

**Observasjonsliste fra tilsyn ved Sjukehusapoteket i Haugesund, 2.-4. oktober 2019**

1. Legemidler som leveres ut fra sykehusekspedisjonen manuelt via plukksystemet Castor sjekkes ikke ut fra NMVS basen. Det gjelder både legemidler som leveres ut til Sjukehuset Haugesund og til andre tilknyttede sykehus. Det ble opplyst at dette var en beslutning som var tatt på foretaksnivå for alle sykehusapotekene i Sjukehusapoteke Vest HF. Legemidler med sikkerhetsanordninger som plukkes via robot sjekkes nå ut automatisk, men apotekets egne ansatte var ikke kjent med at dette var innført i apoteket.
2. I sterilrommet var det mindre skader i gipsveggen, og i cytostatikarommet har en av hengslene på døren til cytostatikaskapet brukt. Det var ikke etablert rutiner for en regelmessig gjennomgang av lokaler og utstyr med tanke på å avdekke behov for vedlikehold.
3. I loggskjemaet for decay testing av isolatorene fremkom det at disse ikke har oppfylt akseptkriteriet over flere lengre perioder, bla. 18/12/18-22/02/19 og 18/03/18-25/03/18. Dette ble registrert som avvik (350335 og 350336) 30/09/2019.
4. I produksjonsjournalene var det flere overstrykninger uten at det var datert og signert for disse. Årsaken til overstrykningene/at produksjonen var utgått, var ikke oppgitt. Knr. for utgåtte produksjoner blir i flere tilfeller brukt på nytt. Apoteket opplyste at evt. arbeidssedler som er utarbeidet vil bli kastet. Personen som logger knr. i journalene signerer ikke for dette.
5. I følgende arbeidssedler ble det funnet mangler:
 - a. Knr 909294: Det var ikke kvittert i feltet for «Produsert av» og «prod. sone klargjort»
 - b. Knr 909255: En rekke endringer var gjennomført ved overstrykninger uten at det fremkom hvem som hadde foretatt endringene
 - c. Knr 992280 og 909221: Det var ikke kvittert for at stabilitet og forlikelighet var vurdert og funnet i orden.
6. «Maler» for mastere for arbeidssedler for spesifikke produkter blir opprettet i Word og lagret på et fellesområde. Disse var ikke styrte dokumenter i kvalitetssystemet. Malene var forskjellige med hensyn på oppsett og innhold avhengig av når de ble opprettet, og de var tilgjengelige for alle ansatte. Mastere som lages på grunnlag av disse malene, skal signeres av to farmasøyter før bruk. Signerte versjoner kan kopieres og brukes ved senere produksjoner. For smertepumper var det en master per pasient, og det ble opplyst at de ligger i pasientens mappe inntil vedkommende ikke trenger legemidlet lenger. Det ble opplyst at selv om det fantes ferdige maler for et produkt, var de ikke å regne som godkjente, men disse kunne brukes som et utgangspunkt for opprettelse av master for produktet.
7. Hovedforskrift for Etopsid intraventrikulært 0,5 mg i 2 ml (=0,25 mg/ml) har felt for dokumentasjon for vurdering av stabilitet, forlikelighet og holdbarhet. Det er Sykehusapoteket i Bergen (SIB) som har utført denne vurderingen for produktet. Det ble opplyst at dokumentasjonen er basert på kopi av en hovedforskrift fra SIB. I hovedforskriften til SIB, refereres det til en protokoll for en klinisk studie som grunnlag for vurderingene. I følge hovedforskriften til SIB er holdbarheten 4 timer, mens apoteket har valgt 2 timer.
8. Beregningene som er oppført i hovedforskriften for Etopsid intraventrikulært 0,5 mg i 2 ml (=0,25 mg/ml) er ikke korrekt, $0,5 \text{ mg} : 2 \text{ mg/ml} = 0,25 \text{ ml}$ og $2 \text{ ml} - 0,75 \text{ ml} = 1,75 \text{ ml}$. Dette har ikke påvirket produktets innhold av virkestoff eller totalvolumet, siden det er benyttet 1,75 ml som er korrekt mengde løsningsmiddel. Det skulle vært trukket fra 0,25 ml virkestoff, ikke 0,75 ml. Masteren er signert av to farmasøyter.



