent être effectuées dans des salles blanches spécifiques équipées de sas pour permettre l'entrée de personnel, de matériel et d'équipement. Les vestiaires doivent être conçus comme des sas.

15. L'emplacement et l'utilisation des éviers doivent être étudiés avec soin au vu de leur potentiel de contamination microbiologique. Les éviers ou dispositifs permettant de se laver les mains ne peuvent pas être disponibles à l'intérieur des salles de préparation ou dans l'étape finale des vestiaires. S'ils sont présents dans des zones adjacentes, ils doivent être contrôlés et désinfectés régulièrement.

16. Les Procédures opérationnelles standard doivent être consignées par écrit et appliquées pour chaque équipement utilisé dans le préparation.

17. Le cas échéant, les équipements seront calibrés régulièrement, et la précision des dispositifs de mesure de volume sera vérifiée.

Exigences particulières pour la préparation de produits soumis à stérilisation finale :

18. La préparation des composants et de la plupart des produits doit s'effectuer au minimum dans un environnement de grade D afin de réduire les risques de contamination microbienne et par particules. En cas de risque microbiologique particulier pour le produit, par exemple parce que le produit stimule la croissance microbienne, qu'il est conservé pendant une longue période avant stérilisation, ou qu'il n'est pas traité en vase clos, la préparation doit être effectuée dans un environnement de grade C.

La répartition de produits pour stérilisation finale doit être effectuée dans un environnement de grade C au minimum.

Lorsque le produit est soumis à un risque inhabituel de contamination par l'environnement, par exemple parce que la répartition est lente, que les contenants sont à large ouverture ou qu'il est impossible de ne pas les exposer pendant plus de quelques secondes avant d'être scellés, la répartition doit avoir lieu dans une zone de grade A avec au moins un environnement de grade C. La préparation et la répartition d'onguents, crèmes, suspensions et émulsions doit généralement avoir lieu dans un environnement de grade C avant stérilisation finale.

Le tableau 2.1 donne des exemples d'opérations pour produits soumis à stérilisation finale à effectuer dans les diverses classes.

Tableau 2.1

Classe	Exemples d'opérations pour produits soumis à stérilisation finale
A	Répartition de produits si risque inhabituel
C	Préparation de solutions si risque inhabituel. Répartition de produits
D	Préparation de solutions et de composants pour répartition ultérieure

Exigences particulières pour les activités de préparation aseptiques :

19. Après lavage, les composants doivent être manipulés dans un environnement de grade D au moins. La manipulation de matériel de départ et de composants stériles doit avoir lieu dans un environnement de grade A sauf s'il y a stérilisation ou filtrage par un filtre arrêtant les micro-organismes plus loin dans le processus.

La préparation de solutions qui doivent subir un filtrage stérile en cours de processus doit s'effectuer dans un environnement de grade C; s'il n'y a pas filtrage, la préparation du matériel et des produits doit avoir lieu dans un environnement de grade A.

La manipulation et la répartition de produits préparés en conditions aseptiques (procédures ouvertes et fermées) doit avoir lieu dans un environnement de grade A sous une hotte à flux laminaire (HFL) ou dans un isolateur pharmaceutique à pression positive. Le local doit présenter une pression positive (idéalement 10-15 pascals) et un flux d'air relatif aux zones environnantes de grade moindre afin de protéger le produit de toute contamination.

Le tableau 2.2 donne des exemples d'opérations pour préparations aseptiques à effectuer dans les divers grades.

Tableau 2.2

Classe	Exemples d'opérations pour préparations aseptiques
A	Préparation et répartition aseptiques
C	Préparation de solutions à filtrer
D	Manipulation de composants après lavage

20. La préparation sous pression négative, protégeant les opérateurs et l'environnement de toute contamination est réservée à la préparation de produits pharmaceutiques dangereux (p. ex. médicaments cytotoxiques, produits radiopharmaceutiques et produits sanguins radiomarqués), en combinaison avec des précautions adéquates contre la contamination du médicament (p. ex. qualité de l'air de la salle environnante), systèmes de sas à pression positive).

Les hottes à flux laminaire (HFL) ne conviennent pas pour la préparation de médicaments dangereux. Les hottes de biosécurité (HB) doivent être utilisées à la place de celles-ci, avec un flux d'air vertical descendant sortant de la hotte à la verticale et non vers l'opérateur.

21. Dans la mesure où il n'existe pas de stérilisation finale des produits aseptiques, l'environnement microbiologique dans lequel ils sont préparés est de la plus haute importance. L'environnement doit donc être contrôlé et seules les personnes autorisées doivent avoir le droit d'y accéder. Sauf motif justifié, l'environnement général pour les HFL et HSB doit répondre à des exigences de classe B, avec un grade D requis pour les isolateurs pharmaceutiques.

Toute justification pour les environnements de grade moindre doit être fondée sur une évaluation extrêmement minutieuse du risque et documentée. Les facteurs à prendre en compte dans cette évaluation incluent notamment :

- temps entre préparation et utilisation
- utilisation d'un système fermé (voir glossaire)
- nature et composition du produit.

Le tableau 2.3 fournit un aperçu des classes minimales recommandées.

Tableau 2.3

	Environnement de travail	Environnement général
HFL/HSB	Grade A	Grade B
Isolateurs	Grade A	Grade D

22. Afin de minimiser le risque de contamination croisée, les infrastructures doivent être spécifiques. Des locaux doivent être réservés aux produits dangereux, p. ex. agents cytostatiques, pénicillines, agents biologiques, produits radiopharmaceutiques, et produits sanguins. Dans des cas exceptionnels, le principe de « campain working » peut être acceptable sous réserve que des précautions spécifiques soient prises et que les évaluations de risque requises aient eu lieu.

Tenues de travail

23. Les tenues de travail et leur qualité doivent être adéquates par rapport au processus et à la classe de la zone de travail. Elles doivent être portées de manière à protéger le produit de la contamination.

Le port de tenues spécifiques est obligatoire dans les zones utilisées pour traiter les produits sanguins, les produits radiopharmaceutiques et les virus vivants.

La description des tenues requises pour chaque grade est fournie ci-dessous :

- Grade D : Cheveux, bras et le cas échéant barbe et moustache doivent être couverts. Le port d'une tenue de protection générale et de chaussures adéquates ou de sur-chaussures est obligatoire. Les mesures adéquates doivent être prises pour éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la salle blanche.

- Grade C : Cheveux, bras et le cas échéant barbe et moustache doivent être couverts. Une tenue à pantalon une ou deux pièces, serrée aux poignets et à col haut, ainsi que les chaussures ou sur-chaussures appropriés sont obligatoires. Cette tenue ne doit perdre virtuellement aucune fibre ni particule de matière.

- Grade A/B : La coiffe doit inclure la totalité de la chevelure et, le cas échéant, de la barbe et la moustache; elle doit être rentrée dans le col de la tenue; un masque facial doit être porté pour éviter toute dispersion de gouttelettes.
  Le port de gants stérilisés adéquats en caoutchouc non talqué ou en plastique, et de chaussures stérilisées ou désinfectés, est obligatoire. Les bas de pantalon doivent être glissés dans les chaussures et les manches dans les gants. La tenue protectrice ne doit perdre virtuellement aucune fibre ni particule de matière, et retenir les particules perdues par le corps.

24. Les vêtements d'extérieur ne doivent pas être amenés dans les vestiaires donnant sur des zones de grade B et C. Pour chaque travailleur actif dans une zone de grade A/B, des accessoires de protection stériles (stérilisés ou dûment désinfectés) doivent être fournis lors de chaque séance de travail. Les gants doivent être régulièrement décontaminés pendant les opérations. Les masques et les gants doivent être changés au minimum à chaque séance de travail.

Exigences particulières pour les activités de préparation aseptiques :

25. Il est important de vérifier visuellement que les accessoires sont en bon état et que les joints sont

scellés. Un contrôle périodique de la présence de particules et de charge microbienne (plaques de contact) doit être envisagé (voir Section 6). La justification de la fréquence de ces tests périodiques doit être documentée.

La fréquence de nettoyage doit être en adéquation avec l'activité menée, et des lessives biocides ou des irradiations gamma doivent être respectivement utilisées pour les zones de grade C et B.

Nettoyage

26. Les salles blanches doivent faire l'objet d'un nettoyage régulier selon une procédure documentée et approuvée. Les membres du personnel chargés du nettoyage doivent avoir suivi une formation documentée incluant les éléments pertinents de BPF et avoir réussi une évaluation de compétences avant d'être autorisés à travailler seuls.

27. Un équipement spécifique doit être utilisé et stocké de manière à minimiser la contamination microbiologique. Les serpillières doivent être jetées ou restérilisées après chaque utilisation.

28. Les agents de nettoyage et désinfectants doivent être exempts de micro-organismes viables, et ceux qui sont utilisés dans des zones de grade A et B doivent être stériles et exempts de spores.

29. L'efficacité du nettoyage doit être régulièrement démontrée au moyen d'un échantillonnage de surface microbiologique, p. ex. plaques de contact ou écouvillons.

30. L'utilisation périodique d'agents de nettoyage sporicides doit être envisagée pour réduire la contamination de micro-organismes formant des spores.

31. Des agents de nettoyage virucides doivent être utilisés pour décontaminer les zones où des produits sanguins ou des virus sont manipulés.

32. Une date d'utilisation doit être définie pour les sprays à l'alcool stérile et autre matériel introduit dans les salles blanches.

SECTION 3

Documentation

Problématiques générales

33. Les directives BPF générales relatives à la documentation doivent s'appliquer à tous les systèmes de qualité associés au préparation stérile.

Instructions préparation et registres de préparation

34. Les instructions et les registres de préparation individuels reproduits à partir d'un format-type doivent être utilisés, et approuvés avant utilisation. Ils doivent être suffisamment détaillés pour permettre la traçabilité du matériel de départ et des composants en vue d'établir une trace des contrôles effectués sur le produit.

35. Les registres de préparation complétés doivent être conservés pendant une période suffisante pour répondre aux conditions imposées par la législation. Dans tous les cas, ils doivent être conservés pendant au moins un an après la date d'expiration du produit fini concerné. Les procédures et instructions de préparation (y compris les prescriptions) doivent être conservées pendant au moins cinq ans après leur utilisation.

36. Les instructions et registres de préparation varieront pour chaque unité et devront être conçus de manière à minimiser le risque d'erreurs de transcription. Les instructions et registres de préparation peuvent être combinés en un seul document (« fiches de travail »). La documentation de préparation doit être conforme aux conditions prévues au Chapitre 4 de la Partie principale du présent Guide.

SECTION 4

Préparation stérile

37. Toutes les étapes de la manipulation au cours du processus stérile doivent être contrôlées par des Procédures opérationnelles standard exhaustives afin de garantit que l'output du processus est un produit stérile présentant la qualité requise.

38. Tous les processus de stérilisation doivent être validés. L'efficacité de toute nouvelle procédure doit être validée, et la validation vérifiée à intervalles programmés sur la base de l'historique de performance, ou dès qu'un changement significatif est apporté au processus ou à l'équipement.

39. Une attention particulière est requise lorsque la méthode de stérilisation adoptée n'est pas décrite dans l'édition en cours de la Pharmacopée, ou est utilisée pour un produit qui n'est pas une simple solution aqueuse ou oléagineuse.

40. La préparation simultanée de différents produits avec différentes formules au même poste de travail doit être évitée. Avant d'entamer l'activité suivante, un vide de ligne doit être effectué, p. ex. tout le matériel doit être ôté de la zone afin d'empêcher contamination croisée et mélanges. Afin d'éviter toute erreur, une vigilance particulière est requise lorsqu'une séquence de produits similaires est préparée au cours de la même séance de travail pour plusieurs patients (p. ex. différentes concentrations d'une préparation cytotoxique).

41. Si un local contient plus d'un poste de travail, une évaluation du risque documentée doit avoir lieu et les mesures adéquates doivent être prises avant que les divers produits ne soient traités simultanément.

Préparation de produits soumis à stérilisation finale

42. Des précautions visant à minimiser la contamination doivent être prises à toutes les étapes du préparation.

43. La contamination microbiologique du matériel de départ doit être minimale.

44. Le matériel susceptible de produire des fibres doit être limité à un minimum dans les zones propres.

45. Le cas échéant, des mesures doivent être prises en vue de minimiser la contamination par particules du produit fini.

46. Après le nettoyage final, les composants, contenants et l'équipement doivent être traités de manière à ne pas être re-contaminés.

Stérilisation à la chaleur humide

47. Des registres de stérilisation doivent être disponibles pour chaque stérilisation. Ils doivent être approuvés en tant qu'élément de la procédure de libération.

48. Pour une stérilisation effective, la totalité du matériel doit être soumise au préparation requis, et le processus doit être conçu de manière à garantir que ce but est atteint. La validité du processus doit être vérifiée à la mise en service ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite, en fonction du risque, et dès que des modifications significatives sont apportées à l'équipement ou au processus.

49. Des schémas de chargement validés doivent être établis. Il est recommandé d'utiliser des photographies ou des dessins détaillés dans les processus afin de garantir que les lots sont emballés de manière cohérente.

50. La température et la pression doivent être enregistrées lors de chaque cycle de stérilisation, et vérifiées périodiquement à l'aide de tableaux de vapeur. Les jauges indépendantes de température et de pression d'un autoclave doivent être contrôlées et consignées à mi-cycle et comparées aux relevés du tableau pour similitude.

51. Des tests d'évacuation de l'air et de fuites sur la chambre doivent également être effectués régulièrement avec des cycles pour matériaux poreux.

52. De la vapeur propre doit être utilisée lorsqu'un contact avec des surfaces critiques est prévu. Des tests de qualité de la vapeur doivent avoir lieu régulièrement, y compris surchauffe, valeur de siccité et tests pour gaz non-condensables.

53. Des indicateurs thermiques doivent être utilisés afin d'indiquer si une charge a été stérilisée (en vue d'éviter un mélange avec un produit non stérile).

Préparation aseptique

54. Les éléments clés du préparation aseptique incluent :

    a) le fait de préserver l'intégrité de la zone de préparation aseptique, et de prendre soin du poste de travail ainsi que de son environnement ;

    b) la manipulation et la préparation du matériel de départ, particulièrement les processus de désinfection ;

    c) l'entrée du matériel dans la zone de préparation ;

    d) des techniques de préparation aseptique standard, y compris ne pas toucher les surfaces critiques, positionnement correct du matériel dans le flux d'air laminaire, et utilisation d'équipements spécifiques ainsi que désinfection régulière des gants ;

e) la séparation et flux de matériel pour veiller à éviter toute contamination croisée ou mélange accidentels de prescriptions ou de produits ;

f) l'élimination du produit et des déchets de la zone de préparation ;

g) tout le préparation aseptique doit être effectué par du personnel compétent autorisé à faire son travail par la Personne responsable ;

h) le nombre de personnes présentes dans la pièce doit rester minimal (cependant, au cours des « media fills », le nombre maximum de personnes autorisées doivent être présentes afin de présenter un scénario du pire) ;

i) seul le matériel stérile doit être introduit dans des zones de grade A ou B, p. ex. boîtes indicatrices, écouvillons et matériel de nettoyage. Les solutions de produit non stériles doivent passer par un filtre stérile dont les pores ont une taille nominale de 0,22 micron (ou moins) avant d'être introduites dans les zones de grade A ou B. Si ce n'est pas possible, des mesures de décontamination adéquates doivent être prises.

55. La validation des processus des procédures aseptiques doit être effectuée en utilisant du bouillon ou un milieu nourricier similaire pour simuler la procédure aseptique (media fills), doit être effectuée à la mise en service ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite, en fonction du risque, et dès qu'une modification significative est apportée à l'équipement ou au processus. Le test de simulation du processus doit imiter les procédures aseptiques de routine dans toute la mesure du possible (p. ex. les manipulations normales) et inclure toutes les étapes critiques de la production. Le choix du nutriment doit dépendre de la forme galénique du produit et de la sélectivité, la clarté, la concentration et la possibilité de stériliser le milieu nourricier.

56. Les flacons de répartition de milieu doivent incuber à température appropriée, en prenant soin de retourner périodiquement les contenants pour garantir le contact avec toutes les surfaces. Pour plus d'indications, voir le document PIC/S PI 007. Toute contamination doit faire l'objet d'une enquête exhaustive, même si l'intégrité du contenant est suspecte.

57. Toute intervention durant le processus de préparation doit être consignée sur les documents du lot. Une politique d'intervention incluant les interventions approuvées stimulées lors des media fills doit être prévue.

58. La date d'utilisation de toute solution en vrac utilisée comme ingrédient (p. ex. un sac de perfusion parentérale ou un flacon d'agent cytotoxique) doit être justifiée. Les contenants ou produits sans conservateur servant de matériel de départ ne peuvent pas être utilisés plus de 24 heures après la première ouverture. Ils doivent être protégés en permanence contre la contamination ou la détérioration.

59. Les composants stériles jetables tels que filtres, aiguilles, tubes etc. ne peuvent pas être utilisés pendant plus d'une séance de travail et doivent être éliminés à la fin de chaque journée ou séance.

60. Lorsque plusieurs contenants sont remplis, des tests d'intégrité du filtre doivent être effectués sur chaque lot, et la vigilance est de rigueur pour veiller à ce que la capacité du filtre ne soit pas dépassée par des produits à charge microbienne élevé, ou par l'infiltration de volumes excessifs. Le filtre doit être compatible avec le produit.

61. Le transfert de matériel dans le poste de travail de grade A s'effectue généralement par décontamination ou désinfection plutôt que stérilisation; par conséquent, il est important de disposer d'une procédure opérationnelle standard écrite et validée pour ce processus. Il est essentiel de valider cette méthode par des études pratiques démontrant l'élimination effective d'organismes viables de toutes les surfaces. La vaporisation-essuyage est considérée comme

plus efficace que la seule vaporisation pour désinfecter les surfaces.

62. L'achat de composants en vrac soumis à irradiation gamma ou stériles sous double/triple emballage est privilégié par rapport à la vaporisation de nombreux composants individuels dans la zone de grade A (p. ex. paquets de seringues).

63. La procédure de nettoyage doit également supprimer de manière efficace les résidus de produits des surfaces du poste de travail.

SECTION 5

Contrôle qualité

64. Toutes les matières premières, tous les composants et tout le matériel d'emballage doivent faire l'objet d'un contrôle visuel avant utilisation, afin de garantir qu'ils respectent la spécification requise.

65. Si la matière première est elle-même un produit médical sous licence, il n'est généralement pas nécessaire de le tester avant utilisation; cependant, pour certains types de matériel comme les agents radiopharmaceutiques, certains tests peuvent être requis.

66. Si un produit est préparé pour un seul patient, on présume qu'aucun test du produit fini ne sera requis hormis pour les produits radiopharmaceutiques, pour lesquels l'activité est mesurée dans chaque dose.

67. La portée des tests de contrôle qualité physique, chimique et microbiologique doit être déterminée par évaluation du risque (voir Chapitre 5.4 de la Partie principale du présent Guide) et répondre aux exigences formulées au Chapitre 6 de la Partie principale du présent Guide.

68. Des exemples d'analyse physique, chimique et biologique peuvent être obtenus à partir :

a) de produits inutilisés ;
b) d'échantillons supplémentaires spécialement préparés ;
c) d'un échantillon intra-processus prélevé à la fin de la procédure de composition avant que les sceaux finaux ne soient posés et avant enlèvement de la zone critique.

69. L'analyse microbiologique n'est pas nécessaire sur chaque lot. Un programme régulier d'analyse microbiologique des unités produites sur un certain laps de temps ou un programme régulier de répartition de milieu (p. ex. validation du processus à l'aide de bouillon) peut aussi être acceptable.

70. Toute croissance devra faire l'objet d'une enquête et être documentée dans un rapport d'anomalie.

71. L'échantillonnage du contenant final au terme de la préparation et avant délivrance peut poser un risque pour l'intégrité du produit et est donc déconseillé. Toutefois, les conteneurs fermés par fusion, comme les ampoules de verre ou de plastique, doivent faire l'objet d'un test d'intégrité à 100%.

72. Le laboratoire de tests doit être parfaitement au fait du contexte et des exigences techniques de la préparation stérile, et disposer de méthodes validées pour analyser les produits et échantillons. La Personne responsable doit s'assurer que le laboratoire de tests possède une compréhension approfondie de la microbiologie et que les systèmes d'assurance qualité sont révisés régulièrement. Les infrastructures de test hors site doivent être régulièrement auditées.

73. Les méthodes d'analyse doivent indiquer la stabilité et être dûment validées.

SECTION 6

Suivi

74. En sus des simulations de répartition de milieu (voir Chapitre 4), un suivi est effectué afin de démontrer que le processus, les opérateurs et l'infrastructure fonctionnent sous contrôle. Le suivi consiste en activités de qualification (classification « au repos ») et en un suivi environnemental des unités en activité (suivi de l'environnement « en activité »). Pour les applications pharmaceutiques, le risque de contamination microbiologique du produit doit être le principal critère d'évaluation des infrastructures stériles. Toutefois, au vu de l'imprécision et du caractère variable associé aux méthodes de test microbiologiques, il est recommandé d'ajouter un suivi physique plus pratique au contrôle environnemental microbiologique.

75. La mesure dans laquelle ce suivi a lieu doit être définie et basée sur une évaluation du risque (voir Chapitre 5.4 de la Partie principale du présent Guide). La présente section inclut des recommandations relatives aux fréquences de suivi. Les procédures locales doivent toujours être justifiées et peuvent déroger à ces recommandations.

En sus des facteurs de risque énoncés au Chapitre 5.4 de la Partie principale du présent Guide, les circonstances suivantes peuvent entraîner une augmentation de la fréquence du suivi (supérieure aux recommandations de la présente section) :

- anomalies détectées (suivi des résultats hors spécification) ;
- modifications ;
- interventions dans l'environnement (p. ex. travaux dans l'immeuble) ;
- augmentation de la charge de travail (plus d'activités opérationnelles à effectuer).

Les circonstances potentielles pouvant justifier une réduction de la fréquence du suivi (inférieure aux recommandations de la présente section) incluent :

- utilisation de systèmes fermés durant la préparation ;
- utilisation immédiate des produits préparés ;
- stérilisation finale des produits ;
- diminution de la charge de travail (moins d'activités opérationnelles à effectuer).

76. Un rapport écrit des données du test mentionnant l'importance des résultats et les mesures préconisées doit être porté à l'attention de tout le personnel concerné, et des registres exhaustifs conservés pour référence future.

Classification « au repos »

77. La Personne responsable doit évaluer toutes les zones associées au processus de préparation stérile quant à leur conformité avec le grade de salle propre lorsqu'elles sont inoccupées :

a) lors de la mise en service ;
b) modifications ultérieures ou procédures de maintenance le cas échéant ;
c) couramment, à une fréquence convenue.

78. Tests de classification

Fréquences recommandées pour les tests de classification (Tableau 6.1)

Hottes à flux laminaire (HFL) / Hottes de biosécurité (HB)	
Décompte de particules	Annuel
Renouvellements de l'air dans la pièce par heure	Annuel
Vélocités de l'air aux postes de travail	Annuel

Contrôles d'intégrité des filtres HEPA	Annuel
Isolateurs :	
Tests d'alarme fonctionnelle de l'isolateur	Annuel
Test de fuite de l'isolateur	Annuel
Contrôles d'intégrité des filtres HEPA	Annuel

Contrôle environnemental « en activité »

79. Un contrôle régulier de l'environnement, du processus et du produit fini est un élément essentiel de l'assurance qualité de tous les produits à préparation stérile. Des normes et directives sont disponibles pour de nombreux aspects physiques et microbiologiques (voir Guide GMP PICS/ et UE de fabrication industrielle). La Personne responsable et le personnel clé doivent se référer à ces documents et les comprendre, tout particulièrement les sections portant sur le préparation stérile.

80. Une importance particulière doit être accordée à l'obtention de résultats valables, au suivi des tendances et à la définition de normes et de limites d'action « internes ». Les informations doivent faire l'objet d'une évaluation active et compétente, et ne pas seulement être consignées à des fins d'enregistrement.

81. Chaque unité doit avoir un programme de tests périodiques (p. ex. par séance, quotidien, hebdomadaire, mensuel, trimestriel et annuel), en documentant tous les résultats et en les conservant pour inspection. Les fréquences recommandées de suivi physique et microbiologique sont présentés à titre indicatif dans les Tableaux 6.2 et 6.3. La fréquence idéale de testing dépendra de l'unité concernée et des activités qui s'y déroulent. Le programme de suivi doit confirmer que l'environnement répond à la norme appropriée. Il ne remplace pas la vigilance permanente des opérateurs pour garantir le bon fonctionnement de l'ensemble de l'équipement.

