

RAPPORT FRA TILSYN MED SJUKEHUSAPOTEKET I FØRDE, (TILLATELSE NR. 6005-4, KONS.NR. 1093), FOKUS TILVIRKNING, 23.-25. MAI 2023

Saksnr. 23/09643

A. GENERELL INFORMASJON**A.1** Opplysninger om apoteket, dato for tilsynet, inspektørenes navn

Apotek:	Sjukehusapoteket i Førde
Adresse:	Førde Sentralsjukehus, Svanehaugvegen 2, 6807 Førde
Apoteker:	Gunvor S. Tufte
Apotekkonsesjonær:	Sjukehusapoteke Vest HF
Dato for tilsynet:	23.-25. mai 2023
Inspektørenes navn:	Bjørn Egil Olsen, legemiddelinspektør Line Saxegaard, legemiddelinspektør (revisjonsleder)

A.2 Beskrivelse av tilsynet*A.2.1 Mål for tilsynet*

Hensikten med tilsynet var å verifisere at apoteket drives i overensstemmelse med de lover og forskrifter som Legemiddelverket er tilsynsmyndighet for.

Tilsynet skal også bidra til at apoteket kontinuerlig forbedrer kvaliteten i sin virksomhet og til like konkurransevilkår i bransjen.

A.2.2 Til stede

Navn	Funksjon	Å ¹	S ²
Michal Zukrowski	Avd.leder produksjon/sykehusekspedisjon	x	x
Anne Cecile Værland	Fagsjef Produksjon SAV	x	x
Marianne Heggø	Kvalitetsleder fag og utvikl. SAV	x	x
Anne Elise Monclaire	Fagsjef sykehusekspedisjon SAV	x	x
Christer B. Frantzen	Fag direktør SAV	x	x
Randi Nyhammer-Taklo	Fagsjef farmasøytiske tjenester SAV	x	x
Roar M.Kleppe	Prosjektleder bygg, SAV	x	x
Hans Christian Svendsen	Fagsjef publikum SAV	x	x
Stein-Erik Knapstad	Fagsjef økonomi og IKT SAV		x
Renate C. Sylte	Avd.leder publikum/aft	x	
Barbara Szatkowska	Sykehusfarmasøyt		x
Ann Cecilie Esp	Apotektekniker		x
Iselinn Svartefoss	Apotektekniker		x
Gunvor S. Tufte	Apoteker	x	x

¹ Deltok på åpningsmøtet

² Til stede under sluttmøtet

A.2.3 Tilsynets omfang

Fokus for tilsynet er apotekets tilvirkning av legemidler og tilgrensende aktiviteter.

Tilsynet baserer seg på samtaler med apoteker, personale i apoteket og representanter for apotekeier. Disse ble intervjuet om apotekets drift, arbeidsrutiner og ledelse. Det ble i tillegg foretatt befarings av lokaler og utstyr samt gjennomgang av dokumentasjon.

Apotekets tilvirkertillatelse ref. 21/11721-4 datert 10.06.2021, omfatter kun resepturproduksjon.

Apoteket tilvirker:

Resepturproduksjon

- Cytostatika
- Sprøyter til intravitreal administrasjon
- Antistoffer

Apoteket fikk nye tilvirkningslokaler i 2016. Sjukehus ekspedisjonen og publikumsavdelingen er nå i prosess med å flytte til nye lokaler, mens tilvirkningen fortsetter i eksisterende lokaler. Apoteket har ett tilvirkningsrom i klasse D og en sluse. Av utstyr nevnes to isolatorer.

Sykehusapoteket har totalt 25 stillinger. Tilvirkningsavdelingen har syv ansatte, hvorav 2 farmasøyter. Apoteket tilvirker cytostatika, antistoffer og sprøyter til intravitrealt bruk.

Følgende aktiviteter ble gjennomgått ved dette tilsynet:

- Det ble foretatt en befarings med gjennomgang av relevant dokumentasjon, herunder hovedforskrifter, arbeidssedler, prosedyrer for renhold, bekledning, tilvirkning, narkotikakontroll, avvik relatert til sikkerhetsanordninger og kontroll med utstyr.
- Kvalitetssystemet inkludert registreringer og prosedyrer for håndtering av avvik og reklamasjoner, endringer, tilbakekallinger og salgsstopp, opplæring, selvinspeksjoner og ledelsens gjennomgang (overordnet).
- Kontrakter
- Organisasjon, opplæring og stillingsinstrukser
- Kvalifisering og re-kvalifisering av utstyr, rom og personer (kontroll med aseptisk arbeidsteknikk)
- Miljøkontroll
- Vedlikehold og kalibrering

Følgende aktiviteter ble ikke gjennomgått ved dette tilsynet:

Risikovurderinger ble i liten grad gjennomgått.