9. Soliris (eculizumab) 1200 (y) mg ble tilvirket 6.9.19. Masteren er godkjent 30.04.09, noe som medfører at arbeidsseddelen mangler felt for dokumentasjon på produksjonssone klargjort, produksjonstidspunkt og beskrivelse av etikett. Holdbarhet er oppgitt til å være 24 timer i romtemperatur. Det fremgår ikke av arbeidsseddel for Knr. 909508 tidspunktet for tilvirkningen, men etiketten klistret på arbeidsseddelen viser at holdbarheten er satt til 7.9.19 kl. 09.30. Det fremgår ikke at produktet skal oppbevares kjølig. Det ble laget en ny hovedforskrift 17.9.19. Den gamle hovedforskriften kunne ikke fremlegges. Det ble opplyst at gamle hovedforskrifter makuleres når det lages en ny, selv om det fortsatt er arbeidssedler som har krav til arkivering basert på hovedforskriften. I ny hovedforskrift for Soliris (eculizumab) 1200 (y) mg, fremgår det at stabilitet og holdbarhet er kontrollert i SPC, og det fremgår nå av etikettbeskrivelsen på hovedforskriften at produktet skal oppbevares i kjøleskap inntil tilkobling. Det er ikke anmerket et avvik på arbeidsseddelen fra 6.9.19. Farmasøyt opplyste på forespørsel at det ble oppdaget at gammel hovedforskrift hadde feil oppbevaringsbetingelser i forhold til dagens krav når de skulle lage en ny, men oppdagelsen var ikke meldt i avvikssystemet. Apoteket har produsert dette produktet hver 14. dag i 10 år til en pasient. Pasienten bringer med legemidlet hjem og administrerer selv infusjonen. Produktet lysbeskyttes ikke, ifølge SPC er produktet i hetteglass lysømfintlig.
10. Arbeidsseddel K.nr. 909512 er en blanding av Solu-Decortin 16 mg + Cytorabin + Methotrexate 12 mg i en sprøyte, totalt volum på 5 ml. Det foreligger ingen rekvisisjon for den totale blandingen, kun arbeidssedler fra Cytodose for de enkelt cytostatikatypepene oppløst i NaCl. Det fremgår ikke av arbeidsseddelen for blandingen av alle komponentene når på dagen tilvirkningen er utført. Produktet har fått en holdbarhet på 2 timer basert på stabilitet og forlikelighet vurdert av SIB. Det ble lagt frem en arbeidsseddel fra SIB basert på master i Cytodose for hele blandingen (ikke hver enkelt cytostatikatype). Av SIBs master fremgår det at produktet, ved bruk av sikkerhetsbenk, er holdbar i 4 timer i romtemperatur. Totalvolumet for denne blandingen er 3 ml. SIB har ikke dokumentert at forlikelighet er kontrollert på masteren fra Cytodose, eller hva holdbarhetsvurderingen er basert på. Det ble opplyst at det generelt settes 2 timer på intratekale produkter, men disse rutinene er ikke beskrevet.
11. Rutinene for behandling av avvik ble gjennomgått og følgende ble bemerket:
- Avvik 296060 omhandlet at Irinotekan ble blandet i feil oppløsningsvæske (natriumklorid i stedet for glukose). Kuren ble sendt avdelingen, men ikke administrert. Kuren ble returnert til apoteket og ytterligere irinotekan ble tilsatt og kuren benyttet til en annen pasient. I denne forbindelsen ble det utarbeidet en ny arbeidsseddel, men på denne var det ikke en unik sporbarhet mellom første og siste arbeidsseddel i det k.nr. på første arbeidsseddel ikke var oppgitt på den andre.
 - I mange av avvikene som ble gjennomgått var ikke k.nr. oppgitt. Tilsvarende oppgis ikke alltid avviksnummeret på arbeidsseddelen. Dette reduserer muligheten for sporbarhet.
 - I prosessen Melde og behandle uønsket hendelse eller avvik under avsnittet «Kvalitetssvikt på legemiddel skal snarest meldes til SLV» står det at dette kan meldes på telefon 95233714. Dette telefonnummeret tilhører Hilde Ringstad som ikke er ansatt på Legemiddelverket.
12. Rutinene for internrevisjon ble gjennomgått. Det ble gjennomført en internrevisjon fra foretaket med fokus på tilvirkning i april 2015. Neste revisjon ble foretatt av apotekets eget personale i september 2019.