82. Suivi physique

Fréquences recommandées pour le suivi physique (Tableau 6.2)

Hottes à flux laminaire (HFL) / Hottes de biosécurité (HB) :	
Différentiels de pression entre pièces	Avant le début du travail, généralement chaque jour
Différentiels de pression entre filtres HEPA (poste de travail)	Avant le début du travail, généralement chaque jour
Décompte de particules	Trimestriel lorsqu'en activité
Isolateurs :	
Différentiels de pression entre filtres HEPA	Avant le début du travail, généralement chaque jour
Intégrité des gants de l'isolateur	Contrôles visuels lors de chaque séance
Test de rétention de pression isolateur (gants attachés)	Hebdomadaire

83. Suivi microbiologique

Fréquences recommandées pour le suivi microbiologique (Tableau 6.3)

	Environnement de travail direct (zone de grade A)	Environnement général
Boîtes indicatrices	Lors de chaque séance de travail	Hebdomadaire
« Glove finger dabs »	Au terme de chaque séance de travail	Au terme de chaque séance de travail
Échantillons de surface (écouvillons ou plaques de contact)	Hebdomadaire	Mensuel
Échantillons d'air actifs	Trimestriel	Trimestriel

Garder à l'esprit qu'en l'absence de testing des produits finis, le suivi microbiologique est absolument vital pour confirmer que le produit n'est pas susceptible d'être contaminé. De nombreux produits sont utilisés avant que les résultats microbiologiques associés à sa préparation ne soient connus. La première indication que la contamination a touché le poste de travail pourrait être un patient présentant une pyrexie ou une septicémie. Un suivi fréquent et un compte rendu rapide des résultats à la Personne responsable doivent contribuer à réduire cette possibilité.

Limites des tests de suivi

84. Les résultats des tests microbiologiques demandent une analyse extrêmement minutieuse pour élucider toute tendance sous-jacente. La relative imprécision des méthodes utilisées et les faibles niveaux de contamination constatés ne permettent pas une interprétation facile. Il convient de fixer des niveaux d'avertissement ou d'alerte qui soient bien en-deçà des limites indicatives fournies dans les tableaux 6.4 et 6.5, qui se fondent sur les exigences formulées à l'Annexe 1 du Guide GMP PICS/ et UE de fabrication industrielle et dans EN/ISO14644. Un dépassement des niveaux d'avertissement dans des cas isolés peut ne pas requérir d'autres mesures qu'un examen des systèmes de contrôle. Toutefois, la fréquence à laquelle la limite est dépassée doit être examinée, et être faible. Si elle est élevée ou montre une tendance à la hausse, des mesures correctives s'imposent.

85. Suivi physique

Limites du suivi physique des zones et dispositifs contrôlés (Tableau 6.4).

Classe	Nombre maximum autorisé de particules aériennes/m^3 égal ou supérieur à				Renouvellements de l'air (nombre par heure)	Vélocité du flux d'air (m/s +- 20%)	Différentiel de pression avec la salle de grade inférieur adjacente (Pa)
	au repos		en activité				
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm			
A	3 520	20	3 520	20	néant	0.45 FLH 0.30 FLV	N/A HFL >15 Isolateur
B	3 520	29	352 000	2 900	>20	néant	>10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	>20	néant	>10
D	3 520 000	29 000	Pas défini	Pas défini	>10	néant	>10

Note :
néant = ne s'applique pas
HFL = hotte à flux laminaire
FLH = flux laminaire horizontal; FLV = flux laminaire vertical

Aux fins de classification dans les zones de grade A, un volume d'échantillonnage minimal de $1m^3$ devra être prélevé par emplacement. L'on évitera ainsi que des décomptes erronés associés à du bruit blanc électronique, des rayons parasitaires, etc. impactent le processus de classification. Pour le grade A, la classification des particules aériennes est ISO 4.8, imposée par la limite pour les particules ≥ 5.0 µm. Pour le grade B, la classification des particules aériennes est ISO 5 pour les deux tailles de particules prises en compte. Pour le grade C, la classification des particules aériennes est ISO 7 et, respectivement, ISO 8. Pour le grade D, la classification des particules aériennes est ISO 8. Aux fins de classification, la méthodologie EN/ISO 14644-1 définit à la fois le nombre minimal d'emplacements d'échantillonnage et la taille de l'échantillon en fonction de la limite de grade de la taille des plus grandes particules considérées et de la méthode d'évaluation des données recueillies.

Des compteurs de particules portables avec un tube de prélèvement court doivent être utilisés aux fins de classification du fait du taux relativement plus élevé de perte de particules ≥ 5.0µm dans les systèmes d'échantillonnage distants à tubes longs. Des têtes de prélèvement doivent être utilisées dans les systèmes à flux d'air unidirectionnel.

Le suivi « en activité » peut avoir lieu durant l'activité normale, l'activité simulée ou les répartitions du milieu si une simulation du pire cas de figure envisageable est requise. EN ISO 14644-2 fournit des informations sur le testing pour démontrer la conformité constante vis-à-vis des classifications de propreté assignées.

86. Suivi microbiologique

Limites recommandées pour suivi microbiologique des zones propres en activité
(Tableau 6.5)

	Limites de contamination microbienne recommandées (a)			
Grade	Échantillon d'air (ufc/m^3)	Boîtes indicatrices, diam. 90mm (ufc/4heures) b)	Plaques de contact, diam. 55mm (ufc/plaque)	Empreinte de gant, 5 doigts (ufc/gant)
A	<1	<1	<1	<1

B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Note :
(a) il s'agit ici de valeurs moyennes
(b) les boîtes indicatrices individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures, auquel cas les limites doivent être réduites en conséquence.

ANNEXE 2

DIRECTIVES RELATIVES AUX NORMES REQUISES POUR LA PRÉPARATION DE LIQUIDES, CRÈMES ET ONGUENTS NON STÉRILES

Introduction

1. La présente Annexe complète la partie principale du présent Guide et expose des règles générales pour la préparation de liquides, crèmes et onguents non stériles. Une marge peut s'appliquer à certaines des exigences ci-dessous lorsque seuls des contenants uniques sont produits pour utilisation immédiate.

Principe

2. Les liquides, crèmes et onguents peuvent être particulièrement vulnérables à la contamination microbienne ou autre durant la préparation. Des mesures particulières seront donc prises afin d'éviter toute contamination.

Locaux et équipements

3. L'utilisation de systèmes fermés pour le préparation et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit de toute contamination. Les zones de production où le produit, ou les conteneurs propres, sont exposés, doivent normalement être ventilées à l'air filtré.

4. Les zones de production ne peuvent pas être utilisées pour d'autres activités.

5. Des mesures visant à réduire le risque de contamination doivent être prises, et peuvent inclure :
   a) l'utilisation de coiffes et accessoires adéquats.
   b) Lorsque des procédures ouvertes sont utilisées, il est recommandé de prévoir un filtrage de l'air local et le port de gants.
   c) Le nettoyage rapide de l'équipement utilisé
   d) Le rinçage de l'équipement en contact avec le produit à l'aide d'un grade d'eau adéquat après lavage (l'eau purifiée ou l'eau en bouteille pour injection ou irrigation peut convenir si utilisée dans les 24 heures suivant ouverture).
   e) Veiller à éliminer les résidus d'agents de nettoyage ou de décontamination (p. ex. hypochlorites).
   f) Vérifier que l'équipement est propre et sec avant stockage.
   g) Un stockage soigneux de l'équipement nettoyé.
   h) Tout le matériel introduit dans la zone de production doit être propre.
   i) Désinfection des surfaces critiques à l'alcool avant utilisation.
   j) Contrôle des contenants et des couvercles pour vérifier qu'ils sont propres et secs avant utilisation.
   k) Les contenants finaux du produit ne peuvent pas être réutilisés.
   i) Les serpillières et chiffons ne peuvent pas perdre de fibres, doivent être désinfectés chaque jour s'il y a réutilisation, et ne peuvent pas servir à nettoyer d'autres zones.
   m) Si plus d'une activité est effectuée dans la zone de production à un moment donné, il faut prévoir une séparation adéquate pour éviter la contamination croisée et les mélanges. Une évaluation du risque doit être effectuée.
   n) L'utilisation d'équipements spécifiques est recommandé pour les substances puissantes, les pénicillines, les céphalosporines, les agents sensibilisateurs, les agents cytotoxiques, les ectoparasiticides et autres substances extrêmement dangereuses ou difficiles à nettoyer. Ce matériel doit être identifié et une évaluation du risque doit avoir lieu.

6. Les citernes, contenants, tubes et pompes doivent être conçus et installés de manière à permettre un nettoyage aisé, et une désinfection le cas échéant. Plus spécifiquement, la conception de

l'équipement ne doit comporter qu'un minimum de zones mortes ou d'emplacements permettant l'accumulation de résidus et favorisant la prolifération microbienne.

7. L'utilisation d'appareillage en verre doit être évitée si possible. L'acier inoxydable haute qualité est souvent le matériau de choix pour les pièces venant au contact du produit. Si de l'équipement en verre est utilisé, son état doit être contrôlé avant et après utilisation.

Production

8. La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée en production doit être stipulée et contrôlée.

   Elle doit être stipulée conformément au document « Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use » émis par l'Agence européenne des Médicaments (EMA) et respecter les exigences de la pharmacopée.

   Si de l'eau en bouteille stérile dûment certifiée pour injection ou irrigation est utilisée, il n'est pas nécessaire de procéder à des tests microbiologiques ou chimiques. Pour le contrôle de routine des systèmes hydrauliques, des tests généraux tels que charge microbienne (décompte aérobie viable total), conductivité, carbone organique total (COT) ou relevés comparables doivent être consignés périodiquement (en général, chaque semaine). Une analyse chimique spécifique doit être effectuée occasionnellement (en général, tous les 3 mois). Il convient de veiller à l'entretien des systèmes hydrauliques afin d'éviter tout risque de prolifération microbienne. Après chaque désinfection d'un système hydraulique, une procédure de vidange validée doit être suivie pour veiller à la bonne élimination de l'agent désinfectant.

9. Aucun matériau susceptible de perdre des fibres ou autres contaminants, comme le carton ou le bois non traité exposé, ne peut être présent dans les zones où des produits ou des conteneurs propres sont exposés.

10. On prendra soin de préserver l'homogénéité des mélanges, suspensions, etc. lors de la répartition. Les processus de mélange et de répartition peuvent être sujets à validation, et les durées et vitesses de mélange doivent être consignées. Une attention particulière sera accordée au début d'un processus de répartition, après des interruptions et au terme du processus pour veiller à préserver l'homogénéité.

11. Lorsque le produit fini n'est pas immédiatement emballé, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être précisées et respectées. Il est recommandé de conditionner le produit aussi rapidement que possible (le jour même).

12. La mesure dans laquelle les tests de contrôle qualité physiques, chimiques et microbiologiques ont lieu doit être définie sur la base d'une évaluation du risque (voir Chapitre 5.4 de la Partie principale du présent Guide). Si possible, des échantillons du produit fini devront être soumis à un examen visuel avant libération.

13. Les dates d'expiration (utilisation par dates) doivent être définies et justifiées pour le produit non ouvert. Une fois le contenant ouvert, il peut être nécessaire de recommander une date d'utilisation.

ANNEXE 3
BONNES PRATIQUES POUR LA PRÉPARATION DE PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

Introduction

1. Il existe plusieurs types de produits radiopharmaceutiques préparés dans les établissements de santé, y compris :

   - produits stériles avec autorisation de mise sur le marché préparés de manière aseptique dans l'établissement de santé. Ils sont généralement utilisés à des fins de diagnostic courantes en médecine nucléaire et incluent : ligands radiomarqués au Technetium-99m obtenus par la combinaison du composant du kit avec [^{99m}Tc]pertechnétate d'un générateur de radionucléide.

   - Les précurseurs de radionucléide avec autorisation de mise sur le marché, par exemple l'Yttrium-90 qui sont utilisés comme matériel de départ pour la synthèse.

   - Les produits stériles sans autorisation de mise sur le marché qui sont synthétisés, radiomarqués, purifiés et formulés pour utilisation diagnostique ou thérapeutique.
     Les radionucléides, et particulièrement à courte vie, peuvent être produits sur site au moyen d'un cyclotron, par exemple : Fluorine-18, Oxygène-15 ou Carbone-11.
     En alternative, ils peuvent être fournis en tant que produits radiochimiques, par exemple Iodine-123, Iodine-124, Luthetium-177.

     Le système de générateur de radionucléide Germanium-68 / Gallium-68 peut également fournir du Gallium-68 sur site en tant que radionucléide PET.

     Il convient aussi d'être attentif au précurseur chimique froid non radioactif qui dérive dans la plupart des cas d'une substance chimique de fournisseurs externes. Si ce précurseur chimique désigne au premier chef le comportement pharmacocinétique de la substance active radiomarquée, on sera particulièrement attentif à l'identité et à la pureté. Les impuretés peuvent aussi masquer les radionucléides au lieu des précurseurs chimiques.

   - Les produits oraux avec ou sans autorisation qui sont préparés sous forme de gélules ou de solutions que le patient ingère pour usage diagnostique ou thérapeutique (p. ex. Iodine-131 pour préparation thyroïdien).

   - Les produits pour inhalation avec ou sans autorisation de mise sur le marché sous forme de gaz, d'aérosols ou de particules (par exemple [^{81m}]Krypton, [^{99m}[Tc]-DTPA, [^{99m}[Tc]-Graphite).

2. Les agents radiopharmaceutiques diffèrent des autres produits pharmaceutiques de par les questions de sécurité inhérentes à ces produits, et ils doivent respecter les exigences nationales de protection radiologique et BPF. De plus, le fait que dans la plupart des cas, les agents radiopharmaceutiques diagnostiques doivent être préparés, contrôlés et utilisés dans les heures voire minutes qui suivent de par la durée de demi-vie des radionucléides constitue une différence technique exigeante et un challenge.

3. Certains pays pourraient avoir déjà établi un cadre de licence pour la préparation de produits radiopharmaceutiques dans les établissements de santé. Des inspections de routine sont souvent effectuées sur la base d'exigences nationales à intervalles réguliers.

Objet

4. La présente Annexe a pour objet :

   - de compléter et d'amender les directives actuelles pour la préparation de produits

radiopharmaceutiques. Elle ne reprend pas les directives relatives à la préparation de produits stériles qui figurent déjà dans l'Annexe 1 du présent Guide.

- De compléter les directives déjà élaborées par les autorités nationales compétentes.

Elle n'a pas pour objet :

- de fournir des informations détaillées au sujet de produits radiopharmaceutiques qui sont disponibles dans d'autres sources de la littérature.
- De remplacer les directives déjà élaborées par les autorités nationales compétentes.
- De modifier les spécifications et procédures de test de contrôle qualité pour produits radiopharmaceutiques qui sont déjà spécifiées dans une pharmacopée nationale.
- De fournir des directives détaillées sur la sécurité et la protection radiologique.

Portée

5. La présente Annexe couvre uniquement la préparation de produits radiopharmaceutiques dans les établissements de santé.

Elle ne couvre pas :

- la fabrication de produits radiopharmaceutiques ayant une autorisation de mise sur le marché.
- La fabrication de produits radiopharmaceutiques destinés à la recherche ou aux études cliniques dans la mesure où certains établissements de santé et universités pourraient partager des infrastructures communes ou disposer d'autorisations nationales spécifiques relatives à la préparation de ces produits.

SECTION 1

Personnel

6. Le personnel, y compris les contractants, doivent disposer d'une connaissance détaillée des risques liés au travail avec les radiations ionisantes et d'une connaissance de la protection radiologique. Le personnel doit être contrôlé régulièrement et son exposition aux radiations ionisantes doit être minimisée.

7. La préparation et la libération des produits doit être effectuée par du personnel dûment qualifié et formé, disposant d'une connaissance détaillée de la Bonne pratique de préparation, du préparation aseptique et de la radiochimie.

8. Compte tenu du faible nombre de personnes travaillant dans les établissements de santé, il doit y avoir séparation claire des responsabilités entre contrôle qualité et production. Il serait inacceptable qu'une même personne soit chargée des deux tâches pour le même produit. Il faut également des procédures de libération spécifique pour le travail en-dehors des horaires normaux.
   Note : Pour les produits préparés à partir de kits et générateurs sous licence conformément aux instructions du fabricant, qui ne demandent pas de test de contrôle qualité, une personne peut fabriquer le produit mais la délivrance au patient doit être effectuée par une personne indépendante.

9. Le personnel doit être suffisamment nombreux pour faire fonctionner l'unité de production sans compromettre la qualité. Des éléments tels que le nombre de personnes et le temps de production disponibles doivent être utilisés pour élaborer un plan de capacité visant à garantir que le système de qualité n'est pas sous pression.

10. Certains services attachés à des universités ou à de grands centres cliniques peuvent préparer des doses pour l'administration aux patients ainsi que pour la recherche. Il est important que le personnel de recherche ne fabrique pas des doses patient de routine sauf s'il est formé spécifiquement aux BPF, cette formation doit être attestée par des registres écrits.

SECTION 2

Locaux et équipements

11. Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés dans des infrastructures spécifiques.

12. Les préparations radiopharmaceutiques pour injection doivent être préparées dans un environnement qui protège le produit de toute contamination microbienne. L'environnement doit aussi, simultanément, être protégé des radiations ionisantes.

13. Lorsque les activités de recherche et de préparation ont toutes deux lieu au même emplacement, elles doivent être séparées de manière physique ou organisationnelle afin d'éviter que le personnel de recherche impacte les tâches BPF.

14. Un équipement adéquat destiné à la détection et au contrôle du personnel à l'exposition aux radiations doit être installé.

15. Compte tenu des exigences de santé et de sécurité destinées à garantir la décontamination rapide du personnel, il se peut que des dispositifs adéquats tels qu'éviers et/ou douches doivent se trouver plus près des salles blanches que pour les opérations aseptiques normales, en fonction des exigences nationales en matière de sécurité. Les contrôles adéquats pour la conception et l'entretien des éviers et/ou douches doivent être envisagés. D'autres méthodes de décontamination conformes aux exigences locales peuvent aussi être utilisées.

16. Le marquage de cellules sanguines doit être effectué dans un local séparé des autres activités de

préparation. Le risque inhérent à l'utilisation des vestiaires communs pour les deux activités doit être évalué et documenté.

17. Si possible, les produits doivent être préparés en utilisant une méthode fermée, telle que le transfert d'un contenant stérile à un autre. La perforation aseptique du bouchon du flacon doit être minimisée dans toute la mesure du possible.

18. Les opérations doivent avoir lieu à des postes de travail sous flux laminaire, dans des cellules chaudes ou à des postes de travail fermés à protection radiologique. Si des postes de travail ouverts sont utilisés, par exemple des hottes de sécurité, ceux-ci demanderont une classification de l'air environnant plus élevée selon que le produit est préparé en conditions aseptiques ou soumis à une stérilisation finale.

19. Une inspection visuelle des gants (pour les isolateurs) et des manchons de manipulation (pour les cellules chaudes) doit avoir lieu avant utilisation. Des tests de fuite des cellules chaudes, si possible, et des isolateurs doivent avoir lieu aux intervalles définis en Annexe 1.

20. Toute méthode ouverte de préparation et de manipulation de produits aseptiques est censée se dérouler dans un environnement de grade A. Dans le cas de méthodes fermées de préparation utilisées pour la répartition du produit final dans un contenant unique pour utilisation immédiate, une zone de grade C peut convenir pour l'opération de répartition, sur la base d'une évaluation du risque.

21. Pour les produits pouvant être soumis à une stérilisation finale, la répartition doit avoir lieu dans un environnement de grade C. Pour les étapes de pré-répartition, p. ex. synthèse radiochimique, un environnement de grade C doit être utilisé ou, si ce n'est pas le cas, justifié par une évaluation du risque.

22. Le cas échéant, le matériel doit être transféré dans le poste de travail par des sas de transfert asservis entre eux.

23. Les générateurs doivent être installés dans une zone ou un poste de travail adéquat adjacent au poste de travail de préparation. La classification requise doit être basée sur une évaluation du risque afin de minimiser toute contamination potentielle lors de l'élution.

24. Si un isolateur est utilisé pour la préparation de produits radiopharmaceutiques, l'air de l'isolateur ne doit pas être réutilisé en règle générale.

25. Le grade requis pour le **local environnant** dépendra de plusieurs éléments à définir dans une évaluation du risque documentée, et inclura le type de système de confinement du poste de travail ainsi que la méthode de préparation du produit. Le tableau ci-dessous reprend les normes minimum attendues pour une série d'activités.

	Poste de travail ouvert	Fermé (isolateur)
Méthode de préparation		
Aseptique ouverte	B *Note	D
Aseptique fermée	C	D
Stérilisation finale ouverte	D	D
Stérilisation finale fermée	D	D

Les postes de travail fermés sont définis comme des isolateurs et des cellules fermées pouvant être soumis à des tests de fuite. Les postes de travail ouverts sont définis comme des hottes à flux d'air laminaire partiellement ouvertes à l'avant.
Si un médicament radioactif à préparation aseptique dans un flacon ouvert est manipulé hors du poste de travail à quelque occasion que ce soit durant la production, le local doit répondre au grade B.

*Note : Une administration immédiate peut autoriser l'autorisation d'une zone de grade C, en fonction d'une évaluation du risque.

26. Le matériel radioactif doit être stocké dans des emballages extérieurs blindés tels que pots en plomb/tungstène ou contenants équivalents pour protection radiologique.

27. En fonction du risque microbien qu'encourt le produit, la préparation de gélules et autres produits non stériles doit s'effectuer dans un environnement contrôlé offrant la protection radiologique adéquate.

SECTION 3

Documentation

28. Les exigences de documentation générales du présent Guide sont d'application.

29. Lorsqu'un produit avec autorisation de mise sur le marché est utilisé, p. ex. des flacons auxquels est ajouté du Technetium, les conditions d'utilisation de la brochure d'information du produit doivent être respectées.

30. En cas d'utilisation de documents électroniques, l'intégrité des données doit être assurée. Les documents doivent pouvoir être utilisés en temps opportun, et un contrôle des accès suffisant doit être prévu. Les mêmes exigences générales doivent s'étendre aux documents papier.

SECTION 4

Production

31. Bien que l'Annexe 1 du présent Guide comporte une section sur les matières premières, une clarification supplémentaire est incluse pour les produits radiopharmaceutiques. Les matières premières incluant les générateurs, les produits chimiques pour la synthèse tels que Mannose, Acétonitrile, résines échangeuse d'ions, etc., les éléments de conditionnement et les consommables tels que seringues et aiguilles. Tout le matériel doit être réceptionné conformément aux exigences nationales, et chaque processus de réception formel doit inclure une inspection de la documentation, une confirmation du fait que le matériel provient d'un fournisseur agréé, et un test de contrôle qualité si nécessaire.

    Les directives complémentaires suivantes sont fournies pour les divers types de composants :

    - Certains consommables peuvent avoir une autorisation de dispositif médical dans certains pays; ce point doit être confirmé lors de la réception.
    - Bien que certains générateurs soient des produits sous licence, certains tests devraient être effectués à la réception pour confirmer qu'ils répondent aux spécifications, p. ex. Molybdenum Breakthrough et Aluminium si la brochure d'information du produit ne le précise pas.
    - Des produits chimiques tels que le Mannose pour la synthèse/fabrication radiopharmaceutiques peuvent être déjà préemballés en cassettes ou fournis en vrac, et un test chimique d'identité/pureté doit être réalisé sauf justification. Tester les produits chimiques en cassettes préemballées peut être superflu si l'établissement de santé dispose d'un processus d'approbation des fournisseurs solide incluant un audit du fournisseur.
    - Dans la mesure où le précurseur chimique non radioactif déterminera le comportement pharmacocinétique du produit fini, l'identité et la pureté de ce précurseur doivent être démontrées par les moyens appropriés tels que qualification du fournisseur, test lors de la réception etc. et documentées.
    - La brochure d'information du produit contient des informations importantes concernant la préparation du produit. Il est donc essentiel de disposer d'un processus à la réception pour confirmer qu'aucune altération n'a été apportée aux instructions de préparation.

- Dans les cas où une dilution est requise, on utilisera des diluants qui sont déjà sous licence.

32. La synthèse est considérée comme la première partie de la préparation pour certains produits radiopharmaceutiques. Dans la mesure où des unités de synthèse peuvent être utilisées pour différents produits, le risque de contamination croisée doit être pris en considération, et les mesures adéquates prises pour l'éviter par l'utilisation de composants et équipements spécifiques ou d'une évaluation d'efficacité de nettoyage si nécessaire.

33. Les processus de synthèse seront de préférence contrôlés par ordinateur, et le système informatique sera validé. Si les processus de synthèse sont sous contrôle manuel, des instructions écrites détaillées pour chaque étape sont requises.