13. Rutinene for transport av legemidler til eksterne, f.eks. sykehuset i Odda og på Stord ble gjennomgått. Transporten til Stord utføres av sykehusets transporttjeneste, mens transporten til Odda foretas av en ekstern lokal transportør. Det er ikke utarbeidet transportavtaler som dekker legemiddelspesifikke behov f.eks. krav til temperatur og sikkerhet.
14. Apoteket pakker medikamenter til hjemmeabort som leveres til en av sykehusets avdelinger. Det er utarbeidet en mal for en arbeidsseddel som skal beskrive hvordan dette anbruddet skal utføres, pakkes og dokumenteres. Følgende mangler ved arbeidsseddelen ble observert:
- Det var kvittert i rubrikken «kontrollert av», men feltet for dato var tom.
 - Feltet for holdbarhet var tomt.
 - Feltet for inngående komponenter lister navn på preparater som faktisk ikke blir pakket fordi det foretas generisk bytte.
 - Det var ingen beskrivelse av hvordan den ferdige pakningen skal pakkes.
 - Arbeidsseddelen beskriver ikke at pakningsvedlegg for samtlige preparater skal vedlegges.
 - Eksempeletikettene på malen for arbeidsseddel er feil for f.eks. Afipran da det ikke pakkes Afipran, men et generika.
 - Arbeidsseddelen har felter for «Kontrollert produksjonsfarmasøyt» og «Godkjent kontrollfarmasøyt». Apoteket har ikke kontrollfarmasøyt.
 - Arbeidsseddelen har felter for «Utseende/lukt:» og «Salver/kremer (utstryk):», og uten at det var notert f.eks.: I/A i disse.
15. I følge SAVHF-143-1516 Skjema Reklamasjon og retur SAV, kan feilbestilte legemidler som kun krever romtemperatur returneres fra sykehusene innen to virkedager. Når legemidler returneres og krediteres, tilbakeføres de til salgslager. Lagersanerte legemidler av samme kategori kan også returneres for kreditering og selges på nytt dersom sykehusene kan fremlegge dokumentasjon på at temperaturen under oppbevaring har vært mellom 8 og 25 °C, men det ble opplyst at ingen av sykehusene kan dokumentere dette i dag. Tre returer ble kontrollert, alle var fra Sjukehuset Haugesund, de dreide seg om feilbestillinger og legemidlene var returnerte samme dag som de var levert (sannsynligvis oppdaget ved mottakskontroll i sykehuset). Samtlige legemidler var tilbakeført til salgslager. Publikumsavdelingen kan når de mangler legemidler, låne legemidler fra sykehusekspedisjonen.
16. Apotekpersonalet sjekker ut varer som skal til tilvirkning fra NMVS via FMD-klienten (på et kontor) når de åpner kassene med legemidler. Dette er beskrevet i prosess «Motta bestilt vare» i Savvy. Deretter leveres varene inn til forkontoret. Sjaktlene til cytostatika fjernes så før legemidlene sendes gjennom vareslusen for lagring inne i tilvirkningsrommet. Det dokumenteres ikke at utsjekk er utført. Dersom en kasse med legemidler blir glemt, vil dette ikke kunne oppdages. For cytostatika kan det ikke etter varemottak, kontrolleres om varen er sjekket ut av NMVSen idet koden står på sjaktelen.
17. Enkelte magistrelle resepter/rekvisisjoner mottas som magistrell resept i Farmapro da sykehusapoteket deltar i en pilot for Espire. Andre magistrelle resepter/rekvisisjoner mottatt på papir, telefon/fax eller ordinær e-resept og informasjonen på resepten/rekvisisjonen overføres til Farmapro manuelt av farmasøyt i publikumsavdelingen. Farmasøyt i publikumsavdelingen opplyste at farmasøyt som utleverer magistrellt tilvirkede legemidler er ansvarlig for å vurdere resepten og sikre at det utleveres korrekt legemiddel, mens farmasøyt i tilvirkningsavdelingen er ansvarlig for at korrekt legemiddel tilvirkes i henhold til bestillingen (inkludert å ivareta vurdering av produktets forlikelighet, stabilitet og holdbarhet). I følge prosess «Tilvirk og kontroller aseptisk fremstilt legemiddel» i SAVvy, fremgår det at farmasøytkontroll av egentilvirket legemiddel skal foretas mot resept/rekvisisjon. Apoteket opplyste at f.o.m 4. oktober 2019 er resept/rekvisisjon vedlagt bestillingen.