34. On utilisera, pour autant que possible, un générateur ou produit sous licence; il se peut cependant que ce ne soit pas possible en fonction du besoin clinique du patient et de la disponibilité. Dans ces conditions, une évaluation du risque sera effectuée afin de déterminer si des produits d'autres pays peuvent être utilisés, dans le respect des exigences réglementaires nationales.

35. Une procédure de transfert et de désinfection du générateur et de tout autre matériel pénétrant dans la zone de préparation doit être prévue afin de réduire le risque de contamination.

36. Les générateurs doivent être utilisés conformément aux instructions du fabricant ou sur la base de pratiques adéquates pour préserver la stérilité, si un générateur sans licence est utilisé.

37. Le nombre d'éléments ou de consommables stockés dans le poste de travail doit être minimal pour éviter toute interruption du flux d'air.

38. Tous les éléments utilisés pour le préparation aseptique tels que tubes, filtres etc. doivent être stériles avant usage et sont à utilisation unique. Les éléments seront de préférence assemblés et stérilisés avant utilisation afin de minimiser le nombre de connexions aseptiques.

39. On évitera de préparer différents produits dans le même poste de travail au même moment pour éviter les mélanges. Le potentiel de contamination croisée sera pris en ligne de compte lorsque des poudres ou des gaz sont préparés et que la pièce compte plusieurs postes de travail.

40. Le produit est normalement élué ou filtré en flacons stériles qui sont fournis par le fabricant ou achetés localement. La documentation de réception doit confirmer la stérilité de ces flacons.

41. L'étiquetage des produits radiopharmaceutiques doit tenir compte des exigences spécifiques de la règlementation nationale ou de la pharmacopée .

42. Si nécessaire, les flacons utilisés dans la préparation seront étiquetés. Les pots plomb/tungstène ou contenants équivalents doivent porter une étiquette mentionnant les informations adéquates après préparation.

43. Les contenants utilisés pour la protection radiologique du flacon ou de la seringue seront contrôlés pour vérifier que toutes les étiquettes précédentes ont été ôtées avant utilisation.

44. Les contenants utilisés pour la protection radiologique du flacon ou de la seringue doivent être nettoyés et décontaminés avant réutilisation dans le poste de travail. Le tungstène ou les matériaux similaires sont préférentiels étant donné la chute de particules de plomb.

45. Un test d'intégrité du filtre doit être effectué pour les produits à répartition aseptique. Il se peut que l'analyse de l'intégrité avant filtration soit impossible pour les produits radiopharmaceutiques, surtout en cas d'utilisation d'un filtre à ventilation, mais le test post-intégrité doit avoir lieu pour tous les produits.

46. Lorsque des systèmes de délivrance automatique après préparation sont utilisés, par exemple pour les produits TEP, ceux-ci doivent permettre de vérifier que le flacon n'est ni endommagé ni fissuré pendant le transit dans le contenant récepteur. Les sceaux au bas du contenant destinés à protéger le flacon de tout dégât, ou d'éventuels réflecteurs, doivent être en place.

47. Le nettoyage des zones critiques telles que les postes de travail doit être effectué par le personnel de production. Les locaux peuvent être nettoyés par des contractants dûment formés aux BPF. Voir Annexe 1 pour la fréquence de nettoyage.

48. Les calibreurs de dosage doivent faire l'objet d'un contrôle quotidien avant utilisation pour cohérence. Ils doivent également être contrôlés en utilisant des normes nationales, et leur linéarité doit être confirmée à intervalles réguliers.

SECTION 5

Contrôle qualité

49. Les générateurs sans licence doivent faire l'objet de tests sur les générateurs tels que Molybdenum Breakthrough et Aluminium. Des tests de stérilité peuvent être effectués durant la vie du générateur, si nécessaire, en fonction de l'usage, du fait que le générateur soit ou non sous licence, et de tout autre élément pertinent. Normalement, les produits préparés à partir de générateurs et de kits sous licence ne demandent pas de test de qualité sauf si les instructions du fabricant le prévoient.

50. Lorsqu'une monographie est disponible dans la pharmacopée, le test de qualité d'un produit radiopharmaceutique sans licence doit se baser sur celle-ci, ou sur justification sur toute impureté probable, solvants résiduels du processus de fabrication et le risque pour le patient. L'on tiendra également compte de la méthode de fabrication du générateur, sachant que celle-ci peut différer de celle qui est utilisée pour préparer le matériel utilisé pour rédiger la monographie.

51. La demi-vie du produit requiert un test de contrôle qualité dans un bref laps de temps, et certains tests qui demandent du temps, tels que le test de stérilité, doivent être effectués a posteriori. Il se peut également que les résultats des contrôles de session (voir section 6) ne soient pas disponibles au moment de la libération du lot. Il importe par conséquent de constituer un historique de performance acceptable afin d'apporter une certitude raisonnable que le produit peut être libéré pour administration sûre au patient.

52. Il doit être admis que la libération de certains produits radiopharmaceutiques comporte plusieurs étapes - libération pour distribution au site d'administration, libération pour administration aux patients et libération finale quand tous les résultats des tests, y compris du test de stérilité, sont disponibles.

53. Le site préparant le produit et celui de l'établissement de santé récepteur, s'il se trouve ailleurs, doivent avoir prévu un système garantissant que les produits radiopharmaceutiques ne sont pas administrés avant la libération pour administration. Les produits doivent être transportés conformément à la législation radiologique locale, et les responsabilités doivent être définies dans une convention technique avec l'éventuelle société de transport.

54. Il se peut qu'une enquête détaillée initiale d'un résultat hors spécification soit impossible au vu de la brièveté des délais de libération; la mesure la plus adéquate consistera alors à rejeter le lot et à recommencer.

55. Une procédure doit aussi décrire les mesures à prendre par la personne responsable si les résultats des tests hors spécification sont obtenus après la libération pour administration. Ces événements doivent faire l'objet d'une enquête afin d'inclure les mesures correctives et préventives permettant d'éviter que ce type d'événement ne se reproduise. Ce processus doit être

documenté, et le médecin responsable informé au plus vite afin de déterminer l'impact sur le patient.

56. Pour les produits administrés avant libération finale, p. ex. TEP, la tendance ou les paramètres de production et les résultats du contrôle de qualité constituent un élément important de la libération de lots afin de confirmer que le lot entre dans les marges acceptables et peut être délivré pour administration aux patients. Les résultats hors tendance doivent faire l'objet d'une enquête et toute libération ultérieure justifiée.

57. Des échantillons à conserver suffisants doivent être stockés pour une période dont l'avantage est scientifiquement justifiable. Normalement, aucun échantillon n'est requis pour les produits préparés à partir de kits et de générateurs sous licence.

SECTION 6

Suivi

58. Pour les produits injectables aseptiques, la répartition du milieu doit simuler avec exactitude la méthode de préparation; elle consistera principalement à transférer le produit par seringue d'un contenant dans l'autre, et à diluer des échantillons dans le flacon du produit ou à les en éliminer. Normalement, il n'est pas nécessaire de procéder à une répartition du milieu pour les étapes de synthèse. Les éventuelles différences de préparation des kits sous licence, p. ex. étape de dilution supplémentaire seront prises en compte lors de la conception du programme de répartition du milieu.

59. Durant la préparation de produits non stériles, un suivi de l'environnement sera effectué s'il y a risque éventuel pour les patients.

60. Le suivi de l'environnement doit avoir lieu à la fréquence définie dans l'Annexe 1 du présent Guide.

61. Le but doit consister à effectuer un suivi des particules pendant la répartition.

GLOSSAIRE
(inclut uniquement la terminologie absente du présent Guide)

Poste de travail - un emplacement spécifique où le travail s'effectue dans un environnement protégé. Il peut s'agir d'un isolateur ou d'une cellule chaude intégralement isolés de l'environnement, ou d'une hotte de sécurité ouverte sur l'environnement dans la mesure où l'avant peut ne pas être intégralement fermé.

Méthode ouverte de préparation - préparation au cours de laquelle le matériel peut être manipulé ou transféré à l'aide de flacons ouverts exposant le produit à l'environnement.

Méthode fermée de préparation - voir document principal, mais pour clarification, l'élution d'un générateur dans un flacon scellé puis l'aspiration du contenu dans une seringue par le septum doit être considéré comme une méthode fermée de préparation.

Références

(1) PIC/S Guide PE 009: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products⇨ http://www.picscheme.org

(2) Eudralex Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use:
EU Guidelines to Good Manufacturing Practice
⇨ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex

(3) ICH Guideline Q9: Quality Risk Management, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Genève ⇨ http://www.ich.org

(4) EN/ISO 14644: Clean rooms and associated controlled environments, European Committee for Standardization (CEN), Bruxelles ⇨ http://www.cen.eu

(5) Alison M. Beaney (Editor): Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 4e Édition, Londres: Pharmaceutical Press, 2006 ⇨ http://www.pharmpress.com

(6) Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use, European Medicines Agency (EMA), Londres ⇨ http://www.ema.europa.eu

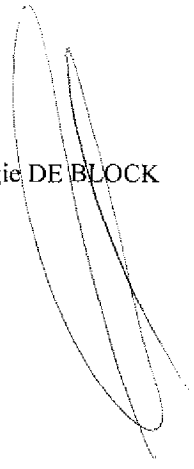
Historique des révisions

Date	Numéro de version	Motifs de la révision
1er avril 2008	PE 010-2	Correction d'une erreur d'impression au paragraphe 54 de l'Annexe I
1er octobre 2008	PE 010-3	Correction d'une erreur d'impression au paragraphe 85 de l'Annexe I
1er mars 2014	PE 010-4	Ajout de l'Annexe 3

Vu pour être annexé à Notre arrêté du XX XX XX,

PAR LE ROI :

Le Ministre de la Santé publique,



Maggie DE BLOCK

BIJLAGE III
PIC/S-GIDS VOOR GOEDE PRAKTIJKEN TER BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN IN VERZORGINGSINSTELLINGEN

OVEREENKOMST INZAKE INSPECTIE VAN FARMACEUTISCHE PRODUCTEN
SAMENWERKINGSPROGRAMMA INZAKE INSPECTIE VAN FARMACEUTISCHE PRODUCTEN

PE 010-4
1 maart 2014

PIC/S-GIDS VOOR GOEDE PRAKTIJKEN TER BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN IN VERZORGINGSINSTELLINGEN

©PIC/S maart 2014
Reproductie voor commerciële doeleinden is niet toegestaan.
Reproductie voor intern gebruik is toegestaan, mits de bron wordt vermeld.

Redacteur: PIC/S Secretariat

e-mail: info@picscheme.org
website: http://www.picscheme.org

Inhoudsopgave

Inhoud: Paginanummer:

INHOUDSOPGAVE **2**
A. INLEIDING **6**
A.1 DOEL 6
A.2 TOEPASSINGSGEBIED 6
A.3 VERWIJZING NAAR DE GMP-RICHTSNOER VOOR DE INDUSTRIE (GOOD MANUFACTURING PRACTICES GUIDE FOR INDUSTRY) 6
B. VERKLARENDE WOORDENLIJST **6**
1. KWALITEITSVERZEKERINGSSYSTEEM **10**
1.1 BEGINSELEN 10
1.2 KWALITEITSVERZEKERING 10
1.3 GOEDE BEREIDINGSPRAKTIJKEN VOOR GENEESMIDDELEN (GPP = GOOD PREPARATION PRACTICES) 10
1.4 KWALITEITSCONTROLE 11
2. PERSONEEL **11**
2.1 BEGINSELEN 11
2.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN 11
2.3 OPLEIDING EN BIJ- EN NASCHOLING 12
2.4 HYGIËNE 12
3. GEBOUWEN EN APPARATUUR **12**
3.1 BEGINSELEN 12
3.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN 12
3.3 PRODUCTIERUIMTEN 13
3.4 OPSLAGRUIMTEN 13
3.5 KWALITEITSCONTROLERUIMTEN 14
3.6 BIJKOMSTIGE RUIMTEN 14
3.7 APPARATUUR 14
4. DOCUMENTATIE **14**
4.1 BEGINSELEN 14
4.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN 14
4.3 DOCUMENTATIE VOOR EX TEMPORE BEREIDE PRODUCTEN 15
4.4 DOCUMENTATIE VOOR REGELMATIG OF VOOR DE VOORRAAD BEREIDE PRODUCTEN 16
4.4.1 Specificaties *16*
4.4.2 Instructies *16*
4.4.3 Registers *17*
4.5 ALGEMENE PROCEDURES EN AANVULLENDE DOCUMENTATIE 18
5. PRODUCTIE **18**
5.1 BEGINSELEN 18
5.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN 18
5.3 VOORKOMING VAN KRUISCONTAMINATIE 19
5.4 PRODUCTVEILIGHEIDSEVALUATIE EN DEMONSTRATIE VAN GESCHIKTHEID 19
5.5 GRONDSTOFFEN 20
5.6 BEWERKINGSHANDELINGEN 20
5.7 VERPAKKINGSMATERIAAL 21
5.8 VERPAKKINGSHANDELINGEN 21
5.9 AFGEWEZEN, TERUGGEWONNEN EN TERUGGEZONDEN MATERIALEN EN PRODUCTEN 21
6. KWALITEITSCONTROLE **22**
6.1 BEGINSELEN 22

6.2 ALGEMENE VEREISTEN 22
6.3 BEMONSTERING 22
6.4 TESTEN 22
6.5 VRIJGAVE 24
A HYPERLINK \L "_TOC481489093" 7. ..... UITBESTEED WERK 24
7.1 BEGINSELEN 24
7.2 ALGEMENE VEREISTEN 25
7.3 OPDRACHTGEVER 25
7.4 OPDRACHTNEMER 25
8. KLACHTEN EN TERUGROEPING VAN PRODUCTEN 25
8.1 BEGINSELEN 25
8.2 KWALITEITSPROBLEMEN 25
8.3 TERUGROEPINGEN 26
9. ZELFEVALUATIES (INTERNE AUDIT) 26
9.1 BEGINSELEN 26
BIJLAGE 1 RICHTSNOEREN BETREFFENDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE STERIELE BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN 27
INLEIDING 27
PERSONEEL 28
GEBOUWEN EN APPARATUUR 28
KLEDING 31
REINIGING 32
DOCUMENTATIE 32
STERIELE BEREIDING 33
BEREIDING VAN TERMINAAL GESTERILISEERDE PRODUCTEN 33
STOOMSTERILISATIE 33
ASEPTISCHE BEWERKING 34
KWALITEITSCONTROLE 35
CONTROLE 36
KWALIFICATIE "NIET IN GEBRUIK" 37
OMGEVINGSCONTROLE "IN GEBRUIK" 37
TESTGRENSWAARDEN VOOR CONTROLE 39
BIJLAGE 2 42
RICHTSNOEREN AANGAANDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE BEREIDING VAN NIET-STERIELE VLOEISTOFFEN, CRÈMES EN ZALVEN 42
INLEIDING 42
BEGINSEL 42
GEBOUWEN EN APPARATUUR 42
PRODUCTIE 43
BIJLAGE 3 44
GOEDE PRAKTIJKEN VOOR DE BEREIDING VAN RADIOFARMACA IN VERZORGINGSINSTELLINGEN 44
INLEIDING 44
DOEL 44
TOEPASSINGSGEBIED 45
PERSONEEL 45
GEBOUWEN EN APPARATUUR 46
DOCUMENTATIE 47
PRODUCTIE 48

KWALITEITSCONTROLE 50
CONTROLE 51

Document geschiedenis

Aanneming door de Commissie	19 november 2007
Inwerkingtreding van versie PE 010-1	1 april 2008
Inwerkingtreding van versie PE 010-4	1 maart 2014

A. Inleiding

A.1 Doel

Het doel van deze gids is advies te geven over goede praktijken (Good Practices) voor de bereiding van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

A.2 Toepassingsgebied

Waar de PIC/S-gids PE 009 van toepassing is op de industriële vervaardiging van verhandelde geneesmiddelen, zijn de in deze gids gepresenteerde minimumeisen van toepassing op de bereiding van geneesmiddelen – normaal gesproken uitgevoerd door verzorgingsinstellingen – voor rechtstreekse levering aan patiënten.

Dit document vormde op het moment van publicatie een afspiegeling van de huidige stand van de wetenschap. Erkend wordt dat er andere aanvaardbare methoden bestaan dan die beschreven in deze gids, die voldoen aan de beginselen van deze gids. Met deze gids wordt geenszins beoogd de ontwikkeling te belemmeren van alternatieve systemen, nieuwe concepten of nieuwe technologieën die een mate van Kwaliteitsverzekering bieden die ten minste gelijkwaardig zijn aan deze uiteengezet in deze gids.

Bij het vaststellen van de mate waarin de in dit document vervatte bepalingen bindend zijn, moet altijd worden verwezen naar de door de relevante bevoegde autoriteit vastgestelde nationale wet- en regelgeving. Dit document vormt een op zichzelf staand document en dient te worden gebruikt voor aan PIC/S gerelateerde inspecties.

A.3 Verwijzing naar de GMP-richtsnoer voor de industrie (Good Manufacturing Practices Guide for industry)

Deze gids is opgedeeld in 9 hoofdstukken en volgt de indeling van de GMP-richtsnoer voor de industrie (PIC/S-document PE 009). De hoofdtekst wordt aangevuld met bijlagen die het hoofddeel van deze handleiding aanvullen en de daarin beschreven algemene regels specificeren voor de bereiding van bepaalde soorten geneesmiddelen, zoals steriele producten (bijlage 1) en niet-steriele vloeistoffen, crèmes en zalven (bijlage 2). Het specificeren van de algemene regels kan bestaan uit het benadrukken van belangrijke punten van het hoofddeel, alsook het aanvullen ervan met meer specifieke richtsnoeren voor de in de bijlage genoemde bijzondere situatie.

B. Verklarende woordenlijst

Veel van de definities in deze woordenlijst zijn identiek aan de definities van de PIC/S-gids PE 009 en zijn toegevoegd om de leesbaarheid van de tekst te bevorderen.

1. Actief bestanddeel
Elke substantie of elk mengsel van substanties waarvan het effect van een eindproduct is vastgesteld, of als zodanig optreedt.

2. Partij
Een gedefinieerde hoeveelheid grondstof, verpakkingsmateriaal of producten verwerkt in één proces of een reeks processen zodanig dat verwacht kan worden dat deze homogeen is.

3. Partijnummer
Een onderscheidende combinatie cijfers, symbolen en/of letters die een partij specifiek identificeert.

4. Bulkproduct
Elk product dat alle productiefasen doorlopen heeft behalve de eindverpakkingsfase.

5. Kalibratie
De reeks handelingen waarbij onder gespecificeerde voorwaarden het verband wordt vastgesteld tussen de waarden die worden aangegeven door een meetinstrument of meetsysteem, of de waarden belichaamd in een materiële maatstaf, en de overeenkomstige waarden van een referentienorm.

6. Schone ruimte (Clean room)
Een afgebakende ruimte met een gecontroleerde omgeving voor deeltjes- en microbiële contaminatie, die op zodanige wijze is ontworpen en wordt gebruikt dat het binnendringen, genereren en vasthouden van verontreinigende stoffen wordt beperkt.

7. Gesloten procedure
Een procedure waarbij een steriel geneesmiddel wordt bereid door steriele bestanddelen of oplossingen naar een vooraf gesteriliseerd, gesloten recipiënt over te brengen, hetzij rechtstreeks of door middel van een steriel overbrengingsapparaat, zonder hierbij de oplossing bloot te stellen aan de externe omgeving.

8. Gecontroleerde werkruimte
Een afgesloten werkruimte die is uitgerust met geschikte luchtbehandelings- en filtersystemen, die op zodanige wijze is ontworpen en wordt geëxploiteerd, om het binnendringen, genereren en vasthouden van verontreinigende stoffen tot een vooraf vastgesteld niveau te beperken. Een gecontroleerde werkruimte kan ook worden gebruikt om de externe omgeving te beschermen tegen stoffen die hierin worden verwerkt, bijv. vaccins of cytostatica.

9. Kritieke zone
Dat deel van de gecontroleerde werkruimte waarin recipiënten worden geopend en het geneesmiddel wordt blootgesteld. Deeltjes- en microbiologische contaminatie dienen te worden beperkt tot een niveau dat geschikt is voor het beoogde gebruik.

10. Kruiscontaminatie
Contaminatie van een stof of geneesmiddel met een andere stof of een ander geneesmiddel.

11. Afwijkingsrapport
Een afwijkingsrapport is een rapport met alle afwijkingen van standaardprocedures en documentatie die zich tijdens het bereidingsproces voordoen, en de daaruit voortvloeiende corrigerende maatregelen.

12. Extemporae bereiding
Een product dat na bereiding onmiddellijk wordt toegediend en niet wordt bewaard.

13. Vervaldatum
Het einde van de houdbaarheidstermijn, in niet-gecodeerde vorm, waarna het geneesmiddel niet mag worden gebruikt. Ook de "te gebruiken tot"-datum genoemd.

14. Eindproduct
Een geneesmiddel dat alle productiefasen heeft doorlopen, met inbegrip van het verpakken in zijn definitieve recipiënt.

15. Verzorgingsinstellingen

Instellingen die geneesmiddelen verstrekken aan hun eigen patiënten overeenkomstig de nationale wetgeving.

16. Tussenproduct
Een gedeeltelijk verwerkte stof die verdere bereidingsstappen moet doorlopen.

17. Vervaldatum na het openen
Het einde van de toedieningsperiode waarin een geneesmiddel kan worden ingenomen of toegediend nadat de verpakking is geopend, respectievelijk nadat een eerste dosis van het geneesmiddel uit de verpakking is gehaald.

18. Verpakking
Alle handelingen, waaronder vulling en etikettering, die een bulkproduct moet ondergaan om een eindproduct te worden.
Opmerking: Het steriel vullen zou normaal gesproken niet worden gezien als een onderdeel van het verpakkingsproces, waarin het bulkproduct de gevulde, maar niet de rechtstreeks verpakte primaire recipiënten betreft.

19. Verpakkingsmateriaal
Al het materiaal dat wordt gebruikt in de verpakking van een grondstof, tussenproduct of eindproduct, met uitzondering van eventuele buitenverpakking voor vervoer of verzending. Verpakkingsmateriaal wordt "primair" of "secundair" genoemd naargelang het bestemd is in rechtstreeks contact te staan met het product.

20. Bereiding
Alle handelingen voor de aankoop van materialen en producten, en de vervaardiging, kwaliteitsbeheersing, vrijgave, opslag en aflevering van geneesmiddelen en de bijbehorende controles.
Opmerking: De loutere voorziening van geneesmiddelen volgens de goedgekeurde voorschriften en zonder enige farmaceutische technische kennis, wanneer geneesmiddelen worden bereid voor onmiddellijke toepassing (bijv. de oplossing van een poeder voor onmiddellijke toepassing volgens de instructies in de verpakkingsbijsluiter van een toegelaten geneesmiddel), wordt normaal gesproken niet beschouwd als bereiding.

21. Bereiding
Het deel van de bereiding van een geneesmiddel waarmee de toedieningsvorm is gemoeid.

22. Productie
Deel van de bereiding: dit omvat alle processen en handelingen bij de bereiding van een geneesmiddel; van de ontvangst van de grondstoffen, via de bereiding en verpakking, tot de voltooiing ervan als eindproduct.

23. Supervisor productie
De verantwoordelijke voor het toezicht zou aanwezig moeten zijn op de afdeling waarin de productie plaatsvindt. Hij/zij zou op de hoogte moeten zijn van wat er gaande is en moet kunnen waarborgen dat het proces op de voorgeschreven wijze wordt uitgevoerd.

24. Producten voor onmiddellijk gebruik
Onmiddellijk na bereiding toe te dienen producten die niet gehouden of opgeslagen worden.

25. Farmaceutische isolator
Een lekdicht apparaat dat door middel van een afschermingstechnologie een afgesloten, gecontroleerde werkruimte biedt.

26. Kwalificatie
Het op risico gebaseerde systematisch en gedocumenteerd bewijs dat installaties, ruimten of apparatuur correct functioneren, geschikt zijn voor het beoogde doel en daadwerkelijk aan de verwachte resultaten

voldoen.

27. Quarantaine
De status van grondstoffen of verpakkingsmateriaal, materialen en substanties, tussenproducten, bulkproducten of eindproducten die fysiek of door enig ander effectief middel zijn geïsoleerd in afwachting van de beslissing deze al dan niet vrij te geven of af te wijzen.

28. Verantwoordelijke voor vrijgave
De persoon die de bereide geneesmiddelen vrijgeeft. Deze persoon kan de Verantwoordelijke Persoon zijn.

29. Verantwoordelijke Persoon
De persoon die ultiem verantwoordelijk is voor alle bereidingsaspecten van geneesmiddelen, met inbegrip van de vrijgave ervan. Deze persoon moet een toereikende wetenschappelijke en technische opleiding genoten hebben en over voldoende ervaring beschikken om deze taak uit te voeren.