18. På døren til slusen var det slått opp en godkjent prosedyre PRO 001-H Overvåking av trykk i renrom, godkjent 1.12.2014. Prosedyren er ikke en del av kvalitetssystemet SAVvy. Det ble forklart at dette skyldes at det ikke finnes en passende prosess i SAVvy apoteket kan knytte prosedyren til og dermed får de ikke lagt den inn i systemet. Prosedyren ligger på et fellesområde. I følge prosess «Gjennomføre POE og PE periodisk gjennomgang», skal prosedyrer revideres hvert annet år. Det fremgår ikke av dokumenter i SAVvy at apotekene kan ha lokale prosedyrer som ikke ligger i SAVvy. Det kunne ikke fremlegges dokumentasjon på at ansatte har lest prosedyren. Tilsvarende gjaldt for prosedyre PCY-016-H Isolator (undertrykk)-vedlikehold.
19. Prosessen «Motta cytostatikarekvisisjon og godkjenne arbeidsseddel», beskriver at rimelighetsvurdering av dosering, kontroll av holdbarhet og kompatibilitetsvurdering skal utføres av farmasøyt. Det fremgår også av prosess «Vurder rekvisisjon/resept for aseptisk tilberedt legemiddel og lag hovedforskrift» at farmasøyt skal utføre disse vurderingene. I sistnevnte prosess fremgår det at referanser for vurdering av stabilitet skal være tilgjengelig på arbeidsseddel. Dette legges ikke inn på mastere for arbeidssedler fra Cytodose. Det er i hovedsak SPC som benyttes.
20. Apoteket istandgjør per i dag kun legemidler til en klinisk studie. Til studien benyttes legemidler med norsk MT, Paklitaxel. Holdbarhet på arbeidsseddel ble endret fra 72 til 24 timer den 26.9.2019, etter at tilsynsrapporten fra SHA Østfold, Kalnes, var mottatt. Tidligere har man trodd at holdbarhet fra SPC på MT-produktet kan brukes. I prosess «Vurder rekvisisjon/resept for aseptisk tilberedt legemiddel og lag hovedforskrift» godkjent 25.05.2019 fremgår det tydelig at utprøvningspreparat i kliniske studier kan ha maksimalt 24 timers holdbarhet.
21. Prosess «Vurder rekvisisjon/resept for aseptisk tilberedt legemiddel og lag hovedforskrift» beskriver at hovedforskrift skal omfatte etikett og signeringsfelt for «Klargjøring av arbeidssone», noe som mangler på flere eldre mastere. Det fremgår ikke at en master skal ha et felt for klokkeslett for avsluttet produksjon. Mange produkter som tilvirkes gis kun få timers holdbarhet. For cytostatika skriver tekniker holdbarhet på etiketten. Denne kan ikke senere etterprøves, siden sluttidspunkt ikke oppgis. Det finnes ingen produksjonsjournal som viser rekkefølgen på produksjonene i utstyret.
22. Det dokumenteres ikke at medarbeidere har lest og forstått sin egen jobbeskrivelse/stillingsinstruks.
23. Sykehusapoteker har ikke tilgang til apotekansattes stillingsinstrukser i kompetanseportalen. Apoteker har ansatt to avdelingsledere. Avdelingsleder for PRO (tilvirkning) er ansvarlig for et gitt antall ansatte. Det er flere andre medarbeidere som jobber i andre avdelinger som er kvalifiserte til å jobbe i produksjonen ved behov. Avdelingsleder PRO har ikke tilgang til stillingsinstrukser til disse personene, men hun har tilgang til å se kompetanseplaner hun selv har tildelt dem.
24. Prosess «Håndter tilbakekalling av egenprodusert produkt», beskriver at mottatt salgstopp kan være utgangspunkt for en tilbakekalling av tilvirket legemiddel. I prosessen «Håndtér salgstopp» fremgår det at «varebestiller ved salgstopp skal sjekke lagerstatus for aktuelt produkt eller batch» og «dersom tilbakekalling fra alle lager, sjekk om vare eller batch er solgt til kunde». I samme prosess fremgår det at farmasøyt skal «ta ut omsetningsstatistikk i Farmapro for aktuelt varenummer (6 eller 12 måneder tilbake tid) for å se hvilke kunder (sykehusavdelinger/poster) som har kjøpt produktet». Det er ikke presisert at alle apotekets lagre skal sjekkes. Produksjonsavdelingen har to lagre, sykehusekspedisjonen har to lagre og publikumsavdelingen har ett lager. Det er ikke beskrevet at, og hvordan, kontrollen skal dokumenteres. Det ble fremvist et eksempel på dokumentert kontroll hvor varebestiller på salgsstoppmeldingen har skrevet at lager for publikum og sykehusekspedisjonen var sjekket. Det fremgår ikke av prosessen at det skal sjekkes om salgsstoppede legemidler er tatt ut til tilvirkning, eller at legemidler som skal tilbakekalles har inngått som bestanddel i tilvirkede legemidler.



25. Rutinene for pakking av legemidler for ekstern forsendelse ble gjennomgått. Det var ikke detaljert beskrevet hvordan legemidler skal emballeres for å beskytte disse mot påvirkning av varme/kulde.
26. Rutinene for kontroll av aseptisk arbeidsteknikk ble gjennomgått, og det ble gjort følgende funn (S/K):
- a. Tre av seks medarbeidere hadde ikke kvittert for «lest og forstått» for siste endring av rutinene for kontroll av aseptisk arbeidsteknikk. Endringen ble implementert 17062019.
 - b. Ingen avvik i forbindelse med kontroll av aseptisk arbeidsteknikk, f.eks. vekst på hansketrykk, ble registrert i apotekets avvikssystem. I henhold til egne prosedyrer, skal dette gjøres.
 - c. Alle seks medarbeidere hadde gjennomført kontroll av aseptisk arbeidsteknikk i august/september 2019. Imidlertid var det svært varierende frekvens på tidligere kontroller, f.eks. varierte frekvensen fra 3 til 14 måneder.
 - d. Alle seks medarbeidere skal være kvalifisert for alle operasjoner som krever kvalifisering, og kvalifiseringen skal derfor rotere mellom disse. Dette var for flere medarbeidere ikke gjennomført, men kvalifiseringen var gjennomført for samme prosess flere ganger på rad.
27. HSA-008-IQ/OQ Kvalifisering av renrom, ble utført av Norconsult. I appendix 11, Test 11 Kontroll av gjennomstikkskap installasjon, som inkluderer test av interlock, viser at testen ble godkjent uten kommentar. Forsøk under tilsynet viste at interlock ikke fungerer tilfredsstillende idet begge dørene kan åpnes samtidig også med noen sekunders mellomrom. Når den ene døren har stått oppe i 10 sekunder, går det ikke an å åpne den andre, men interlocklåsen er oppe på døren og nedre del åpnes litt selv når interlocken virker. Rapporten ble godkjent av rådgiver hos Norconsult 17. desember 2014, men rapporten er ikke godkjent av sykehusapoteker eller andre ved apoteket. Protokollen ble godkjent 24. november av sykehusapoteker. Mikrobiologisk test «at rest» i sluse ble ikke gjennomført.
28. HSA-009-PQ/PV-2.0 Kvalifisering av renrom, er også utført av Norconsult. Rapporten er datert 17. desember 2014. Rapporten er ikke godkjent av sykehusapoteker eller andre ved apoteket, kun av rådgiver Norconsult. Tilsvarende gjelder for den tilhørende protokollen godkjent av Norconsult 24. november 2014. Appendix 1 til PQ/PV rapport har en deltaker signaturliste, men kun deltagere fra Norconsult er oppført på listen selv om apotekets ansatte har utført deler av arbeidet. Partikkel test i rommet er utført 26. november 2014. Mikrobiologiske tester av rommene i arbeid er utført 14. november, 9. og 10 desember 2014, men det er kun utført en test av hver type per punkt i rom og utstyr. I følge SAVHF-143-328 VAL 006 Luftprøvetaker Protokoll, skal testen utføres tre ganger ved kvalifisering. Tilsvarende gjelder i protokoll VAL 003 Nedfallsskåler og VAL 004 Overflater (siste versjon fra 2017).
29. Det kunne ikke fremlegges en formell godkjenning av nye lokaler for bruk i ordinær produksjon. Det er uklart akkurat når de nye lokalene ble de tatt i bruk.
30. Det ble kjøpt inn en positiv og en negativ isolator i 2013 som ble plassert i midlertidige rom i forbindelse med ombygging av tilvirkningsavdelingen. AET har utført IQ/OQ på disse i 4. kvartal 2013 (inkludert test av partikler). AET har ikke utført mikrobiologisk test av isolatorene at rest. Norconsult har utført IQ/OQ av midlertidige renrom HSA-007. Rapporten er godkjent av apoteker 9. januar 2014. I rapporten fremgår det at «denne rapporten gjelder kun de midlertidige lokalene for tilvirkning i lokalet». Imidlertid er det i testoversikten ført opp test 12: «Kontroll av kvalifisering av isolatorer. Hensikten med denne test er å kontrollere kvalifisering utført av leverandør av isolatorene». Apoteket har utført mikrobiologisk test «at rest» over 6 dager i desember 2013. Testene er rapportert i en tabell som beskriver type test, utstyr som er testet og dato for testen. Resultatene foreligger som kryss i tabellen under feltet Godkjent/ikke godkjent. Det kunne ikke