30. Risicobeoordeling
Bestaat uit het identificeren van gevaren en de analyse en evaluatie van de risico's van blootstelling aan deze gevaren. Kwalitatieve risicobeoordelingen beginnen met een goed afgebakende beschrijving van het probleem of risicovraagstuk. Wanneer het betreffende risico goed afgebakend is, zullen een geschikt instrument voor risicobeheer en de benodigde soorten informatie om een oplossing te vinden voor het risicovraagstuk duidelijker herkenbaar zijn. Als hulp om de risico's duidelijk te definiëren voor risicobeoordeling, komen de volgende drie fundamentele vragen vaak van pas:

1. Wat zou er mis kunnen gaan?
2. Hoe waarschijnlijk is het dat het mis zal gaan(kans)?
3. Wat zijn de gevolgen (ernst)?

31. Zelfevaluatie (interne audit)
Een beoordeling uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van dezelfde organisatie om toe te zien op de geldigheid van het kwaliteitsverzekeringssysteem en de naleving van deze gids. De beoordeling kan worden uitgevoerd door de daartoe aangewezen bekwame persoon of personen uit de organisatie of met behulp van externe deskundigen.

32. Specificaties
Zie hoofdstuk 4.

33. Grondstoffen
Een substantie gebruikt voor de bereiding van een geneesmiddel, met uitzondering van verpakkingsmateriaal.

34. Stockvoorbereiding
Een product dat is bereid voor opslag en gereed is om te worden verstrekt.

35. Overbrengingsapparaat
Een vast of verwijderbaar apparaat waarmee materiaal in een recipiënt of een farmaceutisch isolator gebracht en eruit gehaald kan worden zonder het aan de externe omgeving bloot te stellen.

36. Geldigverklaring
Het risicogebaseerd, systematisch, overeenkomstig GMP en gedocumenteerd bewijs dat een vastgesteld proces daadwerkelijk op reproduceerbare wijze leidt tot de vereiste resultaten.

37. Werksessie
Een bepaalde periode waarin uit de beschikbare gegevens blijkt dat de juiste werkomstandigheden worden gehandhaafd.

1. Kwaliteitsverzekeringssysteem

1.1 Beginselen

Om de volksgezondheid te beschermen, moeten geneesmiddelen van hoge kwaliteit, veilig en effectief zijn. Zij moeten zo worden bereid, dat zij geschikt zijn voor het beoogde doel en dat de kwaliteit ervan op constante wijze voldoet aan de gestelde eisen. Om dit doel op betrouwbare wijze te bereiken, moet er een volledig ontworpen en correct toegepast kwaliteitsverzekeringssysteem komen waarin de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GMP = Good Manufacturing Practices), zoals beschreven in deze gids, zijn opgenomen. Het kwaliteitsverzekeringssysteem moet worden gedocumenteerd en de doeltreffendheid ervan moet worden gecontroleerd.

1.2 Kwaliteitsverzekering

1. Kwaliteitsverzekering vormt het totaal van georganiseerde regelingen waarmee getracht wordt te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde doel vereiste kwaliteit hebben. Zijn effectiviteit en geschiktheid moeten regelmatig beoordeeld worden.

2. Kwaliteitsverzekering garandeert dat:

a. geneesmiddelen volgens de nieuwste stand van de wetenschap worden ontworpen en bereid;

b. de productie en controles duidelijk worden gespecificeerd en uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP = Good Preparation Practice);

c. geneesmiddelen alleen worden verstrekt indien ze correct zijn verwerkt, gecontroleerd en opgeslagen, in overeenstemming met de vastgestelde procedures, en worden vrijgegeven door een daartoe bekwaam persoon (d.w.z. de Verantwoordelijke Persoon of de Verantwoordelijke voor vrijgave);

d. adequate maatregelen zijn getroffen om ervoor te zorgen dat geneesmiddelen op zodanige wijze worden vrijgegeven, opgeslagen en verwerkt dat de vereiste kwaliteit gedurende de houdbaarheidstermijn ervan en de vervaldatum tijdens gebruik kan worden gewaarborgd;

e. documentatiesystemen voorhanden zijn en onderhouden worden.

1.3 Goede bereidingspraktijken voor geneesmiddelen (GPP = Good Preparation Practices)

1. Goede bereidingspraktijken (GPP) is dat deel van het kwaliteitsverzekeringssysteem dat ervoor zorgt dat producten op constante wijze worden bereid volgens passende kwaliteitsnormen.

2 Om geneesmiddelen te bereiden van constante kwaliteit, moet aan de volgende basisvereisten worden voldaan:

a. De medewerkers moeten in overeenstemming met hun functie gekwalificeerd en opgeleid zijn. Verantwoordelijkheden en bekwaamheden moeten duidelijk omschreven te zijn.

b. De gebouwen en de apparatuur moeten geschikt zijn voor hun beoogde doel.

c. Alle kwaliteitsverzekeringsprocessen moeten worden beoordeeld op hun geschiktheid en beschreven door passende voorschriften en procedures.

d. Processen met betrekking tot de bereiding van geneesmiddelen moeten overeenkomstig de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP), zoals beschreven in deze gids, worden uitgevoerd. Uit de registers moet blijken dat alle vereiste stappen werden afgerond. De documentatie dient de volledige geschiedenis van een geneesmiddel te

laten zien.

e. De kwaliteit van de bereide producten moet worden beoordeeld. De beoordeling moet worden gedocumenteerd en doorgaans bestaan uit:
   - een overzicht van de bereidingsdocumentatie;
   - een vergelijking van de testresultaten, de omgevingsresultaten en in voorkomend geval de specificaties;
   - een beoordeling van eventuele afwijkingen.

f. Geneesmiddelen worden uitsluitend vrijgegeven nadat een daartoe bekwaam persoon (d.w.z. de Verantwoordelijke Persoon of de Verantwoordelijke voor vrijgave) heeft vastgesteld dat deze aan alle gespecificeerde vereisten voldoen.

g. Geneesmiddelen, grondstoffen en verpakkingsmateriaal moeten zodanig verwerkt en opgeslagen worden dat hun kwaliteit gedurende de houdbaarheidstermijn ervan wordt gewaarborgd. Klachten omtrent producten worden beoordeeld, de oorzaken van kwaliteitsgebreken moeten worden onderzocht, passende maatregelen tegen onjuiste bereidingen moeten worden getroffen en voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat de gebreken zich opnieuw voordoen.

1.4 Kwaliteitscontrole

Kwaliteitscontrole is dat deel van de goede bereidingspraktijken (GPP) dat zich bezighoudt met bemonstering, specificaties en tests en met de organisatie, documentatie en vrijgaveprocedures die ervoor zorgen dat de noodzakelijke en relevante tests daadwerkelijk worden uitgevoerd en dat grondstoffen en verpakkingsmateriaal, evenals tussenproducten en eindproducten, enkel worden vrijgegeven als de kwaliteit ervan voldoet aan de vereisten.

2. Personeel

2.1 Beginselen

De invoering en het beheer van een kwaliteitsverzekeringssysteem en de juiste bereiding van geneesmiddelen berust op het personeel. Hiervoor is er voldoende en bekwaam personeel nodig om alle taken uit te voeren. Individuele verantwoordelijkheden moeten gedocumenteerd en duidelijk worden begrepen worden door de betrokkenen. Alle medewerkers moeten op de hoogte zijn van de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP) en het kwaliteitsverzekeringssysteem. Het personeel moet een initiële opleiding en bij- en nascholing krijgen, die onder meer de noodzakelijke hygiënevoorschriften moeten bevatten.

2.2 Algemene voorschriften

1. De Verantwoordelijke Persoon is verantwoordelijk voor de kwaliteit van de bereide geneesmiddelen en voor de naleving van deze richtsnoeren. Specifieke taken kunnen worden gedelegeerd aan daartoe voldoende bekwame personen (bijv. de Verantwoordelijke voor vrijgave, de hoofdverantwoordelijke voor productie). Bij afwezigheid van de Verantwoordelijke Persoon moet een plaatsvervanger aangewezen worden.

2. De inrichting voor bereidingen moet uit een toereikend aantal bekwame personeelsleden bestaan zodat de inkoop, opslag, productie, controle en vrijgave van geneesmiddelen volledig en naar behoren worden beheerd.

3. Het vaardigheidsniveau van personeelsleden zal afhangen van de taken en vereisten van de door de organisatie ondernomen activiteiten.

4. De inrichting voor bereiding moet over een organogram beschikken dat de

organisatiestructuur weergeeft.

5. De taken en verantwoordelijkheden van alle personeelsleden, waaronder plaatsvervangers, moeten in een taak- of functiebeschrijving te worden vastgelegd.

2.3 Opleiding en bij- en nascholing

1. Nieuwe personeelsleden moeten vanaf de aanwerving continu opgeleid worden op alle terreinen die nodig zijn voor de uitvoering van hun taken.

2. Bij- en nascholing van het personeel moet aangeboden en gedocumenteerd worden, en kan intern of extern plaatsvinden.

2.4 Hygiëne

1. Voorschriften moeten beschikbaar zijn voor hygiënisch gedrag en geschikte kleding voor personeelsleden. Het personeel moet dienovereenkomstig worden opgeleid. Kleding moet geschikt zijn voor de uit te voeren activiteiten.

2. Het risico op contaminatie van het product door personeelsleden moet beperkt worden door middel van passende methoden. Het personeel moet de hoofdverantwoordelijke voor productie op de hoogte stellen van besmettelijke ziekten en open letsels op blootgestelde lichaamsoppervlakken. De hoofdverantwoordelijke voor productie beslist over de geschiktheid van de betrokken persoon om in de bereidingsruimte werkzaamheden uit te voeren, of over de specifieke beschermingsmaatregelen die moeten worden getroffen om contaminatie van het product te voorkomen. Als er geen toereikende bescherming mogelijk is, mag de persoon niet toegestaan worden bij de bereidingsactiviteiten te worden betrokken.

3. Er moet gegarandeerd worden dat er geen gevaar voor contaminatie bestaat, hetzij voor personeelsleden of producten. Eten, drinken of roken in de bereidingsruimte is niet toegestaan.

4. Er moeten passende voorzorgsmaatregelen genomen worden om contaminatie van het product door contact met de operator te voorkomen. Er moeten aanvullende beschermingsmaatregelen (bijv. desinfecteren van de handen, dragen van handschoenen, enz.) genomen worden voor geneesmiddelen die een verhoogd risico hebben op microbiologische contaminatie.3. Gebouwen en apparatuur

3.1 Beginselen

De gebouwen en de apparatuur moeten geschikt zijn voor de beoogde activiteiten en mogen geen gevaar vormen voor de kwaliteit van het product.

3.2 Algemene voorschriften

1. De gebouwen en de apparatuur moeten op passende wijze ontworpen en gebouwd zijn, gebruikt, onderhouden en verbeterd worden, ervoor zorgend dat ze geschikt zijn voor de beoogde activiteiten, en om het risico op fouten te beperken. De capaciteit moet voldoende zijn om een logische werkstroom en een passende afscheiding van de werkzaamheden mogelijk te maken.

2. Om het risico op contaminatie – door kruiscontaminatie of de opeenhoping van stof en vuil bijvoorbeeld – te beperken, moeten terdege ontworpen gebouwen en apparaten en ook zorgvuldige en geschikte werktechnieken gebruikt worden. Het ontwerp moet een grondige reiniging mogelijk maken. Men moet bijzonder voorzichtig zijn tijdens het bemonsteren of tijdens het reinigen en, in voorkomend geval, het desinfecteren van apparatuur na reparatie of onderhoud.

3. Passende maatregelen moeten getroffen worden tegen het binnendringen van insecten en andere dieren (ongediertebestrijding).

4. Het wassen en schoonmaken mogen op zichzelf geen bron van contaminatie vormen.

5. Productie-, opslag- en kwaliteitsbeheersingsruimten mogen uitsluitend toegankelijk zijn voor bevoegd personeel.

6. Omgevingsomstandigheden (temperatuur, luchtvochtigheid, licht) tijdens de productie, kwaliteitscontrole en opslag (met inbegrip van gekoelde opslag) moeten worden omschreven en gemonitord en, indien nodig, gecontroleerd. Monitoringresultaten moeten worden gedocumenteerd, beoordeeld en bewaard. Wanneer de omstandigheden buiten de vastgestelde limieten vallen, moeten er corrigerende maatregelen getroffen worden.

7. Alle ruimten moeten schoon, ordelijk en goed verlicht zijn.

3.3 Productieruimten

1. Productieruimten moeten op passende wijze kunnen worden afgescheiden van andere activiteiten.

2. De scheiding van ruimten voor bepaalde doseringsvormen (bijv. installaties voor droge en natte productie) moet overwogen worden. Indien de scheiding van ruimten voor bepaalde doseringsvormen niet mogelijk is, moet er een gedocumenteerde risicobeoordeling worden uitgevoerd voordat verschillende doseringsvormen tegelijkertijd worden gehanteerd.

3. Er moeten speciale ruimten voorzien worden voor gevaarlijke producten, waaronder cytostatica, penicillines, biologische producten, radiofarmaca, bloedproducten. In uitzonderlijke gevallen kan het principe van *campaign working* aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat er specifieke voorzorgsmaatregelen zijn getroffen en eventueel noodzakelijke risicobeoordelingen zijn uitgevoerd.

4. Materiaal en producten moeten zodanig opgeslagen en gehanteerd worden dat de kans op het verwisselen van verschillende producten of de bestanddelen ervan minimaal is, dat kruiscontaminatie wordt vermeden en dat het risico op een ontbrekende of onjuist uitgevoerde bewerkingsstap wordt beperkt.

5. Ruimten voor weging en bemonstering moeten voldoende gescheiden worden van andere bereidingsruimten om kruiscontaminatie te voorkomen.

3.4 Opslagruimten

1. Opslagruimten moeten voldoende capaciteit hebben om het ordelijk opslaan van de verschillende soorten materialen en producten mogelijk te maken. Voorbeelden van deze soorten zijn: grondstoffen en verpakkingsmateriaal, tussenproducten en eindproducten, in quarantaine geplaatste, vrijgegeven, afgewezen, teruggezonden of teruggeroepen producten.

2. Grondstoffen en verpakkingsmateriaal moeten doorgaans opgeslagen worden buiten de bereidingsruimten, tenzij ze op adequate wijze gescheiden zijn.

3. In quarantaine geplaatste, afgewezen, teruggezonden of teruggeroepen materialen en producten moeten opgeslagen worden in gescheiden ruimten en moeten als zodanig duidelijk gemarkeerd zijn.

4. De opslagomstandigheden (bijv. temperatuur, relatieve vochtigheid), die nodig zijn om te

voorkomen dat ze de kwaliteit van het materiaal of het product nadelig beïnvloeden, moeten gespecificeerd en gecontroleerd worden. De controle moet toereikend zijn om de vastgestelde omstandigheden voor alle delen van de betreffende opslagruimte in stand te houden. De opslagruimten moeten uitgerust worden met registrerende meetinstrumenten of andere controleapparatuur die aangeven wanneer de vastgestelde omstandigheden niet in stand gehouden worden, zodanig dat buitengewone situaties beoordeeld kunnen worden en passende maatregelen genomen kunnen worden.

3.5 Kwaliteitscontroleruimten

Kwaliteitscontrolewerkzaamheden moeten doorgaans in een speciale ruimte uitgevoerd worden. Indien dit niet mogelijk is, moeten er maatregelen getroffen worden om fouten en contaminatie te voorkomen.

3.6 Bijkomstige ruimten

1. Ontspanningsruimten en kantines moeten van andere ruimten zijn gescheiden.

2. Toiletten en faciliteiten voor het omkleden en wassen moeten gemakkelijk toegankelijk en toereikend voor het aantal gebruikers zijn. Toiletten mogen niet rechtstreeks toegankelijk zijn vanuit de productie- en opslagruimten.3.7 Apparatuur

1. De bereidingsapparatuur moet ontworpen, geplaatst en onderhouden worden in overeenstemming met het beoogde doel.

2. De apparatuur moet zodanig worden gebouwd dat deze gemakkelijk en grondig kan worden gereinigd. De apparatuur moet schoon en droog opgeslagen worden.

3. Meet-, weeg- en regelapparatuur moeten de gewenste nauwkeurigheid hebben: de apparatuur moet geijkt worden, op correcte werking gecontroleerd worden en op gezette tijden opnieuw geijkt worden.

4. Apparatuur met gebreken moet uit de productie- en kwaliteitscontroleruimten verwijderd worden of op zijn minst moet hierop duidelijk de tekst "buiten werking" worden aangebracht.

4. Documentatie

4.1 Beginselen

Goede documentatie op papier of in elektronische vorm vormt een essentieel onderdeel van het kwaliteitsborgingssysteem. Gemakkelijk te begrijpen en duidelijk geschreven documentatie voorkomt fouten ten gevolge van mondelinge communicatie en maakt het traceren van een bereid geneesmiddel mogelijk.

4.2 Algemene voorschriften

1. Kwaliteitsrelevante gegevens, met inbegrip van risicobeoordelingen, moeten gedocumenteerd worden.

2. De term documentatie omvat met name:

   a. Specificaties
   Er moeten voldoende geautoriseerde en gedateerde specificaties voor grondstoffen, verpakkingsmaterialen en eindproducten zijn; in voorkomend geval, moeten ze ook beschikbaar zijn voor tussenproducten of bulkproducten.

b. Productspecifieke instructies

Er moeten instructies betreffende de bewerking, verpakking, kwaliteitsbeheersing en vrijgave beschikbaar zijn om de samenstelling te beschrijven, waarin alle gebruikte grondstoffen en andere materialen worden gespecificeerd en alle bewerkings- en verpakkingshandelingen worden vastgesteld evenals kwaliteitsbeheersingstests en de vrijgave.

c. Dossiers

Documenten betreffende de bewerking, verpakking en kwaliteitsbeheersing waarin de kwaliteitsrelevante feiten van de geschiedenis van een geneesmiddel gedurende de bereiding zijn vastgelegd.

d. Algemene procedures en aanvullende documentatie

Instructies voor de uitvoering van gestandaardiseerde verrichtingen en ander bewijs, waarin de geschiedenis en de kwaliteit van een geneesmiddel worden beschreven. Voorbeelden hiervan zijn de beschrijving van goederenontvangst, bemonstering, referentiemonsters van bereide producten, tests, vrijgave, afwijzing, kalibratie, reiniging, ontsmetting, uitvoering van werkzaamheden op het gebied van hygiëne, opleiding van personeel en de werking van de apparatuur.

3. Alle specificaties, instructies en procedures moeten goedgekeurd, ondertekend en gedateerd worden door de eindverantwoordelijke of een door de Verantwoordelijke Persoon aangewezen persoon.

4. Alle schriftelijke documenten moeten leesbaar, duidelijk, ondubbelzinnig en up-to-date zijn. Elektronische dossiers moeten naar behoren worden beschermd tegen ongeoorloofde wijzigingen en tegen gegevensverlies. De leesbaarheid van elektronisch opgeslagen gegevens moet gedurende de gehele bewaringstermijn gewaarborgd worden.

5. Het geheel van deze documenten moet zorgen voor de volledige traceerbaarheid van het bereidingsproces van een geneesmiddel.

6. Elke in een document aangebrachte wijziging moet ondertekend en gedateerd worden. De wijziging moet de lezing van de oorspronkelijke informatie mogelijk maken. De aanleiding tot wijzigingen moet duidelijk zijn. Er moeten gelijkwaardige maatregelen van toepassing zijn op elektronische dossiers.

7. Dossiers moeten gedurende een voldoende lange periode worden bijgehouden om aan de nationale wettelijke eisen te voldoen. In elk geval moeten zij ten minste gedurende één jaar na de vervaldatum van het betreffende eindproduct worden bijgehouden. Procedures en bereidingsinstructies (waaronder voorschriften) moeten na het gebruik ervan minstens vijf jaar worden bewaard.

4.3 Documentatie voor ex tempore bereide producten

1. Overeenkomstig de minimumvereisten moeten ex tempore bereide producten de naam, de sterkte en de vervaldatum vermelden. Er moeten goedgekeurde grondstoffen worden gebruikt, en er moet relevante documentatie beschikbaar zijn.

2. Het voorschrift kan de bewerkings- en verpakkingsinstructies vormen. Indien er geen specifieke instructie beschikbaar is, moet er een algemene instructie voor elk soort bereiding beschikbaar zijn, zoals de bereiding van capsules, zalven, enz.

3. Er moet een register worden bijgehouden van de belangrijkste bewerkings- en verpakkingsstappen, met inbegrip van de naam van de eindverantwoordelijke voor elke stap. Dit register moet, indien van toepassing, in overeenstemming zijn met hoofdstuk 4.4.3.

4.4 Documentatie voor regelmatig of voor de voorraad bereide producten

1. Voor geneesmiddelen die onder het toepassingsgebied van deze gids vallen, is er normaal gesproken geen door de regelgevende instanties goedgekeurd registratiedossier. Daarom moet productspecifieke documentatie (een productdossier) worden bewaard als producten op meer regelmatige basis ex tempore of voor stock worden bereid. Hieronder vallen specificaties, instructies en dossiers.

2. Om productspecifieke specificaties, instructies en procedures vast te stellen, moet vóór de bereiding een farmaceutische evaluatie van de therapeutische beweegredenen, de veiligheidsgegevens, de toxiciteit, de biofarmaceutische aspecten, de houdbaarheid en het productontwerp worden uitgevoerd.

3. Het productdossier moet ook een productbeoordeling bevatten (bijv. testgegevens betreffende kwaliteitscontrole, houdbaarheidsgegevens, validatiegegevens), zodra een product herhaaldelijk of over een langere periode wordt gebruikt.

4.4.1 Specificaties

1. Voor grondstoffen en verpakkingsmateriaal alsook voor tussenproducten en eindproducten moeten goedgekeurde specificaties (bijvoorbeeld verwijzingen naar de farmacopee) beschikbaar zijn.

2. In de specificaties voor grondstoffen en, in voorkomend geval, voor verpakkingsmateriaal moet het volgende zijn opgenomen:

a. naam (incl. verwijzing naar farmacopee, indien van toepassing);
b. beschrijving;
c. procedures voor bemonstering en tests met referenties;
d. kwalitatieve en kwantitatieve voorschriften met de acceptatiegrenzen;
e. indien van toepassing, voorschriften met betrekking tot opslag en voorzorgsmaatregelen;
f. houdbaarheidstermijn (gebruikstermijn? In frans durée d'utilisation).

3. In de specificaties voor tussenproducten en eindproducten moet het volgende zijn opgenomen:

a. naam;
b. beschrijving van de doseringsvorm en concentratie;
c. formule;
d. verpakkingsdetails;
e. instructie voor bemonstering en tests, of een verwijzing naar procedures;
f. kwalitatieve en kwantitatieve voorschriften met de acceptatiegrenzen;
g. opslagcondities, microbiologische voorschriften en eventuele speciale voorzorgsmaatregelen bij het hanteren, indien van toepassing;
h. houdbaarheidstermijn (gebruikstermijn? In frans durée d'utilisation.

4.4.2 Instructies

Bewerkingsinstructies

1. Bewerkingsinstructies bevatten onder meer:

a. productnaam;
b. beschrijving van de doseringsvorm en concentratie;
c. partijgrootte;

d. soort en hoeveelheid van alle te gebruiken grondstoffen;
e. verwacht rendement van tussenproducten en eindproducten;
f. welomschreven instructies voor de bewerkingsstappen;
g. instructies voor procesinterne controles met de acceptatiegrenzen;
h. opslagomstandigheden (ook voor tussenproducten) en voorzorgsmaatregelen, indien van toepassing.

Verpakkingsinstructies

2. Verpakkingsinstructies bevatten onder meer:

a. productnaam;
b. doseringsvorm en concentratie;
c. verpakkingsgrootte;
d. etikettering of basislabel;
e. lijst van al het noodzakelijke verpakkingsmateriaal, met inbegrip van het soort, de specificatie, grootte en hoeveelheid;
f. welomschreven instructies voor de verpakkingsstappen;
g. voorschriften voor procesinterne controles met de acceptatiegrenzen;
h. opslagcondities (ook voor tussenproducten) en voorzorgsmaatregelen, indien van toepassing.

4.4.3 Registers

Bewerkings- en verpakkingsregisters

1. De bewerkings- en verpakkingsregisters moeten onder meer bevatten:

a. Kwalitatieve en kwantitatieve informatie over alle gebruikte materialen zoals het partijnummer van het gebruikte materiaal of andere referenties die de traceerbaarheid naar andere kwaliteitsgerelateerde documenten (bijv. product, analysenummer, certificaatnummer) mogelijk maken;
b. Identificatie van het product (waaronder het partijnummer en de bereidingsformule) en de bereidingsdatum;
c. Informatie over alle handelingen en waarnemingen, zoals documentatie over de reiniging, lijnvrijgave, weging, rendement van de tussenstappen, metingen en berekeningen alsook de bemonstering;
d. Registers betreffende partijspecifieke, procesinterne controles en over de behaalde resultaten;
e. Initialen of handtekening van de verantwoordelijke operator voor belangrijke bewerkingsstappen en -controles;
f. Elke afwijking van het goedgekeurde bewerkingsvoorschrift;
g. Rendement van eindproducten;
h. Een exemplaar van het gebruikte etiket;
i. Afstemming van etiketten;
j. Naam van de patiënt of de identificatie, indien van toepassing.

2. Het bewerkingsregister moet uiteindelijk worden beoordeeld en goedgekeurd door de Verantwoordelijke Persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave, door het te dateren en te ondertekenen.

Kwaliteitscontroleregisters

3. Kwaliteitscontroleregisters bevatten onder meer:

a. productnaam;
b. doseringsvorm en concentratie;
c. partijnummer;
d. bereider of leverancier;
e. testmethode; afwijkingen van de methode moeten worden verantwoord;
f. testresultaten; in voorkomend geval, het analysecertificaat van de bereider of leverancier, met inbegrip van de datum van de test;
g. vervaldatum van de grondstoffen;
h. datum van de test;
i. initialen van de persoon die de test uitvoert;
j. beslissing over vrijgave of afwijzing, inclusief de initialen van de Verantwoordelijke Persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave.

4.5 Algemene procedures en aanvullende documentatie

1. Schriftelijke procedures moeten in het bijzonder beschikbaar zijn voor:

a. ontvangst, bemonstering en vrijgave van grondstoffen en verpakkingsmateriaal;
b. vrijgave en afwijzing van tussenproducten en eindproducten, waaronder spoedvrijgave;
c. terugroepingen van eindproducten;
d. kalibratie en kwalificatie van apparatuur (bijv. autoclaven, heteluchtsterilisatoren, thermometers, weegschalen, apparatuur voor smeltpuntbepaling);
e. validatie van processen;
f. reiniging, ontsmetting en onderhoud van apparatuur (bijv. apparatuur voor demineralisatie van water, distillatieapparatuur, koelmachine) en installaties;
g. opleiding van personeel (bijv. in verband met de uitvoering van maatregelen op het gebied van hygiëne);
h. gebruik van apparatuur, indien van toepassing;
i. monitoringprocedures, met inbegrip van trends;
j. procedures voor te treffen maatregelen in geval van afwijkingen en klachten;
k. zelfevaluatie.

2. De resultaten van deze werkzaamheden moeten worden geregistreerd, bijv. voor documentatie die op een partij betrekking heeft, op een speciaal formulier of in een logboek.

5. Productie

5.1 Beginselen

Productiewerkzaamheden moeten de gewenste kwaliteit garanderen en moeten door competente personen worden uitgevoerd en onder hun toezicht vallen.

5.2 Algemene voorschriften

1. De productie moet worden uitgevoerd door hiervoor opgeleid personeel.

2. Grondstoffen moeten vóór gebruik worden goedgekeurd. De identiteit, het gewicht en de hoeveelheid van alle grondstoffen moeten door een tweede persoon of door een gevalideerd computersysteem (bijv. controle van streepjescodes) onafhankelijk worden gecontroleerd.

3. De productie moet, met uitzondering van de bereiding voor individuele patiënten, worden uitgevoerd op basis van een schriftelijke instructie waarin alle relevante processen uitvoerig staan beschreven.

4. Alle noodzakelijke technische en organisatorische maatregelen moeten zijn getroffen om verwisselingen te voorkomen.

5. De uitgevoerde processtappen moeten worden geregistreerd.

6. De apparatuur en het materiaal die voor alle handelingen worden gebruikt, moeten voor het beoogde gebruik geschikt zijn.

7. De producten en materialen moeten in alle bereidingsstappen worden beschermd tegen microbiële en andere contaminatie.

8. Tijdens de bereiding moeten alle producten te allen tijde worden geïdentificeerd. Etiketten of aanwijzingen op recipiënten en apparatuur moeten duidelijk en ondubbelzinnig zijn.

9. Tijdens de bereiding moet de operationele status (bijv. gereinigd, in gebruik) van de kamers en apparatuur te allen tijde duidelijk zijn.

5.3 Voorkoming van kruiscontaminatie

De noodzakelijke technische en organisatorische maatregelen moeten getroffen zijn om kruiscontaminatie te voorkomen.

5.4 Productveiligheidsevaluatie en demonstratie van geschiktheid

1. Het potentiële risico op schade aan de gezondheid in het geval van gebreken (bijv. kwaliteitsgebreken) varieert naargelang de verschillende soorten producten en moet daarom door een voldoendecompetent persoon worden beoordeeld en gedocumenteerd. Het potentiële risico wordt hoofdzakelijk beïnvloed door:

a) De kans op het optreden van een fout.

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- een lage concentratie van een niet-opgelost werkzaam bestanddeel (risico op onjuiste dosering vanwege niet-homogeniteit);
- een hoge vatbaarheid voor microbiële groei (risico op microbiële groei);
- langere opslag- of gebruiksperioden (risico op chemische ontbinding of microbiologische groei);
- het soort installatie waarin een product wordt bereid (risico op contaminatie in het geval van een niet-gecontroleerde werkomgeving);
- slechte werkmethoden (risico op verwisselingen of contaminatie).

b) De kans op het ontdekken van een mogelijke fout.

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- onvoldoende/afwezigheid controlemechanismen, zoals toezichts-, procesinterne en eindcontroles (risico op het niet ontdekken van fouten of gebreken).

c) De gevolgen van een mogelijke fout (gezondheidsrisico).

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- de omvang van de verrichtte werkzaamheden (risico op een groter aantal getroffen patiënten vanwege ruim gebruik);
- het soort bereide product en de wijze van toediening, bijv. steriele, voor

intraveneuze toepassingen bereide bereidingen (risico vanwege systemische gevolgen van microbiologische contaminaties);

Nadere informatie over de uitvoering van risicobeoordelingen kan worden gevonden in de ICH-richtlijn Q9 (kwaliteitsrisicobeheer).

2. De maatregelen die nodig zijn om het potentiële risico aan te pakken en de vereiste kwaliteit te garanderen, moeten genomen zijn.

3. De noodzaak om de geschiktheid van de getroffen maatregelen aan te tonen, hangt af van het geïdentificeerde potentiële risico en moet worden beoordeeld.

4. Indien het noodzakelijk wordt geacht de geschiktheid aan te tonen, moeten de daarmee verband houdende kwalificaties en validaties worden uitgevoerd. De beginselen "kwalificatie" en "validatie" worden beschreven in bijlage 15 van het PIC/S-document PE 009. Als hetzelfde proces wordt toegepast op een reeks producten (bijv. aseptische vulling van vergelijkbare afzonderlijke bereidingen), kan bij de validatiemethode eventueel de uitvoering van een enkele analyse op basis van een worstcasescenario worden overwogen, rekening houdend met de relevante criteria voor alle daarmee verband houdende producten. Deze werkwijze wordt "bracketing" genoemd.

5. Voordat een wijziging wordt aangebracht, moet in verband met de mate waarin een herkwalificatie of hervalidatie noodzakelijk is, door een voldoende competent persoon de invloed van wijzigingen aan geschikte installaties, ruimten en apparatuur, de invloed van wijzigingen in de samenstelling of in de kwaliteit van grondstoffen en de invloed van wijzigingen van gevalideerde processen op de kwaliteit worden beoordeeld.

6. De geschiktheid van bestaande validaties moet op gezette tijden worden gecontroleerd in overeenstemming met een vooraf vastgestelde procedure. Indien de validatie niet langer aanvaardbaar is, bijvoorbeeld als gevolg van een reeks kleine wijzigingen die afzonderlijk niet relevant werden geacht maar in combinatie van belang worden, moet het proces opnieuw worden gevalideerd.

5.5 Grondstoffen

1. Grondstoffen die worden gebruikt voor de bereiding van geneesmiddelen, moeten voldoen aan de betreffende specificaties.

2. Grondstoffen moeten worden opgeslagen in de originele recipiënten. Bij het overbrengen ervan naar andere recipiënten, moeten deze schoon zijn en worden voorzien van etiketten met alle partijspecifieke gegevens. De kwaliteit moet in dit verband gedurende de gehele gebruiksperiode worden gewaarborgd. Het mengen van verschillende partijen is niet toegestaan.

3. De datum van eerste opening moet worden vermeld voor grondstoffen met een korte houdbaarheidsdatum bij gebruik.

4. Verouderde en in onbruik geraakte grondstoffen moeten worden vernietigd en de verwijdering ervan geregistreerd.

5.6 Bewerkingshandelingen

1. Voordat enige bewerkingshandeling wordt gestart, is het van belang ervoor te zorgen (en te documenteren) dat de werkruimte en de apparatuur schoon en vrij van grondstoffen en producten zijn die niet voor deze huidige handeling vereist zijn, en dat alle apparatuur correct functioneert. Eventuele problemen moeten worden gemeld aan personeel op sleutelposities.

2. Tussenproducten moeten in de juiste omstandigheden worden opgeslagen en ondubbelzinnig worden geëtiketteerd.

3. Materiaal dat voor de productie overbodig is geraakt, moet doorgaans worden vernietigd. Het mag enkel weer aan de voorraad worden toegevoegd na een zorgvuldige controle. De registers moeten worden bijgehouden.

5.7 Verpakkingsmateriaal

1. Verpakkingsmateriaal mag enkel worden gebruikt indien het geschikt is voor het specifieke doel. Bovenal mag er geen gevaar bestaan dat geneesmiddelen negatief worden beïnvloed door de recipiënten of de sluitsystemen ervan. Het gebruikte verpakkingsmateriaal moet, in voorkomend geval, een antimicrobiële behandeling mogelijk maken en afdoende bescherming bieden tegen externe invloeden en eventuele contaminatie.

2 Etiketten moeten in overeenstemming zijn met nationale wetgeving en doorgaans de volgende gegevens bevatten:

a. productnaam;
b. doseringsvorm;
c. actieve farmaceutische bestanddelen en hoeveelheden;
d. inhoud (hoeveelheid, bijv. grammen, aantal tabletten, enz.);
e. partijnummer;
f. vervaldatum en, in voorkomend geval, toepassingsdatum;
g. bereider.

3. Verouderd en in onbruik geraakt verpakkingsmateriaal moet worden vernietigd en de verwijdering ervan geregistreerd.

5.8 Verpakkingshandelingen

1. De recipiënten moeten schoon zijn vóór gebruik.

2. Om verwisselingen of verkeerde etikettering uit te sluiten, moet de etikettering onmiddellijk volgen op het vullen en afsluiten. Zo niet, moet er voldoende zekerheid worden geboden.

5.9 Afgewezen, teruggewonnen en teruggezonden materialen en producten

1. Afgewezen materialen en producten moeten worden als zodanig worden gemarkeerd en in gescheiden ruimten worden opgeslagen.

2. Niet-conforme producten mogen enkel bij uitzondering worden herbewerkt en teruggewonnen, hetgeen door de eindverantwoordelijke moet worden goedgekeurd. Het moet in overeenstemming met schriftelijke operationele procedures zijn en worden geregistreerd. Een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd, waarin de mogelijke gevolgen voor de kwaliteit en de vervaldatum van het product zijn opgenomen alsook de vereiste voor eventuele aanvullende tests.

3. De eindverantwoordelijke of de verantwoordelijke voor vrijgave moet na het beoordelen van alle relevante documentatie (en resultaten van aanvullende tests) beslissen om herbewerkte of teruggewonnen producten al dan niet vrij te geven.

4. Toegediende producten die zijn teruggezonden en zich buiten de controle van de inrichting voor bereiding hebben begeven, moeten worden vernietigd tenzij er geen twijfel bestaat dat de kwaliteit ervan aanvaardbaar is. Ze kunnen bij wijze van uitzondering pas in aanmerking komen voor het herbewerken of terugwinnen nadat ze volgens een schriftelijke procedure kritisch zijn geëvalueerd onder de verantwoordelijkheid van de verantwoordelijke persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave. Bij twijfel over de kwaliteit van het product, dient het niet geschikt te worden geacht voor het opnieuw vrijgeven of gebruiken. Alle getroffen maatregelen moeten naar behoren worden

geregistreerd.

6. Kwaliteitscontrole

6.1 Beginselen

1. Kwaliteitscontrole zorgt ervoor dat aan alle vereisten met betrekking tot kwaliteit wordt voldaan.

2. Het zorgt er in het bijzonder voor dat de nodige tests worden uitgevoerd en dat producten enkel worden vrijgegeven als ze aan de kwaliteitseisen voldoen.

3. De reikwijdte van kwaliteitscontroletests moet rekening houden met de houdbaarheidsgegevens en de fysische kenmerken, en moet worden vastgesteld op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4).

4. Kwaliteitscontrole en vrijgave-activiteiten moeten onafhankelijk zijn van de bereidingsactiviteiten.

6.2 Algemene vereisten

1. De testapparatuur moet geschikt zijn voor het beoogde gebruik.

2. Alle handelingen moeten in overeenstemming met de vastgestelde procedures worden uitgevoerd en geregistreerd.

3. Testgegevens moeten minstens gedurende één jaar na de vervaldatum van de grondstoffen of van het eindproduct worden bijgehouden, afhankelijk van welke de langste is.

6.3 Bemonstering

1. Ter analyse genomen proefmonsters moeten representatief zijn voor het te testen materiaal.

2. Indien eindproducten worden onderworpen aan analytische controles, moet gedurende een passende termijn na de vervaldatum een geschikt aantal analytische referentiemonsters worden bewaard.

6.4 Testen

Testen van basismateriaal

1. De kwaliteitseisen en tests moeten aan de toepasselijke farmacopee voldoen. Indien in de farmacopee geen passende monografie is opgenomen, zijn andere farmacopees mogelijk van toepassing. Zo niet, moeten er formulieren of professionele normen worden gebruikt die mogelijk door de bevoegde autoriteit zijn erkend. Indien er geen officieel erkende normen bestaan, moet een norm worden vastgesteld op basis van plaatselijke onderzoeken of van gespecialiseerde literatuur. In het laatste geval moet de methode gevalideerd worden.

2. Bij de risicobeoordeling om het testen van basismateriaal te omlijnen, moet in acht genomen worden dat het bevestigen van de identiteit van de inhoud van elk recipiënt van bijzonder belang is. In elk geval moet het etiket en de onaantastbaarheid van elke recipiënt worden gecontroleerd. Er mag enkel naar partijcertificaten worden verwezen wanneer de betrouwbaarheid is gecontroleerd van de fabrikant of leverancier die het certificaat afgeeft.

3. Vrijgegeven eindproducten die worden gebruikt als grondstoffen, worden doorgaans niet

getest.

Testen van eindproducten

4. De risicobeoordeling om het testen van eindproducten te omlijnen, moet vooral de producteigenschappen, het gebruik van het product en de risico's in verband met de bereiding ervan in ogenschouw nemen.

5. Doorgaans wordt voor ex tempore bereide producten geen kwaliteitsbeheersingstest uitgevoerd.

Laboratoriumreagentia gebruikt voor het testen

6. Voor opslag bereide laboratoriumreagentia moeten met de bereidingsdatum en de vervaldatum worden gemarkeerd.

6.5 Vrijgave

1. De eindverantwoordelijke is uiteindelijk verantwoordelijk voor de kwaliteit van bereide en vrijgegeven geneesmiddelen. De daadwerkelijke vrijgave kan worden gedelegeerd aan een andere daartoe bevoegd persoon (bv. verantwoordelijke voor vrijgave).

2. Vrijgave van een product moet de verificatie omvatten dat de geneesmiddelen aan de geldende specificaties voldoen en dat zij zijn bereid in overeenstemming met geldige procedures en het principe van goede bereidingspraktijken beschreven in deze gids.

7. Uitbesteed werk

7.1 Beginselen

1. Afhankelijk van de lokale situatie en van de nationale wetgeving kan werk dat door een verzorgingsinstelling wordt uitbesteed, activiteiten omvatten die rechtstreeks te maken hebben met de bereiding, zoals het bewerken, het verpakken of de kwaliteitscontrole, maar ook diensten die niet rechtstreeks te maken hebben met de bereiding maar evengoed een aanzienlijk effect hebben op de kwaliteit van de bereide producten, of op eventuele voortgebrachte kwaliteitscontroleresultaten. Zulke diensten, die vaak aan een andere afdeling of organisatie worden uitbesteed, kunnen bestaan uit het volgende:

a. onderhoud van het luchtbewerkingssysteem, watersystemen of andere nutsvoorzieningen;
b. onderhoud van belangrijke apparatuur zoals isolators, laminaire luchtstroomkasten, sterilisatoren, weegschalen;
c. sterilisatie van componenten en verbruiksgoederen, zoals dweilen, kleding, schalen;
d. omgevingsmonitoringdiensten;
e. levering van microbiologisch verbruiksgoederen (bijv. sedimentatieplaten);
f. afvalverwerking;
g. ongediertebestrijding.

2. Alle werkzaamheden die de kwaliteit van bereide producten kunnen beïnvloeden en die worden uitbesteed aan een derde partij, moeten het onderwerp zijn van een schriftelijke technische overeenkomst.

3. In een noodsituatie kan een afzonderlijk, ex tempore bereid geneesmiddel worden verkregen zonder een schriftelijke overeenkomst. Dit dient een uitzonderlijke gebeurtenis te zijn.

7.2 Algemene vereisten

1. Een technische "service level agreement" (overeenkomst) moet de details van de verrichte werkzaamheden, de specificaties waaraan het moet voldoen en de verantwoordelijkheden van iedere partij specificeren.

2. De overeenkomst moet worden geautoriseerd en ondertekend door de opdrachtnemer (d.w.z. de derde partij) en door de eindverantwoordelijke van de opdrachtgever.

7.3 Opdrachtgever

1. In de overeenkomst moet de opdrachtgever exact aangeven wat het vereiste dienstenniveau is en aan welke specificaties dit moet voldoen.

2. De opdrachtgever moet zich ervan verzekeren dat de opdrachtnemer competent is en – indien nodig – is geautoriseerd om de dienst met goed gevolg te leveren. De mate waarin de opdrachtnemers worden gecontroleerd, moet op basis van een risicobeoordeling worden vastgesteld. In deze risicobeoordeling moet bestaand bewijs worden opgenomen dat een opdrachtnemer voldoet aan de overeenkomst en aan de wettelijke vereisten (bijv. goede bereidingspraktijken). Controles van opdrachtnemers moeten worden uitgevoerd door de Verantwoordelijke persoon of door een persoon die hiervoor is aangewezen door de Verantwoordelijke persoon.

3. Alle door de opdrachtnemer opgestelde rapporten die resultaten of uitgevoerde werkzaamheden samenvatten, moeten door de opdrachtgever formeel worden beoordeeld en geaccepteerd als in overeenstemming zijnde met de vereiste specificaties. Deze beoordeling en formele acceptatie moeten in detail worden uitgewerkt in procedures van het kwaliteitssysteem, en de procedures moeten aangeven wie er geautoriseerd is om deze rapporten te beoordelen en te accepteren.

7.4 Opdrachtnemer

1. Al het werk moet worden uitgevoerd volgens de overeenkomst.

2. Diensten of resultaten die niet in overeenstemming zijn met de vereiste specificaties, moeten worden gemeld aan de Verantwoordelijke persoon van de opdrachtgever.

3. De opdrachtnemer mag geen van de hem in het kader van de overeenkomst toevertrouwde werkzaamheden overdragen aan een derde zonder voorafgaande evaluatie en goedkeuring van de afspraken door de opdrachtgever. Afspraken tussen de opdrachtnemer en een derde tot stand zijn gekomen, moeten garanderen dat de voorbereidings- en kritieke informatie op dezelfde wijze ter beschikking worden gesteld als tussen de oorspronkelijke opdrachtgever en de opdrachtnemer.

8. Klachten en terugroeping van producten

8.1 Beginselen

Alle fouten, defecten, klachten en andere tekenen van kwaliteitsproblemen moeten op basis van een schriftelijke procedure zorgvuldig worden bestudeerd. Teneinde eindproducten met grote gebreken snel en effectief te kunnen terugroepen, moet een geschikte procedure worden ontwikkeld.

8.2 Kwaliteitsproblemen

1. Fouten, defecten, klachten en andere tekenen die wijzen op kwaliteitsproblemen, moeten worden onderzocht. Passende maatregelen moeten worden getroffen om ervoor te zorgen dat doeltreffende corrigerende actie wordt ondernomen. De bron en de inhoud van de gebreken, de genomen corrigerende maatregelen en de uitgevoerde tests moeten worden gedocumenteerd en aan het

bereidingsverslag worden toegevoegd.

2. Wanneer het defect van een product is gemeld, moet overwogen worden om na te gaan of andere producten eveneens zijn getroffen en om de levering te staken totdat het probleem volledig is onderzocht.

8.3 Terugroepingen

1. Wanneer defecten potentieel gevaarlijk zijn voor de gezondheid, dient een terugroeping van het product onmiddellijk in gang te worden gezet en de bevoegde autoriteit zonder uitstel te worden geïnformeerd.

2. Een schriftelijke procedure voor terugroeping moet worden voorzien.

3. Teruggeroepen producten moeten als zodanig worden gemerkt en in afgescheiden ruimten worden opgeslagen. Er moet worden gegarandeerd dat zij niet per vergissing kunnen worden afgeleverd.

4. De voortgang van de terugroeping moet worden gedocumenteerd. Een eindrapport moet worden afgegeven, inclusief een overeenstemming tussen het aantallen afgeleverde en teruggekregen producten. Het rapport moet gedurende vijf jaar worden bewaard, mits nationale regelgevingen geen andere bewaartermijnen vereisen.

9. Zelfevaluaties (interne audit)

9.1 Beginselen

1. Het kwaliteitsverzekeringssysteem, met inbegrip van personeelsaangelegenheden, ruimten, apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitsbeheersing, distributie van het geneesmiddel, regelingen voor de afwikkeling van klachten en uitbesteed werk, moeten op gezette tijden worden onderzocht om te verifiëren of zij in overeenstemming zijn met de beginselen van de goede bereidingspraktijken zoals beschreven in deze gids.

2. Een programma van zelfcontrole moet worden opgezet, dat het type en de complexiteit van uitgevoerde activiteiten in ogenschouw neemt en dat een jaarlijks plan voor zelfcontrole omvat, met dossiers en bewijzen dat passende corrigerende maatregelen zijn getroffen.

3. Zelfcontroles moeten op onafhankelijke en gedetailleerde wijze worden uitgevoerd door aangewezen bekwame personen.

BIJLAGE 1
RICHTSNOEREN BETREFFENDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE STERIELE BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN

Inleiding

1. De steriele bereiding van geneesmiddelen omvat:
   - de bereiding van terminaal gesteriliseerde producten;
   - de aseptische bereiding van producten.

2. Deze bijlage is een aanvulling op het hoofddeel van deze richtsnoer en specificeert aanvullende regels voor de bereiding van steriele geneesmiddelen. De hoofdstukken in deze bijlage vermelden in eerste instantie de regels die van toepassing zijn op alle soorten steriele bereidingen die hierboven genoemd zijn en worden daarna – indien nodig – gevolgd door subsecties die specifieke richtsnoeren bevatten die enkel van toepassing zijn op één productcategorie.

3. Steriele bereidingen worden beschouwd als een categorie producten van een hoog risico, bijvoorbeeld door:
   - De verhoogde kans op microbiologische contaminatie voor producten die worden bereid in ongecontroleerde omgevingen;
   - De hogere niveaus van microbiële vervuilende stoffen in ongecontroleerde omgevingen;
   - Het verhoogde risico op systemische infectie die verband houdt met producten die worden bereid in ongecontroleerde omgevingen;
   - Het verhoogde risico op medicatiefouten bij het bereiden van injecties zonder toezicht door een apotheker.

   De bereiding moet plaatsvinden in goed gecontroleerde omgevingen, gebruikmakend van goed vastgestelde, op kwaliteitsverzekering gebaseerde procedures. Dit vermindert het risico dat met deze producten verband houdt aanzienlijk.

4. Voor afzonderlijke soorten producten zijn voorbeelden van hun meer specifieke risicofactoren:

   Cytotoxische stoffen en radiofarmaca: Hoog niveau van gevaar voor de operator die het product bereidt en hoog risico op bereidingsfouten.

   Totale parenterale voedingsoplossingen: Kan erg complex zijn afhankelijk van de formule en het aantal toevoegingen; er bestaat ook een hoog risico op microbiële contaminatie en een hoog risico op bereidingsfouten.

   Ruggenprikken en cardioplegische oplossingen: Hoog risico in verband met microbiële contaminatie.