fremlegges rådata fra testingen, og skjemaet er ikke signert. Av skjemaet fremgår det at flere tester ikke var godkjente, herunder for positiv isolator, luftprøve tatt 6.12.13 og overflatetest tatt 3.12.13, og for negativ isolator er luftprøve tatt 4.12.13, nedfall tatt 5.12.13 og overflatetester tatt 4.12. og 5.12.13. Disse resultatene er ikke kommenterte og det henvises ikke til avvaksnummer. Resultater fra partikkeltelling i midlertidige rom viser at ett resultat fra testing av slusen ikke holder krav til klasse D. Dette resultatet er ikke kommentert. I følge Appendiks 12: Kontroll av isolator kvalifisering, er «Kvalifiseringen utført uten avvik og er ansett som tilfredsstillende».

31. Det er ikke utført PQ (testing i bruk) av undertrykks- eller overtrykksisolatorene anskaffet i slutten av 2013 før de ble tatt i bruk.
32. Miljøkontroll med kontaktskåler og nedfallsskåler skal tas hver måned, men testfrekvens ved bruk av luftprøvetaker i rom klasse D er ikke beskrevet i SAVHF-143-328.

Haugesund, 4. oktober 2019

Sjukehusapoteket i Haugesund

Lene Svanberg Jakobsen
apoteker

Statens legemiddelverk

Line Saxegaard
legemiddelinspektør

Statens legemiddelverk

Bjørn Egil Olsen
legemiddelinspektør