   Infusen en loophulpmiddelen (bijv. door de patiënt gecontroleerde analgesie): Risico op microbiële groei; sommige producten kunnen gedurende lange perioden worden toegediend bij temperaturen die tijdens de toediening op of nabij de lichaamstemperatuur liggen; technische complexiteit is ook een risico.**Infusies, injectiespuiten en mini-infuuszakken:** Risico op bereidingsfouten en microbiële contaminatie. Sommige oplossingen kunnen de groei van bacteriën en/of schimmels bevorderen. Sommige oplossingen kunnen gedurende zeer lange perioden worden toegediend.

   Irrigaties (behalve oftalmische): Duur van de toediening.

   Bereidingen voor het oog – niet-geconserveerd of geconserveerd: Risico op microbiële groei; complexiteit; risico op bereidingsfouten.

   Andere (bijv. biologische stoffen, factor VIII): Moeten per product worden beoordeeld.

SECTIE 1
Personeel

5. De verantwoordelijke persoon moet over relevante kennis beschikken, actuele praktische en theoretische ervaring in de bereiding van steriele producten hebben en een passende opleiding in microbiologie hebben gevolgd.

6. Alle steriele bereidingen moeten worden uitgevoerd door voldoende opgeleid personeel. Productie supervisors van steriele bereidingsactiviteiten moeten daartoe bevoegd zijn en moeten schriftelijk toestemming hebben gekregen van de verantwoordelijke persoon.

7. Alle personeelsleden die in de steriele bewerking werken, moeten volledig bewust gemaakt worden van de mogelijke gevolgen van een eventuele afwijking van gevalideerde procedures, zowel voor de integriteit van het product als voor de patiënt. De kritische aard van het proces moet regelmatig in herinnering worden gebracht.

8. Voordat steriele werkzaamheden worden aangevangen, moeten alle medewerkers voldoende worden opgeleid en hun bekwaamheid worden beoordeeld. In het bijzonder moeten radiofarmaceutische medewerkers passende opleiding in de nationale wetgeving op het gebied van ioniserende stralingsvoorschriften te hebben gevolgd.

9. Alle medewerkers moeten een opleiding krijgen die hen zal voorzien van:

    a) voldoende kennis van goede fabricagepraktijken of goede bereidingspraktijken;
    b) kennis van lokale werkwijzen, met inbegrip van gezondheid en veiligheid;
    c) bekwaamheid in de benodigde steriele vaardigheden;
    d) kennis van farmaceutische microbiologie;
    e) praktijkkennis van de afdeling, de producten en de aangeboden diensten.

10. Regelmatige beoordelingen van de bekwaamheid van ieder personeelslid om steriele handelingen te verrichten, moeten worden uitgevoerd, en er moet waar nodig worden voorzien in bij- of herscholing.

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

11. Toezichthoudend personeel binnen de afdeling voor aseptische bereiding moet kennis hebben van schone ruimte en van de technologie van apparaten voor schone lucht in combinatie met grondige kennis van alle bijzondere ontwerpaspecten in hun afdelingen, bijv. ventilatiesystemen, plaatsing en klasse van HEPA-filters, type werkstations, ontwerp van isolators, enz.

12. Personeelsleden die betrokken zijn bij aseptische bewerkingen moeten beschikken over specifieke bekwaamheden en vaardigheden op het gebied van aseptische technieken. Hun aseptische technieken moeten op regelmatige wijze worden beoordeeld door het uitvoeren van processimulaties (*media fill*) (zie sectie 4). De rechtvaardiging van de frequentie van deze periodieke beoordelingen moet worden gedocumenteerd. Dit moet worden aangevuld met regelmatige observatie van aseptische technieken om ervoor te zorgen dat de operator op nauwkeurige en veilige wijze doseringseenheden kan bereiden.

SECTIE 2
Gebouwen en apparatuur

13. Gebouwen moeten zich in een omgeving bevinden die, wanneer samen met de maatregelen ter bescherming van de bereiding in ogenschouw genomen, minimale risico's vormt voor de contaminatie van materialen of producten. In het geval van de bereiding van cytostatica en radiofarmaca dienen er tevens maatregelen te worden genomen om de operator te beschermen tegen de materialen die worden gehanteerd.

Schone ruimten (clean room) voor de bereiding van steriele producten worden ingedeeld in 4 klassen (A, B, C en D) overeenkomstig de vereiste eigenschappen van de omgeving (zie sectie 6). Het niveau van classificatie van een ruimte dient overeenkomstig de uitgevoerde activiteiten en de bereide producten te worden gespecificeerd.

Dienovereenkomstig dienen voor elke schone ruimte of reeks schone ruimten (clean room) "in gebruik zijnde" omstandigheden (de installatie is in gebruik in de gedefinieerde operationele modus met het gespecificeerde aantal werkzame medewerkers) en "niet in gebruik zijnde" omstandigheden (volledige installatie met productieapparatuur maar zonder medewerkers, d.w.z. onbemand) te worden gespecificeerd. Geschikte luchtfiltering (HEPA-eindfilters voor klassen A, B en C) en een toereikend aantal luchtvervangingen (zie sectie 6) dienen te worden gedefinieerd om aan de gespecificeerde omstandigheden te voldoen. Om te voldoen aan de "in gebruik zijnde" omstandigheden, dienen deze ruimten te worden ontworpen om na een korte "schoonmaakperiode" van 15-20 minuten (richtwaarde) na afronding van de werkzaamheden aan de "niet in gebruik zijnde" omstandigheden te voldoen.

14. Steriele bereidingen dienen te worden uitgevoerd in speciale schone ruimten (clean room) die beschikken over luchtsluizen die de toegang voor personeelsleden, materiaal en apparatuur mogelijk maken. Kleedkamers moeten worden ontworpen als luchtsluizen.

15. De plaats en het gebruik van spoelbakken moeten zorgvuldig worden overwogen, aangezien zij mogelijk microbiologische contaminatie kunnen veroorzaken. Er dienen geen spoelbakken of handwasgelegenheden beschikbaar te zijn in de bereidingsruimten of in de laatste fase van de kleedkamers. Indien ze in aangrenzende ruimten aanwezig zijn, moeten zij regelmatig gecontroleerd en gedesinfecteerd worden.

16. Standaardwerkwijzen (SOP's= Standard Operating Procedures) moeten worden opgesteld en ingevoerd voor alle apparatuur die wordt gebruikt voor verwerking.

17. Indien van toepassing dient apparatuur regelmatig te worden gekalibreerd en de nauwkeurigheid van volumemeters te worden gecontroleerd.

Bijzondere vereisten voor de bereiding van terminaal gesteriliseerde producten:

18. Bereiding van componenten en de meeste producten moet plaatsvinden in ten minste een klasse D-omgeving om het risico op microbiële en deeltjescontaminatie te beperken. Indien er een ongebruikelijk microbiologisch risico aan het product verbonden is, bijvoorbeeld omdat het product microbiële groei actief ondersteunt, of omdat het vóór sterilisatie gedurende een lange periode wordt bewaard, of omdat het wordt verwerkt in niet-afgesloten vaten, moet bereiding plaatsvinden in een klasse C-omgeving.

Het vullen van producten voor terminale sterilisatie moet plaatsvinden in ten minste een klasse C-omgeving.

Indien een product wordt blootgesteld aan een ongebruikelijk risico op contaminatie uit de omgeving, bijvoorbeeld omdat het vullen traag verloopt of omdat de recipiënten een brede hals hebben, of omdat ze noodzakelijkerwijs langer dan enkele seconden worden blootgesteld voordat ze worden verzegeld, moet het vullen plaatsvinden in een klasse A-zone met ten minste een klasse C-achtergrond. Het bereidings- en vulproces voor zalven, crèmes, suspensies en emulsies moet over het algemeen plaatsvinden in een klasse C-omgeving voordat eindsterilisatie plaatsvindt.

In tabel 2.1 worden voorbeelden gegeven van handelingen voor terminaal gesteriliseerde producten die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd.

Tabel 2.1

Klasse	Voorbeelden van werkzaamheden voor terminaal gesteriliseerde producten
A	Vullen van producten bij ongebruikelijke blootstelling aan een risico
C	Bereiding van oplossingen bij ongebruikelijke blootstelling aan een risico. Vullen van producten
D	Bereiding van oplossingen en componenten voor latere vulling

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

19. Componenten moeten na het wassen worden bewerkt in ten minste een klasse D-omgeving. Het bewerken van steriele grondstoffen en componenten moet plaatsvinden in een klasse A-omgeving, tenzij die later in het proces worden onderworpen aan sterilisatie of filtratie door een filter dat micro-organismen tegenhoudt.

Bereiding van oplossingen die gedurende het proces steriel gefilterd dienen te worden, moet plaatsvinden in een klasse C-omgeving; indien deze niet worden gefilterd, moet de bereiding van materialen en producten plaatsvinden in een klasse A-omgeving.

Het bewerken en vullen van aseptisch bereide producten (open en gesloten procedures) moet plaatsvinden in een klasse A-omgeving, in een laminaire luchtstroomkast (LAF) of in een farmaceutische isolator onder positieve druk. De ruimte moet een positieve druk (ideaal 10 – 15 Pascal) en luchtstroom hebben ten opzichte van de aangrenzende ruimten van een lagere klasse om het product te beschermen tegen contaminatie.

In tabel 2.2 worden voorbeelden gegeven van handelingen voor aseptische bereidingen die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd.

Tabel 2.2

Klasse	Voorbeelden van handelingen voor aseptische bereidingen
A	Aseptische bereiding en vulling
C	Bereiding van oplossingen die gefilterd moeten worden
D	Bewerking van componenten na het wassen

20. Bereiding onder negatieve druk, waardoor de operator en de omgeving worden beschermd tegen contaminatie, moet enkel worden toegepast voor de bereiding van gevaarlijke farmaca (bijv. cytotoxische medicijnen, radiofarmaca en radioactief gemerkte bloedproducten), samen met passende voorzorgsmaatregelen tegen contaminatie van het geneesmiddel (bijv. een juiste luchtkwaliteit van de achtergrondruimte, luchtsluissystemen onder positieve druk).

Laminaire luchtstroomkasten zijn niet geschikt voor de bereiding van gevaarlijke geneesmiddelen. In plaats daarvan moeten bioveiligheidskasten worden gebruikt, met een verticale, neerwaartse luchtstroming die verticaal vanuit de kast en niet richting de operator wordt uitgestoten.

21. Aangezien er geen sprake is van terminale sterilisatie van aseptische producten, is de microbiologische omgeving waarin ze worden bereid van cruciaal belang. De omgeving moet daarom worden beheerst en mag enkel voor bevoegde personen toegankelijk zijn. Tenzij er een goede reden voorhanden is, moet de achtergrondomgeving voor laminaire luchtstroomkasten en bioveiligheidskasten voldoen aan klasse B-vereisten, waarbij klasse D is vereist voor farmaceutische isolators.

Eventuele rechtvaardigingen voor achtergrondomgevingen van een lagere klasse moeten op een gedocumenteerde risicobeoordeling zijn gebaseerd, welke met grote zorg moet worden uitgevoerd. Mogelijke factoren die bij een dergelijke risicobeoordeling in ogenschouw kunnen worden genomen, omvatten:

- tijd tussen bereiding en gebruik;
- gebruik van een gesloten systeem (zie verklarende woordenlijst);
- aard en samenstelling van het product.

In tabel 2.3 wordt een overzicht gegeven van de aanbevolen minimale klassen.

Tabel 2.3

	Werkomgeving	Achtergrondomgeving
Laminaire luchtstroomkast/bio-veiligheidskast	Klasse A	Klasse B
isolators	Klasse A	Klasse D

22. Om het risico op kruiscontaminatie tot een minimum te beperken, moeten er hiervoor bestemde faciliteiten zijn. Er dienen ruimten te worden voorzien voor gevaarlijke producten, waaronder cytostatica, penicillines, biologische producten, radiofarmaca en bloedproducten. In uitzonderlijke gevallen kan het principe van *campaign working* aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat er specifieke voorzorgsmaatregelen zijn getroffen en de noodzakelijke risicobeoordelingen zijn uitgevoerd.

Kleding

23. De kleding en de kwaliteit ervan moeten geschikt zijn voor het proces en de klasse van de werkruimte. Het dient op een wijze te worden gedragen die het product beschermt tegen contaminatie.

Speciale kleding moet worden gedragen in ruimten die worden gebruikt om bloedproducten, radiofarmaca en levende virussen te bewerken.

Hieronder volgt de omschrijving van kleding die vereist is voor iedere klasse:

- Klasse D: Haar, armen en eventueel baard en snor moeten worden bedekt. Een algeheel beschermend pak en geschikte schoenen of overschoenen moeten worden gedragen. Passende maatregelen moeten worden getroffen om contaminatie te voorkomen die van buiten de schone ruimte (clean room) afkomstig is.

- Klasse C: Haar, armen en eventueel baard en snor moeten worden bedekt. Er moet een broekpak uit één of twee delen, afgebonden om de polsen en met een hoge kraag, en geschikte schoenen of overschoenen worden gedragen. Deze mogen praktisch geen vezels of fijnstof verspreiden.

- Klasse A/B: Hoofddeksels moeten het haar en eventueel ook baard en snor volledig afschermen; ze moeten in de kraag van het pak geschoven worden; een gezichtsmasker moet worden gedragen om het verspreiden van druppeltjes te voorkomen.
  Er moeten geschikte, gesteriliseerde, poedervrije, rubberen of plastic handschoenen en gesteriliseerd of ontsmet schoeisel worden gedragen. De onderkant van broekspijpen moet in het schoeisel worden geschoven en de mouwen van kleding in de handschoenen. De beschermende kleding mag praktisch geen vezels of fijnstof

verspreiden, en moet deeltjes vasthouden die door het lichaam worden verspreid.

24. Buitenkleding mag niet worden binnengebracht in kleedkamers die leiden naar ruimten van klasse B en klasse C. Elke medewerker in een klasse A/B-ruimte moet bij elke werksessie worden voorzien van schone, steriele (gesteriliseerd of op passende wijze gedesinfecteerd) beschermende kleding. Handschoenen moeten gedurende de handelingen regelmatig worden ontsmet. Maskers en handschoenen moeten ten minste bij iedere werksessie worden vervangen.

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

25. Het is belangrijk om visueel te controleren dat kleding in goede staat is en dat de naden zijn afgesloten. Periodieke controle voor deeltjes en biologische belasting (bioburden) (petrischalen) moet worden overwogen (zie sectie 6). De rechtvaardiging voor de frequentie van deze periodieke tests moet worden gedocumenteerd.

De frequentie van het wassen van kleding moet geschikt zijn voor de ondernomen activiteit en het gebruik van biocide producten of gammabestraling moeten worden gebruikt voor ruimten van respectievelijk klasse C en B.

Reiniging

26. Schone ruimten (clean room) moeten regelmatig worden gereinigd volgens een gedocumenteerde en goedgekeurde procedure. Alle personeelsleden die reinigingstaken uitvoeren, moeten een gedocumenteerde opleiding hebben gekregen, met inbegrip van de relevante onderdelen van GMP, en moeten als bekwaam zijn beoordeeld voordat zij alleen mogen werken.

27. Speciale apparatuur moet worden gebruikt en opgeslagen om microbiologische contaminatie tot een minimum te beperken. Dweilkoppen moeten na elke reiniging worden weggegooid of opnieuw worden gesteriliseerd.

28. Reinigings- en ontsmettingsmiddelen moeten vrij zijn van levensvatbare micro-organismen, en die welke in ruimten van klasse A en B worden gebruikt, moeten steriel en sporenvrij zijn.

29. De effectiviteit van de reiniging moet routinematig worden aangetoond, door middel van het nemen van microbiologische oppervlaktemonsters, bijv. petrischalen of swab-sticks.

30. Het periodieke gebruik van sporendodende reinigingsmiddelen moet worden overwogen om contaminatie van sporenvormende micro-organismen te beperken.

31. Virusdodende reinigingsmiddelen moeten worden gebruikt voor het ontsmetten van ruimten waarin handelingen worden verricht op bloedproducten of virussen.

32. Voor steriele alcoholsprays en andere materialen die schone ruimten (clean room) worden binnengebracht, moet een vervaldatum bij gebruik worden bepaald.

SECTIE 3
Documentatie

Algemene kwesties

33. De algemene GMP-richtsnoeren betreffende documentatie moeten van toepassing zijn op alle kwaliteitssystemen die verband houden met steriele bereiding.

Bereidingsinstructies en bereidingsverslagen

34. Individuele bereidingsinstructies en bereidingsverslagen die zijn overgenomen uit een naar behoren goedgekeurd basisformaat, moeten worden gehanteerd en voorafgaand aan het gebruik ervan zijn goedgekeurd. Ze moeten voldoende gedetailleerd zijn om grondstoffen en componenten te kunnen traceren om een controlespoor voor het product tot stand te brengen.

35. Afgesloten bereidingsdossiers moeten gedurende lang genoeg worden bijgehouden om aan de wettelijke eisen te voldoen. In elk geval moeten zij ten minste gedurende één jaar na de vervaldatum van het betreffende eindproduct worden bijgehouden. Procedures en bereidingsinstructies (waaronder voorschriften) moeten na het gebruik ervan minstens vijf jaar worden bewaard.

36. Bereidingsinstructies en -verslagen zullen verschillen voor iedere unit en moeten worden ontworpen op een manier die de mogelijkheid van transcriptiefouten minimaliseert. Verwerkingsinstructies en -verslagen kunnen in één document worden gecombineerd ("werkbladen"). Bewerkingsdocumentatie moet voldoen aan de vereisten zoals vermeld in hoofdstuk 4.4 van het hoofddeel van deze gids.

SECTIE 4
Steriele bereiding

37. Alle handelingsstappen in het steriele proces moeten worden gecontroleerd door alomvattende standaardwerkwijzen (SOP = Standard Operating Procedure) om te verzekeren dat de uitkomst van het proces een steriel product is van de gewenste kwaliteit.

38. Alle sterilisatieprocessen moeten worden gevalideerd. De doeltreffendheid van nieuwe procedures moet worden gevalideerd en de validatie moet op vaste tijdstippen worden gecontroleerd op basis van de prestatiegeschiedenis of wanneer er een significante verandering wordt aangebracht in het proces of aan de apparatuur.

39. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar gevallen waarin de gekozen methode van sterilisatie niet beschreven is in de huidige uitgave van de farmacopee, of wanneer deze wordt gebruikt voor een product dat geen eenvoudige waterige of olieachtige oplossing is.

40. De bereiding van verschillende producten met verschillende formuleringen, in hetzelfde werkstation op hetzelfde moment, moet worden vermeden. Alvorens de volgende activiteit aan te vangen, moet een lijnvrijgave worden uitgevoerd, d.w.z. alle materialen moeten worden verwijderd uit de ruimte om kruiscontaminatie en verwisseling te voorkomen. Indien een reeks van gelijksoortige producten gedurende dezelfde werksessie voor een groep patiënten (bijv. verschillende concentraties van een cytotoxische bereiding) wordt bereid, moet bijzonder aandachtig gewerkt worden om fouten te voorkomen.

41. In het geval er zich meer dan één werkstation in een ruimte bevindt, moet er een gedocumenteerde risicobeoordeling worden uitgevoerd voordat verschillende producten tegelijkertijd worden gehanteerd.

Bereiding van terminaal gesteriliseerde producten

42. Voorzorgsmaatregelen om contaminatie tot een minimum te beperken, moeten gedurende alle bewerkingsfasen worden genomen.

43. Microbiologische contaminatie van grondstoffen moet minimaal zijn.

44. Materialen die mogelijk vezels kunnen loslaten, moeten in schone ruimten tot een minimum worden beperkt.

45. Waar passend moeten maatregelen worden getroffen om deeltjescontaminatie van het eindproduct tot een minimum te beperken.

46. Componenten, recipiënten en apparatuur moeten na het laatste reinigingsproces op een zodanige manier worden gehanteerd dat zij niet opnieuw gecontamineerd raken.

Stoomsterilisatie

47. Sterilisatieverslagen moeten voor elke sterilisatiecyclus beschikbaar zijn. Ze moeten worden goedgekeurd als onderdeel van de vrijgaveprocedure.

48. Voor effectieve sterilisatie moet het geheel aan materialen aan de vereiste behandeling worden onderworpen en het proces moet zodanig worden ontworpen dat dit wordt bereikt. De geldigheid van het proces moet aanvankelijk en vervolgens op regelmatige basis worden gecontroleerd, overeenkomstig het risico, en wanneer significante wijzigingen zijn aangebracht aan de apparatuur of in het proces.

49. Gevalideerde ladingspatronen moeten worden vastgesteld. Het wordt aanbevolen om foto's of gedetailleerde tekeningen in procedures te gebruiken om te verzekeren dat ladingen op consistente wijzen worden verpakt.

50. De temperatuur en de druk moeten gedurende iedere sterilisatiecyclus worden vastgelegd en periodiek worden geverifieerd door middel van stoomtabellen. De onafhankelijke temperatuur- en drukmeters op een autoclaaf moet op de helft van de cyclus worden gecontroleerd en vastgelegd en ter vergelijking met de waarden in de grafiek worden vergeleken.

51. Luchtverwijderingstests en lekkagetests op de kamer moeten ook regelmatig worden uitgevoerd met poreuze beladingscycli.

52. Schone stoom moet worden gebruikt indien wordt verwacht dat er sprake kan zijn van contact met kritieke oppervlakken. Stoomkwaliteitstesten moeten periodiek worden uitgevoerd, met inbegrip van oververhitting, de waarde van stoomdroogte en tests voor niet-condenseerbare gassen.

53. Thermische indicatoren moeten worden gebruikt om aan te geven of een lading is gesteriliseerd (om verwisseling met niet-steriele producten te voorkomen).

Aseptische bewerking

54. De belangrijkste elementen van het aseptische proces omvatten:

a) Handhaving van de integriteit van de aseptische bewerkingsruimte, en verzorging van het werkstation en de omgeving ervan;

b) Hantering en bereiding van grondstoffen, in het bijzonder ontsmettingsprocessen;

c) Binnenkomst van materialen in de bewerkingsruimte;

d) Standaard aseptische bewerkingstechnieken, met inbegrip van niet-aanraking van kritische oppervlakken, het correct positioneren van materialen in de laminaire luchtstroom en het gebruik van specifieke apparatuur en de regelmatige ontsmetting van handschoenen;

e) Scheiding en stroom van materialen om te garanderen dat er geen onopzettelijke kruiscontaminatie of verwisseling van voorschriften of producten plaatsvindt;

f) Verwijdering van product en afvalmateriaal uit de bewerkingsruimte;

g) Alle aseptische bewerkingen moeten worden uitgevoerd door bekwame medewerkers, die door de verantwoordelijke persoon zijn geautoriseerd om hun werk uit te voeren;

h) Het aantal mensen dat aanwezig is in de ruimte moet tot een minimum worden beperkt (wanneer er "media fill" worden gedaan, moet echter een zo groot mogelijk aantal mensen aanwezig zijn om zo een worstcase-uitdaging te creëren);

i) Enkel steriele materialen mogen ruimten van klasse A of B worden binnengebracht, bijv. sedimentatieplaten, swab-sticks en reinigingsmiddelen. Productoplossingen die niet steriel zijn, moeten worden gefilterd door een steriel filter met een nominale

poriegrootte van 0,22 micron (of minder) alvorens een ruimte van klasse A of B te worden binnengebracht. Indien dit niet mogelijk is, dienen passende maatregelen voor decontaminatie te worden getroffen.

55. De procesvalidatie van aseptische procedures moet worden uitgevoerd met een cultuurvloeistof of een soortgelijke voedingsbodem om de aseptische procedure na te bootsen (media fill) en moet aanvankelijk en vervolgens regelmatig worden uitgevoerd, overeenkomstig het risico, en wanneer significante wijzigingen zijn aangebracht aan de apparatuur of in het proces. De processimulatietest moet zo nauwkeurig mogelijk routinematige, aseptische procedures nabootsen (d.w.z. handelingen die doorgaans worden uitgevoerd) en alle kritieke productiestappen omvatten. De voedingsbodem moet worden gekozen op basis van de doseringsvorm van het product en de selectiviteit, helderheid, concentratie en geschiktheid voor sterilisatie van de voedingsbodem.

56. Flacons voor processimulatie (media fill) moeten bij een geschikte temperatuur worden geïncubeerd, waarbij ervoor moet worden gezorgd dat de recipiënten regelmatig omgekeerd worden om contact met alle oppervlakken te garanderen. Verdere richtsnoeren worden gegeven in PIC/S-document PI 007. Eventuele contaminatie moet volledig worden onderzocht, zelfs wanneer de integriteit van het recipiënt verdacht is.

57. Eventuele interventies die gedurende het bereidingsproces plaatsvinden, moeten in de partijdocumentatie worden vastgelegd. Er moet worden voorzien in een interventiebeleid met goedgekeurde interventies die gedurende media fills worden nagebootst.

58. De vervaldatum bij gebruik van bulkoplossingen die worden gebruikt als bestanddeel (bijv. een zak met parenterale infusie of een flacon met een cytotoxisch middel), moet worden verantwoord. Recipiënten met niet-geconserveerde producten die als grondstof worden gebruikt, mogen 24 uur na eerste opening niet meer worden gebruikt. Ze moeten te allen tijde worden beschermd tegen contaminatie of verslechtering.

59. Steriele wegwerpcomponenten zoals filters, naalden, buizen enz. mogen niet meer dan één werksessie worden gebruikt en moeten aan het einde van iedere dag of sessie worden verwijderd.

60. Indien meerdere recipiënten worden gevuld, moeten filterintegriteitstests worden uitgevoerd op iedere partij en voorzichtigheid worden betracht om ervoor te zorgen dat de capaciteit van het filter niet wordt overschreden door producten met een hoge biologische belasting of door het filteren van buitensporige hoeveelheden. Het filter moet compatibel zijn met het product.

61. Materialen worden eerder middels ontsmetting of zuivering naar een klasse A-werkstation overgebracht dan middels sterilisatie, en daarom is het voor dit proces van belang te beschikken over een schriftelijke, gevalideerde standaardwerkwijze (SOP). Het is van essentieel belang om deze werkwijze te valideren door middel van praktijkonderzoeken die de effectieve verwijdering van levensvatbare organismen van alle oppervlakken aantonen. Om oppervlakken te zuiveren, wordt sproeien en afvegen effectiever geacht dan sproeien alleen.

62. De aanschaf van gammabestraalde of steriele bulkcomponenten in twee- of drievoudig ingepakte vorm wordt eerder aangeraden dan het inspuiten van tal van afzonderlijke componenten in een klasse A-zone (bijv. verpakkingen met injectiespuiten).

63. Met de reinigingsprocedure moeten productresiduen ook op effectieve wijze worden verwijderd van de oppervlakken van het werkstation.

SECTIE 5

Kwaliteitscontrole

64. Alle grondstoffen, componenten en verpakkingsmaterialen moeten vóór gebruik visueel worden

gecontroleerd om te garanderen dat ze aan de vereiste specificatie voldoen.

65. Indien grondstoffen zelf geneesmiddelen met een vergunning zijn, is het doorgaans niet nodig deze vóór gebruik te testen. Voor sommige materialen, zoals radiofarmaca, moeten er echter mogelijk enige testen worden uitgevoerd.

66. Als een product wordt bereid voor één enkele patiënt, dan wordt aangenomen dat het eindproduct niet hoeft te worden getest behalve wanneer het radiofarmaca betreft waarvan de activiteit bij iedere dosis wordt gemeten.

67. De reikwijdte van fysische, chemische en microbiologische kwaliteitscontroletests, moet worden bepaald op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids) en moet voldoen aan de vereisten zoals gegeven in hoofdstuk 6 van het hoofddeel van deze gids.

68. Monsters voor fysische, chemische en microbiologische analyses kunnen worden verkregen van:

a) ongebruikte producten;
b) aanvullende monsters die hiertoe speciaal werden bereid;
c) een procesintern monster dat aan het einde van de bereidingsprocedure is genomen voordat de uiteindelijke verzegeling plaatsvindt en voordat het uit de kritische zone wordt verwijderd.

69. Microbiologische analyse is niet nodig op iedere partij. Als alternatief kan een regelmatig programma van microbiologische analyse van de over een bepaalde periode vervaardigde eenheden, of een regelmatig programma van processimulaties (media fills) (bv. procesvalidatie door middel van cultuurvloeistof) aanvaardbaar zijn.

70. Eventuele groei moet worden onderzocht en worden gedocumenteerd in een afwijkingsrapport.

71. Bemonstering van de definitieve recipiënt na afronding van de bereiding en voorafgaand aan de vrijgave kan een gevaar vormen voor de integriteit van het product en wordt daarom niet aanbevolen. Middels fusie afgesloten recipiënten, bijv. ampullen van glas of plastic, moeten echter worden onderworpen aan een volledige integriteitstest.

72. Het testlaboratorium moet volledig met de technische achtergrond en de vereisten van steriele bereiding vertrouwd zijn en over gevalideerde methoden voor de analyse van producten en monsters beschikken. De verantwoordelijke persoon moet ervoor zorgen dat het testlaboratorium over uitgebreide kennis in microbiologie beschikt en dat de kwaliteitsborgingssystemen regelmatig worden beoordeeld. Externe testfaciliteiten moeten regelmatig worden gecontroleerd.

73. Analysemethoden moeten de stabiliteit aangeven en op gepaste wijze worden gevalideerd.

SECTIE 6
Controle

74. In aanvulling op processimulaties (media fill) (zie hoofdstuk 4) wordt controle uitgevoerd om bewijs te verkrijgen dat het proces, de operatoren en de faciliteit op gecontroleerde wijze opereren. Controle bestaat uit kwalificatieactiviteiten (kwalificatie "niet in gebruik") en omgevingscontrole van in gebruik zijnde units (omgevingscontrole "in gebruik"). Het belangrijkste criterium voor farmaceutische toepassingen op basis waarvan steriele faciliteiten worden beoordeeld, moet het risico op microbiologische contaminatie van het product zijn. Vanwege de onnauwkeurigheid en de veranderlijkheid die horen bij microbiologische testmethoden, is het echter aanbevolen om microbiologische omgevingscontroles aan te vullen met meer praktische fysische controle.

75. De mate waarin controle wordt uitgevoerd, moet worden bepaald aan de hand en op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids). Deze sectie omvat aanbevelingen i.v.m. de controlefrequentie. Lokale procedures moeten altijd worden verantwoord en kunnen afwijken van deze aanbevelingen.

In aanvulling op de risicofactoren die in hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids worden genoemd, kunnen de volgende omstandigheden leiden tot een verhoogde controlefrequentie (d.w.z. vaker dan in deze sectie wordt aanbevolen):

- geconstateerde afwijkingen (bijv. controleresultaten die buiten de specificatie vallen);
- wijzigingen;
- interventies in de omgeving (bijv. bouwwerkzaamheden);
- verhoogde werkdruk (meer waar te nemen operationele activiteiten).

Mogelijke omstandigheden die een verlaagde frequentie van controle zouden kunnen rechtvaardigen (d.w.z. minder vaak dan in deze sectie wordt aanbevolen), omvatten:

- gebruik van gesloten systemen gedurende de bereiding;
- direct gebruik van bereide producten;
- terminale sterilisatie van producten;
- vermindering van de werkdruk (minder waar te nemen operationele activiteiten).

76. Een schriftelijk rapport van de testgegevens met vermelding van de betekenis van de resultaten en de aanbevolen maatregelen, moet onder de aandacht van alle relevante medewerkers worden gebracht, en alle gegevens moeten voor nadere raadpleging worden bewaard.

Kwalificatie "niet in gebruik"

77. Alle ruimten die met het steriele bereidingsproces in verband staan, moeten door de verantwoordelijke persoon worden beoordeeld op het in overeenstemming zijn met de betreffende klasse van de schone ruimte (clean room) in onbemande toestand:

a) bij ingebruikname;
b) na veranderingen of onderhoudsprocedures, naargelang het geval;
c) routinematig op een overeengekomen frequentie.

78. Classificatietests

Aanbevolen frequenties voor classificatietests (tabel 6.1)

Laminaire luchtstroomkasten/ Bioveiligheidskasten:	
Deeltjestellingen	Jaarlijks
Luchtverversingen per uur van de ruimte	Jaarlijks
Luchtsnelheden op werkstations	Jaarlijks
Integriteitscontroles van HEPA-filters	Jaarlijks
isolators:	
Functionele tests van isolatoralarm	Jaarlijks
Lekkagetest voor isolator	Jaarlijks
Integriteitscontroles van HEPA-filters	Jaarlijks

Omgevingscontrole "in gebruik"

79. Regelmatige controle van de omgeving, het proces en het eindproduct is een essentieel onderdeel van de kwaliteitsborging van alle steriel bereide producten. Normen en richtsnoeren zijn beschikbaar voor veel van de fysieke en microbiologische aspecten (zie PIC/S en EU GMP-

richtlijn voor industriële productie). De verantwoordelijke persoon en personeelsleden met een sleutelpositie moeten refereren naar en kennis hebben van deze documenten, met bijzondere nadruk op de secties die over steriele verwerking gaan.

80. Bijzonder belang moet worden gehecht aan het verkrijgen van betekenisvolle resultaten, het controleren van trends en het vaststellen van "in-house" normen en actiegrenswaarden. Informatie moet actief en met verstand van zaken beoordeeld worden en niet alleen maar ingevuld worden voor documentatiedoeleinden.

81. Elke unit moet een programma van periodieke keuring hebben (bijv. per sessie, dagelijks, wekelijks, maandelijks, per kwartaal en jaarlijks), waarbij alle resultaten worden gedocumenteerd en bijgehouden voor inspectie. Aanbevolen frequenties van fysieke en microbiologische controle worden ter begeleiding getoond in tabellen 6.2 en 6.3. De optimale frequentie van keuring zal afhangen van de individuele unit en de ondernomen activiteiten. Het controleprogramma moet bevestigen dat de omgeving aan de passende norm voldoet. Het dient niet ter vervanging van de continue waakzaamheid van operatoren bij het waarborgen van de correcte werking van alle apparatuur.

82. Materiële controle

Aanbevolen frequenties van materiële controle (tabel 6.2)

Laminaire luchtstroomkasten/ Bioveiligheidskasten:	
Drukverschillen tussen ruimten	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Drukverschillen tussen HEPA-filters (werkstation)	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Deeltjestellingen	Driemaandelijks in operationele toestand
isolators:	
Drukverschillen tussen HEPA-filters	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Integriteit van de handschoenen van isolators	Visuele controles, elke sessie
Druktest voor isolator (met handschoenen eraan vast)	Wekelijks

83. Microbiologische controle

Aanbevolen frequenties van microbiologische controle (tabel 6.3)

	Directe werkomgeving (klasse A-zone)	Achtergrondomgeving
Sedimentatieplaten	Iedere werksessie	Wekelijks
"glove finger dabs"	Aan het einde van iedere werksessie	Aan het einde van iedere werksessie
Oppervlaktemonsters (swab-sticks of petrischalen)	Wekelijks	Maandelijks
Actieve luchtmonsternames	Per kwartaal	Per kwartaal

Er moet in gedachten worden gehouden dat indien het eindproduct niet wordt getest, microbiologische controle een extreem vitale rol speelt in het bevestigen dat contaminatie van

het product onwaarschijnlijk is. Veel producten worden gebruikt voordat enige microbiologische resultaten die met de bereiding verband houden, bekend zijn. De eerste indicatie dat contaminatie heeft plaatsgevonden in een werkstation, zou een patiënt kunnen zijn die koorts of een bloedvergiftiging heeft. Frequente controle en tijdige melding van resultaten aan de eindverantwoordelijke moeten helpen deze mogelijkheid te verkleinen.

Testgrenswaarden voor controle

84. Microbiologische testresultaten vereisen zeer zorgvuldige analyse om onderliggende trends te verklaren. De relatieve onnauwkeurigheid van de gebruikte methoden en de lage niveaus van contaminatie die zijn waargenomen, lenen zich niet voor eenvoudige interpretatie. Waarschuwings- en alarmniveaus die ruim binnen de in tabellen 6.4 en 6.5 gegeven grenswaarden van de richtsnoer vallen, moeten worden vastgesteld, welke zijn gebaseerd op de vereisten zoals gegeven in bijlage 1 van de PIC/S-gids en de EU GMP-richtsnoer voor industriële fabricage en in EN/ISO14644. Het overschrijden van waarschuwingsniveaus in geïsoleerde gevallen kan mogelijk niet meer vereisen dan een onderzoek van de controlesystemen. De frequentie waarmee de limiet wordt overschreden, moet echter worden onderzocht en laag zijn. Als de frequentie hoog is of een opwaartse trend laat zien, dan moeten corrigerende maatregelen worden getroffen.

85. Materiële controle

Limieten voor materiële controle van beheerste ruimten en apparaten (tabel 6.4)

Klasse	Maximaal toegestane, in de lucht zwevende deeltjes/m^3 gelijk aan of hoger dan				Luchtverver-singen (aantal per uur)	Lucht-stroom-snelheid (m/s +- 20%)	Drukverschil met aangrenzende ruimte van lage klasse (Pa)
	niet in gebruik		in gebruik				
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm			
A	3 520	20	3 520	20	N.v.t.	0,45 HLF 0,30 VLF	n.v.t. laminaire luchtstroom-kast > 15 Handschoen-kast
B	3 520	29	352 000	2 900	>20	N.v.t.	>10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	>20	N.v.t.	>10
D	3 520 000	29 000	Niet gedefinieerd	Niet gedefinieerd	>10	N.v.t.	>10

Opmerkingen:
n.v.t. = niet van toepassing
LAF = laminaire luchtstroomkast
HLF = horizontale laminaire stroom; VLF = verticale laminaire stroom

Voor classificatiedoeleinden in klasse A-zones dient een minimum monstervolume van 1 m^3 worden genomen per bemonsteringspunt. Dit zal ervoor zorgen dat het classificatieproces niet nadelig wordt beïnvloed door foutieve tellingen die verband houden met elektronische ruis, strooilicht, enz. Voor klasse A is de classificatie voor in de lucht zwevende deeltjes, ISO 4.8, voorgeschreven door de grenswaarde voor deeltjes ≥ 5.0 µm. Voor klasse B is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes, ISO 5, voor beide in acht genomen deeltjesgroottes. Voor klasse C is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes respectievelijk ISO 7 en ISO 8. Voor klasse D is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes ISO 8. Voor classificatiedoeleinden definieert de EN/ISO 14644-1-methodologie zowel het minimumaantal bemonsteringspunten als de steekproefgrootte gebaseerd op de klassegrenswaarde van de grootste beschouwde deeltjesgrootte en de evaluatiemethode van de vergaarde gegevens.

Draagbare deeltjestellers met een monsterbuis met korte lengte moeten worden gebruikt voor classificatiedoeleinden vanwege het relatief grotere verlies van deeltjes ≥ 5,0 µm bij deeltjesbemonstering op afstand met monsterbuizen met lange lengtes. Isokinetische bemonsteringskoppen moeten worden gebruikt in systemen met een unidirectionele luchtstroom.

"In gebruik"-controle kan gedurende normale werkzaamheden, gesimuleerde werkzaamheden of gedurende processimulaties worden uitgevoerd, aangezien daarvoor een worstcasesimulatie nodig is. EN ISO 14644-2 verschaft informatie over het testen om de permanente naleving van de toegewezen hygiëneclassificaties aan te tonen.

86. Microbiologische controle

Aanbevolen grenswaarden voor microbiologische controle van schone, in gebruik zijnde ruimten (Tabel 6.5)

	Aanbevolen grenswaarden voor microbiële contaminatie (a)			
Klasse	Luchtmon-ster (kve/m^3)	Sedimentatie-platen, diam. 90	Contactplaten, diam. 55 mm	Handschoen-afdruk, 5 vingers

		mm (kve/4 uur) b)	(kve/plaat)	(kve/handschoen)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Opmerkingen:
(a) Dit zijn gemiddelde waarden
(b) Individuele sedimentatieplaten kunnen minder dan 4 uur worden blootgesteld in welk geval de limieten op passende wijze moeten worden verlaagd.

BIJLAGE 2
RICHTSNOEREN AANGAANDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE BEREIDING VAN NIET-STERIELE VLOEISTOFFEN, CRÈMES EN ZALVEN

Inleiding

1. Deze bijlage is een aanvulling op het hoofddeel van deze gids en specificeert de algemene regels die daarin worden beschreven voor de bereiding van niet-steriele vloeistoffen, crèmes en zalven. In het geval er alleen afzonderlijke recipiënten worden gemaakt voor onmiddellijk gebruik, dan kan er ruimte zijn om sommige van de onderstaande vereisten te beperken.

Beginsel

2. Vloeistoffen, crèmes en zalven kunnen bijzonder vatbaar zijn voor microbiële en andersoortige contaminatie gedurende bereiding. Daarom moeten er bijzondere maatregelen worden genomen om contaminatie te voorkomen.

Gebouwen en apparatuur

3. Het gebruik van gesloten systemen voor bewerking en verplaatsing wordt aanbevolen om het product tegen contaminatie te beschermen. Productieruimten waarin het product of open schone recipiënten worden blootgesteld, moeten doorgaans op effectieve wijze worden geventileerd met gefilterde lucht.

4. Productieruimten zouden niet voor andere doeleinden mogen worden gebruikt.

5. Maatregelen moeten worden getroffen om het risico op contaminatie te beperken, en kunnen bestaan uit:
    a) Het gebruik van speciale kleding en kleding die het haar bedekt;
    b) Wanneer open procedures worden gebruikt, wordt aanbevolen dat er lokale luchtfiltering is en dat handschoenen worden gedragen;
    c) Direct reinigen van gebruikte apparatuur;
    d) Spoelen van apparatuur die in contact komt met het product, met een passende klasse water na het wassen (gezuiverd water of gebotteld water voor injectie of irrigatie kan geschikt zijn indien gebruikt binnen 24 uur na opening);
    e) Ervoor zorgen dat residuen van reinigings- en desinfectiemiddelen worden verwijderd (bijv. hypochlorieten);
    f) Controleren of apparatuur schoon en droog is voordat ze opgeborgen wordt;
    g) Zorgvuldige opslag van gereinigde apparatuur;
    h) Alle materialen die de productieruimte binnenkomen, moeten schoon zijn;
    i) Met alcohol desinfecteren van kritieke oppervlakken vóór gebruik;
    j) Controleren van recipiënten en deksels om te verzekeren dat deze schoon en droog zijn vóór gebruik;
    k) Recipiënten van eindproducten mogen niet worden hergebruikt;
    l) Dweilen en doeken mogen geen vezels verspreiden, ze moeten iedere dag worden gedesinfecteerd als ze worden hergebruikt en mogen niet worden gebruikt om andere ruimten te reinigen;
    m) Als er in de productieruimte meer dan één activiteit tegelijk plaatsvindt, moeten de activiteiten voldoende van elkaar zijn gescheiden om kruiscontaminatie en verwisseling te voorkomen. Een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd;
    n) Het gebruik van speciale apparatuur wordt aanbevolen voor krachtige substanties, penicillines, cefalosporinen, sensibilisatoren, cytotoxische stoffen, ectoparasiticiden en andere substanties die zeer gevaarlijk zijn of moeilijk te reinigen zijn. Deze materialen moeten worden geïdentificeerd, en een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd.

6. Reservoirs, recipiënten, leidingwerk en pompen moeten zo worden ontworpen en geïnstalleerd dat zij gemakkelijk kunnen worden gereinigd en indien nodig gedesinfecteerd. Het ontwerp van apparatuur moet vooral een minimum van dode leidingen bevatten of van plekken waar residuen kunnen opstapelen en microbiologische verspreiding kan bevorderen.

7. Het gebruik van glazen apparatuur moet waar mogelijk worden vermeden. Roestvrijstaal van hoge kwaliteit is vaak het materiaal bij uitstek voor delen die in contact komen met het product. Waar glazen apparatuur wordt gebruikt, moet deze voor en na gebruik worden gecontroleerd op schade.

Productie

8. De chemische en microbiologische kwaliteit van het water dat tijdens de productie wordt gebruikt, moet worden gespecificeerd en gecontroleerd.

   Het moet worden gespecificeerd in overeenstemming met de "richtsnoeren over de kwaliteit van water voor farmaceutisch gebruik", uitgevaardigd door het Europees Geneesmiddelenbureau, en moet voldoen aan de vereisten van de farmacopee.

   Wanneer naar behoren gecertificeerd steriel gebotteld water voor injectie of irrigatie wordt gebruikt, is het niet nodig om microbiologische of chemische tests uit te voeren. Voor routinecontrole van watersystemen moeten algemene tests, zoals de biologische belasting (telling van het totale aantal levensvatbare aëroben), de geleidbaarheid, het totale aantal organische koolstof (TOC) of vergelijkbare aflezingen, regelmatig worden vastgelegd (doorgaans wekelijks). Specifieke chemische analyse moet van tijd tot tijd worden uitgevoerd (doorgaans driemaandelijks). Er moet aandacht zijn voor het onderhoud van watersystemen om het risico op microbiële verspreiding te vermijden. Na chemische desinfectie van een watersysteem dient een gevalideerde doorspoelprocedure te worden gevolgd om ervoor te zorgen dat het desinfectiemiddel op effectieve wijze is verwijderd.

9. Materialen die een grote kans hebben vezels of andere verontreinigende stoffen te verspreiden, zoals karton of blootgesteld onbehandeld hout, mogen zich nooit in ruimten bevinden waarin producten of schone recipiënten worden blootgesteld.

10. Er moet op worden toegezien dat de homogeniteit van mengsels, suspensies, enz. gedurende het vullen wordt gehandhaafd. Meng- en vulprocessen kunnen validatie behoeven, en mengtijden en snelheden moeten worden geregistreerd. Aan het begin van het vulproces is er na stopzettingen en aan het einde van het proces bijzondere voorzichtigheid geboden om ervoor te zorgen dat de homogeniteit is gehandhaafd.

11. Indien het eindproduct niet direct wordt verpakt, moeten de maximale opslagduur en de opslagomstandigheden worden gespecificeerd en gerespecteerd. Het wordt aanbevolen het product zo snel mogelijk te verpakken (dezelfde dag).

12. De mate waarin fysische, chemische en microbiologische kwaliteitscontroletests worden uitgevoerd, moet op basis van een risicobeoordeling worden gedefinieerd (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids). Indien mogelijk moeten monsters van het eindproduct visueel worden onderzocht vóór vrijgave.

13. Voor het ongeopende product moeten vervaldata (uiterste gebruiksdata) worden vastgesteld en gerechtvaardigd. Als de recipiënt eenmaal is geopend, kan het noodzakelijk zijn om een vervaldatum bij gebruik aan te bevelen.

BIJLAGE 3
GOEDE PRAKTIJKEN VOOR DE BEREIDING VAN RADIOFARMACA IN VERZORGINGSINSTELLINGEN

Inleiding

1. In verzorgingsinstellingen worden verschillende soorten radiofarmaca bereid, waaronder:

   - Steriele producten met een vergunning voor het in de handel brengen die aseptisch worden bereid in de verzorgingsinstelling. Deze worden doorgaans gebruikt voor routinematige diagnosedoeleinden in nucleaire geneeskunde en omvatten: technetium-99m radioactief gemerkte liganden verkregen bij de combinatie van de kitcomponent met [^{99m}Tc]pertechnetaat van een radionuclide generator.

   - Radionuclide precursoren met een vergunning voor het in de handel brengen, bijvoorbeeld Yttrium-90, die worden gebruikt als grondstof voor synthese.

   - Steriele producten zonder vergunning voor het in de handel brengen die worden gesynthetiseerd, radioactief gemerkt, gezuiverd en geformuleerd voor diagnostisch of therapeutisch gebruik.
     De radionucliden, in het bijzonder die met een korte levensduur, kunnen intern worden geproduceerd met een cyclotron, bijvoorbeeld: Fluor-18, Zuurstof-15 of Koolstof-11
     Anders kunnen ze ook geleverd worden als radiochemische stoffen, bijvoorbeeld Jodium-123, Jodium-124, Lutetium-177.

     Tevens kan het Germanium-68 / Gallium-68 radionuclide generatorsysteem intern Gallium-68 leveren als een PET-radionuclide.

     Aandacht dient eveneens uit te gaan naar de niet-radioactieve koude chemische precursor die in de meeste gevallen is afgeleid van een chemische stof van externe leveranciers. Aangezien deze chemische precursor allereerst het farmacokinetische gedrag van de radioactief gemerkte, actieve substantie bepaalt, dient bijzondere aandacht uit te gaan naar de identiteit en zuiverheid ervan. Onzuiverheden kunnen ook de radionucliden verhullen in plaats van de chemische precursoren.

   - Orale producten met of zonder vergunning voor het in de handel brengen die worden bereid als capsules of oplossingen die de patiënt inneemt voor diagnostisch of therapeutisch gebruik (bijv. Jodium-131 voor schildklierbehandeling).

   - Inhalatieproducten met of zonder vergunning voor het in de handel brengen, zoals gas, aërosolen of deeltjes, (bijvoorbeeld [^{81m}]Krypton, [^{99m}[Tc]-DTPA, [^{99m}[Tc]-Grafiet).

2. Radiofarmaca verschillen van andere farmaceutische producten vanwege de veiligheidskwesties die inherent zijn aan deze producten en ze moeten voldoen aan alle nationale vereisten voor radiologische bescherming en GMP. Een veeleisend technisch verschil en uitdaging is bovendien dat in de meeste gevallen diagnostische radiofarmaca in een korte tijdsspanne van een paar uur of zelfs minuten moeten worden bereid, gecontroleerd en gebruikt als gevolg van de fysische halveringstijd van radionucliden.

3. Sommige landen hebben mogelijk al een kader opgezet voor het verlenen van vergunningen voor de bereiding van radiofarmaca in verzorgingsinstellingen. Routinematige inspecties worden vaak op basis van nationale vereisten met regelmatige tussenpozen uitgevoerd.

Doel

4. Het doel van deze bijlage is:

   - Om de huidige richtsnoeren voor de bereiding van radiofarmaca aan te vullen en te wijzigen. Deze bijlage herhaalt geen richtsnoeren voor de bereiding van steriele producten die al zijn vervat in bijlage 1 van deze gids.

- Om eventuele richtsnoeren aan te vullen die reeds door nationale bevoegde autoriteiten zijn ontwikkeld.

Het doel is niet:

- Om gedetailleerde technische informatie te verschaffen over radiofarmaca die te vinden zijn in andere literatuurbronnen.
- Om richtsnoeren te vervangen die reeds door nationale competente autoriteiten zijn ontwikkeld.
- Om specificaties en procedures voor kwaliteitsbeheersingstesten voor radiofarmaca aan te passen die reeds in nationale farmacopees zijn gespecificeerd.
- Om gedetailleerde richtsnoeren te geven over radiologische veiligheid en bescherming.

Toepassingsgebied

5. Deze bijlage behandelt uitsluitend de bereiding van radiofarmaca in verzorgingsinstellingen.

Hieronder vallen niet:

- De fabricage van radiofarmaca met een vergunning voor het in de handel brengen.
- De fabricage van radiofarmaca voor onderzoek of voor klinische proeven, aangezien het mogelijk is dat sommige verzorgingsinstellingen en universiteiten gemeenschappelijke faciliteiten delen of specifieke nationale autorisaties kunnen hebben voor de bereiding van deze producten.

SECTIE 1
Personeel

6. Personeel, inclusief tijdelijk personeel, moet beschikken over gedetailleerde kennis van de risico's van het werken met ioniserende straling en kennis over radiologische bescherming. Personeel moet regelmatig worden gecontroleerd, en hun blootstelling aan ioniserende straling moet tot een minimum worden beperkt.

7. De bereiding en vrijgave van een product moeten worden uitgevoerd door voldoende gekwalificeerd en opgeleid personeel met gedetailleerde kennis van goede praktijken voor de bereiding, aseptische bewerking en radiochemie.

8. Door het lage aantal personeel dat in verzorgingsinstellingen werkt, moet er een duidelijke scheiding van verantwoordelijkheden zijn voor kwaliteitscontrole en productieactiviteiten. Het zou onacceptabel zijn dat één persoon beide taken uitvoert voor hetzelfde product. Er moet ook worden voorzien in specifieke vrijgaveprocedures voor het werken buiten normale arbeidstijden. Opmerking: Voor producten die, wanneer tests in het kader van kwaliteitscontrole niet zijn vereist, in overeenstemming met de instructies van de fabrikant worden bereid met kits die een vergunning hebben en met generatoren, kan één persoon het product maken maar moet de vrijgave aan de patiënt worden uitgevoerd door een onafhankelijk persoon.

9. Er moet voldoende personeel zijn om de productie-unit te bemannen zonder verlies van kwaliteit. Factoren zoals het aantal personeelsleden dat beschikbaar is en de beschikbare productietijd, moeten worden gebruikt om een capaciteitsplan op te stellen om ervoor te zorgen dat het kwaliteitssysteem niet onder druk staat.

10. Sommige units die aan universiteiten of aan grote klinieken zijn verbonden, kunnen doses bereiden voor toediening aan een patiënt alsook voor onderzoek. Het is belangrijk dat onderzoekspersoneel geen routinematige doses voor patiënten maken, tenzij zij specifiek getraind zijn op GMP waarvoor schriftelijke opleidingsverslagen beschikbaar zijn.

SECTIE 2
Gebouwen en apparatuur

11. Radiofarmaca moeten worden bereid in speciale faciliteiten.

12. Radiofarmaceutische bereidingen voor injectie moeten worden bereid in een omgeving die het product beschermt tegen microbiële contaminatie. Tegelijkertijd moet de omgeving ook worden beschermd tegen ioniserende straling.

13. Wanneer op dezelfde locatie zowel onderzoeks- als bereidingsactiviteiten worden uitgevoerd, moeten deze fysiek dan wel organisatorisch van elkaar gescheiden worden om te voorkomen dat onderzoekspersoneel GMP-taken beïnvloedt.

14. De geschikte apparatuur voor de detectie en controle van personeel op blootstelling aan straling moet voorhanden zijn.

15. Vanwege gezondheids- en veiligheidsvereisten om de snelle verwijdering van contaminatie van personeel te garanderen, moeten geschikte methoden zoals gootstenen en/of douches, afhankelijk van nationale veiligheidsvereisten, wellicht dichter bij de schone ruimten worden geplaatst dan voor normale aseptische werkzaamheden. Geschikte controles voor het ontwerp en onderhoud van de gootstenen en/of douches moeten worden overwogen. Andere methoden van decontaminatie volgens lokale vereisten mogen ook worden gebruikt.

16. De etikettering van bloedcellen moet plaatsvinden in een ruimte die is gescheiden van andere bereidingsactiviteiten. Het risico van het gebruik van gedeelde kleedkamers voor beide activiteiten moet worden beoordeeld en vastgelegd.

17. Waar mogelijk moeten producten worden bereid met gebruik van een gesloten methode van bereiding zoals het overbrengen van één verzegelde recipiënt naar een andere. Het aseptisch perforeren van de stop van de flacon moet zoveel mogelijk worden beperkt.

18. Werkzaamheden moeten worden uitgevoerd in laminaire luchtstroomkasten, hete cellen of afgesloten werkstations met radiologische bescherming. Indien open werkstations worden gebruikt, bijvoorbeeld veiligheidskasten, dan zullen deze een hogere omgevingsluchtclassificatie vereisen, afhankelijk van het feit of het product aseptisch bereid of terminaal gesteriliseerd wordt.

19. Visuele inspectie van handschoenen voor handschoenkasten en bedieningsmouwen voor hete cellen moet vóór gebruik worden uitgevoerd. Het testen, indien mogelijk, van hete cellen en handschoenkasten op lekkage moet met de volgens in bijlage 1 uiteengezette tussenpozen worden uitgevoerd.

20. Het wordt verwacht dat elke open methode van bereiding en bewerking van aseptische producten plaatsvindt in een klasse A-omgeving. Indien een gesloten bereidingsmethode wordt gebruikt voor het vullen van het eindproduct in één enkele recipiënt voor onmiddellijk gebruik, kan een klasse C-ruimte op basis van een risicobeoordeling geschikt zijn voor de vulwerkzaamheden.

21. Voor producten die terminaal kunnen worden gesteriliseerd, moet het vullen in een klasse C-omgeving plaatvinden. Voor de stappen met betrekking tot het voorvullen, bijv. radiochemische synthese, moet een klasse C-omgeving worden gebruikt of anderszins worden gerechtvaardigd door middel van een risicobeoordeling.

22. Materialen moeten, indien van toepassing, worden overgebracht naar het werkstation via

doorgeefluiken die onderling vergrendeld zijn.

23. Generatoren moeten in een geschikte ruimte of in een werkstation worden geplaatst dat naast het bereidingswerkstation ligt. De vereiste classificatie moet zijn gebaseerd op een risicobeoordeling om eventuele contaminatie tijdens elutie tot een minimum te beperken.

24. Wanneer een handschoenkast wordt gebruikt voor de bereiding van radiofarmaca, mag de lucht in de handschoenkast in het algemeen niet worden gehercirculeerd.

25. De vereiste klasse voor de **omgevende ruimte** zal afhangen van verscheidene factoren die moeten worden geëvalueerd in een gedocumenteerde risicobeoordeling en zal het soort omhullingssysteem van het werkstation en de productbereidingsmethode omvatten. In de hieronder weergegeven tabel worden minimaal verwachte normen voor een reeks activiteiten gegeven.

	Open werkstation	Gesloten (handschoenkast)
Bereidingsmethode		
Open aseptisch	B *Opmerking	D
Gesloten aseptisch	C	D
Open terminaal gesteriliseerd	D	D
Gesloten terminaal gesteriliseerd	D	D

Gesloten werkstations worden gedefinieerd als isolators en hete cellen die op lekkages kunnen worden getest. Open werkstations worden gedefinieerd als laminaire luchtstroomkasten die gedeeltelijk open zijn aan de voorkant.

Indien een aseptisch bereid radioactief geneesmiddel in een open flacon op enig moment tijdens de productie wordt gehanteerd buiten het werkstation, moet de ruimte voldoen aan klasse B.

*Opmerking: Onmiddellijke toediening staat het gebruik van een klasse C-ruimte mogelijk toe, onder voorbehoud van een risicobeoordeling.

26. Radioactieve materialen moeten worden opgeslagen in afgeschermde buitenverpakkingen, zoals loden/wolframen potten of gelijkwaardige recipiënten voor radiologische bescherming.

27. Afhankelijk van het microbiële risico voor het product moet de bereiding van capsules en andere niet-steriele producten worden uitgevoerd in een beheerste omgeving met de geschikte radiologische bescherming.

SECTIE 3
Documentatie

28. De algemene documentatievereisten in deze gids zijn van toepassing.

29. Wanneer een product met een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebruikt, bijv. flacons waaraan technetium is toegevoegd, moet aan de vereisten in de bijsluiter van het product worden voldaan.

30. Als elektronische documenten worden gebruikt, moet de integriteit van de gegevens verzekerd worden. Documenten moeten op tijdige wijze op te vragen zijn, en er moet een toereikend toegangsbeheer bestaan. Dezelfde algemene vereisten voor papieren documenten dienen eveneens van toepassing te zijn.

SECTIE 4

Productie

31. Ondanks dat er in bijlage I van deze gids een sectie bestaat over grondstoffen, is enige verdere verduidelijking voor radiofarmaca opgenomen. Grondstoffen omvatten generatoren, chemicaliën voor synthese, zoals onder meer mannose, acetonitril en ionenuitwisselingsharsen, verpakkingscomponenten en verbruiksgoederen zoals injectiespuiten en naalden. Alle materialen moeten in overeenstemming met nationale vereisten worden ontvangen, en eventuele formele ontvangstprocessen moeten bestaan in een inspectie van de documentatie, in de bevestiging dat het materiaal van een goedgekeurde leverancier is verkregen en, in voorkomend geval, in kwaliteitscontroletests.

    De volgende aanvullende richtsnoeren worden gegeven voor de verschillende soorten componenten:

    - Een aantal kleine materialen kan in sommige landen een vergunning voor medische hulpmiddelen hebben, hetgeen bij ontvangst moet worden bevestigd.
    - Er wordt verwacht dat, ondanks het feit dat sommige generatoren producten met een vergunning zijn, enige tests bij ontvangst zullen worden uitgevoerd om te bevestigen dat ze voldoen aan de specificaties, bijvoorbeeld bij een molybdeen-doorbraak en voor aluminium, als dit niet reeds op de bijsluiter van het product is aangegeven.
    - Chemicaliën, zoals mannose voor radiofarmaceutische synthese/productie, kunnen reeds voorverpakt zijn in cassettes of in bulk worden geleverd; in dergelijke gevallen moeten chemische tests op identiteit/zuiverheid worden uitgevoerd, tenzij anders gerechtvaardigd. Chemicaliën die in cassettes zijn voorverpakt, behoeven mogelijk geen tests indien de verzorgingsinstelling over een robuust proces beschikt voor de goedkeuring van leveranciers en er een controle van de leverancier werd uitgevoerd.
    - Aangezien de niet-radioactieve chemische precursor het farmacokinetische gedrag van het eindproduct zal bepalen, moet de identiteit en zuiverheid van de chemische precursor worden aangetoond met geschikte middelen -- zoals onder andere de kwalificatie van leveranciers en tests bij ontvangst -- en worden gedocumenteerd.
    - De bijsluiter van het product bevat belangrijke informatie over de bereiding van het product. Het is daarom bij ontvangst van essentieel belang over een proces te beschikken om te bevestigen dat er geen wijzigingen zijn in de bereidingsinstructies.
    - Waar dilutie is vereist, moeten verdunningsmiddelen worden gebruikt die reeds een vergunning hebben.

32. Synthese wordt beschouwd als het eerste deel van de bereiding voor sommige radiofarmaca. Omdat synthese-units kunnen worden gebruikt voor verschillende producten, moet het risico op kruiscontaminatie worden overwogen en passende maatregelen worden genomen om dit te voorkomen door het gebruik van speciale componenten, apparatuur of, in voorkomend geval, een beoordeling van de doeltreffendheid van reiniging.

33. Syntheseprocessen moeten bij voorkeur computergestuurd zijn en het geautomatiseerde systeem moet worden gevalideerd. Indien de syntheseprocessen handmatig worden bestuurd, zijn gedetailleerde schriftelijke instructies vereist voor iedere processtap.

34. Waar mogelijk moet een generator met vergunning of een product met vergunning worden gebruikt; het kan echter gebeuren dat dit door de klinische behoefte van de patiënt en de beschikbare hoeveelheden niet mogelijk is. Als deze omstandigheden zich voordoen, dient een risicobeoordeling te worden uitgevoerd om te bepalen of producten van andere landen kunnen worden gebruikt, rekening houdend met eventuele nationale wettelijke vereisten.

35. Er moet worden voorzien in een procedure voor het overbrengen en desinfecteren van de generator en enig ander materiaal naar de bereidingsruimte om het risico op contaminatie te beperken.

36. Indien een generator zonder vergunning wordt gebruikt, moeten generatoren volgens de instructies van de fabrikant worden gebruikt of op passende werkwijzen zijn gebaseerd ter waarborging van de steriliteit.

37. Het aantal componenten of verbruiksgoederen dat in het werkstation wordt opgeslagen, moet tot een minimum worden beperkt om onderbreking van de luchtstroom te voorkomen.

38. Alle componenten die bij aseptische bewerking worden gebruikt, zoals buizen, filters enz. moeten steriel zijn voordat ze worden gebruikt en enkel eenmalig worden gebruikt. Componenten moeten vóór gebruik bij voorkeur worden samengesteld en gesteriliseerd om het aantal aseptische verbindingen tot een minimum te beperken.

39. Verschillende producten mogen niet op hetzelfde moment in hetzelfde werkstation worden bereid om te voorkomen dat ze met elkaar worden verwisseld. De kans op kruiscontaminatie moet in ogenschouw worden genomen wanneer poeders of gassen worden bereid en er meerdere werkstations zijn in de ruimte.

40. Het product wordt normaal gesproken geëlueerd of gevuld in steriele flacons die door de fabrikant zijn geleverd of lokaal zijn aangeschaft. De steriliteit van deze flacons moet worden bevestigd door middel van de ontvangstbewijzen.

41. De etikettering van radiofarmaca moet de specifieke nationale wettelijke vereisten of vereisten uit de farmacopee in acht nemen.

42. Indien nodig moeten flacons die tijdens de bereiding zijn gebruikt, worden geëtiketteerd. Loden/wolframen potten of gelijkwaardige recipiënten moeten na bereiding met de juiste informatie worden geëtiketteerd.

43. Recipiënten die worden gebruikt voor de radiologische bescherming van de flacon of injectiespuit, moeten worden gecontroleerd om te verzekeren dat alle oude etiketten vóór gebruik zijn verwijderd.

44. Recipiënten die worden gebruikt voor radiologische bescherming van de flacon of de injectiespuit, moeten worden gereinigd en gedesinfecteerd voordat ze worden hergebruikt in het werkstation. Wolfraam of gelijkwaardige materialen zijn de materialen bij voorkeur, vanwege de verspreiding van looddeeltjes.

45. Integriteitstesten van filters moeten worden uitgevoerd voor aseptisch gevulde producten. Integriteitstests vóór filtering zijn niet altijd mogelijk voor radiofarmaca, met name wanneer er een geventileerd filter wordt gebruikt, maar integriteitstests achteraf moeten op alle producten worden uitgevoerd.

46. Als er automatische afleversystemen worden gebruikt na bereiding, bijvoorbeeld voor PET-producten, moeten deze ervoor zorgen dat de flacon gedurende het overbrengen naar de ontvangende recipiënt niet wordt beschadigd of barst. Er moeten eventuele verzegelingen aan de onderkant van de recipiënt ter bescherming van de flacon tegen schade, of reflectoren aanwezig zijn.

47. Het reinigen van kritische ruimten zoals werkstations moet worden uitgevoerd door het productiepersoneel. Ruimten mogen worden gereinigd door tijdelijk personeel dat de relevante GMP-opleiding heeft genoten. Zie bijlage 1 voor meer informatie over de reinigingsfrequentie.

48. Dosiskalibratoren moeten voor maatvastheid dagelijks of vóór gebruik worden gecontroleerd. Ze moeten ook worden gecontroleerd op basis van nationale normen, en de lineariteit moet met regelmatige tussenpozen worden bevestigd.

SECTIE 5
Kwaliteitscontrole

49. Passende tests op generatoren, zoals bij een molybdeen-doorbraak en voor aluminium, moeten worden uitgevoerd op generatoren zonder vergunning. Steriliteitstests kunnen gedurende de levensduur van de generator, in voorkomend geval afhankelijk van het gebruik en van het feit of de generator al dan niet een vergunning heeft, en van andere relevante factoren, worden uitgevoerd. Producten die bereid zijn op basis van generatoren en kits met een vergunning, zouden normaal gezien geen kwaliteitscontroletests behoeven, tenzij dit in de instructies van de fabrikant wordt vermeld.

50. Wanneer er in de farmacopee een monografie beschikbaar is, moeten kwaliteitscontroletests van een radiofarmaceutisch product zonder vergunning hierop worden gebaseerd, of anderszins worden gerechtvaardigd op basis van eventuele onzuiverheden, restoplosmiddelen van het productieproces en het risico voor de patiënt. De methode van fabricage van de generator moet ook in acht worden genomen, omdat deze anders kan zijn dan de methode die is toegepast om het materiaal te bereiden dat is gebruikt voor het ontwikkelen van de monografie.

51. De halveringstijd van het product vereist dat kwaliteitscontroletests binnen een korte termijn moeten worden afgerond en sommige tijdverslindende tests, zoals die van steriliteit, achteraf moeten worden afgerond. Tevens kunnen controleresultaten van een sessie (zie sectie 6) mogelijkerwijs niet beschikbaar zijn op het moment dat een partij wordt vrijgegeven. Het is daarom belangrijk om een geschiedenis van geleverde aanvaardbare prestaties aan te leggen om zekerheid te geven dat het product kan worden vrijgegeven voor veilige toediening aan de patiënt.

52. Er moet worden erkend dat er voor sommige radiofarmaca mogelijk meerdere vrijgavestappen bestaan; vrijgave voor verzending naar de locatie van toediening, vrijgave voor toediening aan patiënten en definitieve vrijgave wanneer alle testresultaten, waaronder steriliteitstesten, beschikbaar zijn.

53. Er moet een procedure zijn ingesteld op de locatie waar het product wordt bereid en, indien op afstand van de locatie waar de bereiding plaatsvindt, in de ontvangende verzorgingsinstelling, om ervoor te zorgen dat radiofarmaca niet worden toegediend alvorens te zijn vrijgegeven voor toediening. Producten moeten worden vervoerd in overeenstemming met de lokale wetgeving inzake radiologie, en de verantwoordelijkheden moeten worden gedefinieerd in een technische overeenkomst met het transportbedrijf, indien hiervan gebruik wordt gemaakt.

54. Een oorspronkelijk gedetailleerd onderzoek naar een *out-of-specification* (OSS) resultaat, is wellicht niet mogelijk binnen de korte tijdsspanne voor vrijgave en daarom kan het zijn dat de meest geschikte beslissing is om de partij af te wijzen en opnieuw te beginnen.

55. Een procedure moet ook beschrijven welke maatregelen moeten worden genomen door de verantwoordelijke persoon indien de OSS-testresultaten worden verkregen na vrijgave voor toediening. Dergelijke gebeurtenissen moeten worden onderzocht teneinde de getroffen correctieve en preventieve maatregelen te integreren ter voorkoming van toekomstige gebeurtenissen. Het proces moet worden gedocumenteerd en de verantwoordelijke arts moet zo spoedig mogelijk worden geïnformeerd om de gevolgen voor de patiënt te bepalen.

56. Producten die vóór de definitieve vrijgave worden toegediend, bijv. PET, vormen de trend van de productieparameters en de kwaliteitscontroleresultaten een belangrijk onderdeel van de vrijgave van een partij om te bevestigen dat de partij binnen een acceptabel bereik ligt en kan worden vrijgegeven voor toediening aan patiënten. Resultaten die buiten de trend vallen, moeten worden onderzocht en alle daaropvolgende vrijgaven moeten worden verantwoord.

57. Er moeten gedurende een periode die wetenschappelijk verantwoord is om er profijt uit te

trekken, voldoende monsters worden opgeslagen voor later onderzoek. Monsters zijn doorgaans niet nodig voor producten die zijn bereid met kits en generatoren met een vergunning.

SECTIE 6
Controle

58. Voor aseptisch injecteerbare producten moet de processimulatie (media fill) de bereidingsmethode exact nabootsen; deze zal vooral bestaan uit het overbrengen van het product van één recipiënt naar een andere door middel van een injectiespuit en dilutie of het verwijderen van monsters uit de productflacon. Het is normaal gesproken niet vereist een processimulatie uit te voeren voor stappen in het syntheseproces. Als er enige verschillen bestaan in de wijze waarop kits met een vergunning worden gebruikt, bijv. bij een bijkomende dilutiestap, dan moet dit in ogenschouw worden genomen bij het ontwerpen van het processimulatieprogramma.

59. Gedurende de bereiding van niet-steriele producten moet een omgevingscontrole worden uitgevoerd indien er eventuele risico's voor patiënten bestaan.

60. Men gaat ervan uit dat de omgevingscontrole overeenkomstig de in bijlage 1 van deze gids gedefinieerde frequentie wordt uitgevoerd.

61. Het doel moet zijn om tijdens het vullen een deeltjescontrole uit te voeren.

VERKLARENDE WOORDENLIJST

(Dit omvat enkel terminologie die nog niet eerder in deze gids is vermeld.)

Werkstation – Een speciale plek waar werk wordt uitgevoerd in een beschermde omgeving. Dit kan een isolator of een hete cel zijn die volledig van de omringende omgeving is afgesloten, of een veiligheidskast die open is naar de omgeving toe, omdat de voorkant mogelijk niet geheel gesloten is.

Open bereidingsmethode – Bereiding waarbij materiaal wordt gehanteerd of overgebracht met gebruik van open flacons die het product blootstellen aan de omgeving.

Gesloten bereidingsmethode – Raadpleeg het hoofddocument maar, ter verduidelijking, de elutie van een generator naar een afgesloten flacon en het vervolgens optrekken van de inhoud in een injectiespuit door tussenwand, zou worden beschouwd als een gesloten bereidingsmethode.

Referentiebronnen

(1) PIC/S-gids PE 009: Gids inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen⇨ http://www.picscheme.org

(2) Eudralex Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use:
EU-richtsnoeren voor goede fabricagemethoden
⇨ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex

(3) ICH Guideline Q9: Kwaliteitsrisicobeheer, Internationale Conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH), Genève ⇨ http://www.ich.org

(4) EN/ISO 14644: Clean rooms and associated controlled environments, European Committee for Standardization (CEN), Brussel ⇨ http://www.cen.eu

(5) Alison M. Beaney (Uitgever): Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 4e editie, Londen: Pharmaceutical Press, 2006 ⇨ http://www.pharmpress.com

(6) Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use, European Medicines Agency (EMA), Londen ⇨ http://www.ema.europa.eu

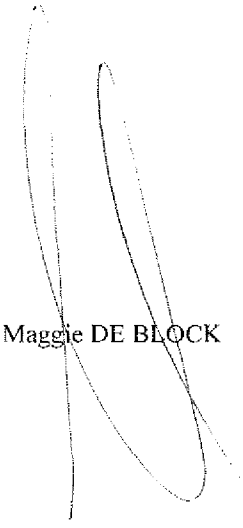
Verrichte revisies

Datum	Versienummer	Reden voor herziening
1 april 2008	PE 010-2	Correctie van een printfout bij paragraaf 54 van bijlage 1
1 oktober 2008	PE 010-3	Correctie van een printfout bij paragraaf 85 van bijlage 1
1 maart 2014	PE 010-4	Toevoeging van bijlage 3

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van XX XX XX,

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,



Maggie DE BLOCK