A.2.4 Revisjonsgrunnlag

- Lov om apotek 2. juni 2000 (apotekloven)
- Lov om legemidler m.v. 4. desember 1992 (legemiddeloven)

Med tilhørende forskrifter og retningslinjer herunder

- Forskrift om apotek 26. februar 2001 (apotekforskriften)
- Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. av 2. juni 2022 (utleveringsforskriften)
- Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek 26. juni 2001 (apotektilvirkningsforskriften)
- Forskrift om tilvirkning og import av legemidler 2. november 2004 (tilvirkningsforskriften)
- Forskrift om legemidlers kvalitet, standarder m.m. 20. juli 1995 (kvalitetsforskriften)
- Forskrift om legemidler 18. desember 2009 (legemiddelforskriften)
- Forordning (EU) 2016/161 om sikkerhetsanordninger på legemiddelemballasje, jf. utleveringsforskriften § 13-1
- Retningslinjer for god tilvirkningspraksis for legemidler, Europakommisjonen, del I (GMP) med tilhørende relevante vedlegg
- Norske legemiddelstandarder (NLS) og den Europeiske farmakopé (EP)
- Veileder til forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. (helsedirektoratet) <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/rekvirering-og-utlevering-av-legemidler-m.m>

A.2.5 Forrige tilsyn

14. mai 2008 (Bjørn Egil Olsen og Hilde Ringstad, revisjonsleder)

A.2.6 Endringer siden forrige tilsyn

Nye tilvirkningslokaler 2016

A.2.7 Planlagte endringer

Ingen

A.2.8 Tilbakekallinger/kvalitetssvikt i løpet av de siste to år

2022 Azacitidinkur og 2023 Avastin øyesprøyter.

A.3 Prøver tatt under tilsynet

Det ble ikke tatt prøver ved tilsynet.

B. OPPSUMMERING OG KONKLUSJONER

Avvik og anmerkninger relateres til observasjoner oppført på vedlegg til denne rapport.

B.1 Inspektørenes generelle inntrykk

Inspektørene vil vurdere om apotekets tilvirkningsaktivitet utføres i overensstemmelse med gjeldende regelverk og aksepterte faglige standarder, jf. punkt A.2.4, når dokumentasjon for lukking av store avvik er mottatt og gjennomgått.

B.2 Påviste avvik fra referansedokumenter (med henvisning til referansedokument, jf. A.2.4). Avvikene er klassifisert som kritiske **[K]**, store **[S]** eller andre **[A]**.

B.2.1 Kvalitetssystem

1. Rutinene for håndtering av interne avvik er mangelfulle (observasjon 1, 2, 8, 13 a. og c., 19 og 45 d., apotekloven § 5-6, apotekforskriften §§ 35, 36 f. og 37 og apotektilvirkningsforskriften § 16). **[A]**
2. Flere prosesser og rutiner er ikke beskrevet i kvalitetssystemet (observasjon 11, 15, 16 b., 17, 24, 26, 31, 39 og 40, apotekforskriften §§ 34-37 og apotektilvirkningsforskriften §§ 16 og 23). **[S]**
3. Apoteket har ikke kontroll med temperatur under forsendelse av legemidler og foretaksprosedyrer er ikke implementert i apoteket (observasjon 17 og 18, legemiddeloven § 29, utleveringsforskriften §§ 14-1 og 14-2 og apotekforskriften §§ 36 g. og 41). **[S]**
4. Apoteket følger ikke alltid etablerte prosedyrer og enkelte relevante foretaksprosedyrer er ikke implementerte i apoteket (observasjon 28, 30, 41, 43, 45 a. og c., apotekforskriften § 36 og apotektilvirkningsforskriften § 16). **[A]**
5. Apoteket har ikke innført tilstrekkelige rutiner for å sikre at den lovpålagte farmasøytikontrollen av tilvirket legemiddel utføres i henhold til prosedyrene (observasjon 41, utleveringsforskriften § 9-1 jf. veileder til forskriften publisert av helsedirektoratet og apotektilvirkningsforskriften § 22). **[S]**

B.2.2 Personell

6. Apoteket har ikke etablert rutiner som sikrer at alle relevante ansatte og innleide medarbeidere er opplært i nye eller endrede prosedyrer, rutinene for opplæring av renholdspersonalet er mangelfulle, det er ikke etablert systemer for å sikre at ansatte gjøres kjent med nytt regelverk, opplæring etter lengre tids fravær er ikke beskrevet og det er ikke klart hvilken opplæring som skal være gjennomført før ansatte kan arbeide selvstendig (observasjon 3, 10, 26, 28, 38, 42, 43, 45 c. og 49, apotekloven § 4-3, apotektilvirkningsforskriften § 17 og apotekforskriften §§ 35, 36 d. og 37). **[S]**
7. Apoteker og apotekers stedfortreder har ikke fått nødvendige fullmakter for å ivareta sine oppgaver, og apotekkonsesjonærens systemer for etablering og godkjenning av stillingsinstrukser er ikke tilfredsstillende (observasjon 22 og 23, apotekloven §§ 3-6, 3-7 og 4-3, apotekforskriften §§ 16 og 36 a. og apotektilvirkningsforskriften § 17). **[S]**

B.2.3 Lokaler og utstyr

8. Kjøleskap som benyttes til oppbevaring av legemidler er ikke tilstrekkelig kvalifisert (observasjon 20, apotekloven § 5-1, legemiddeloven § 29 og apotektilvirkningsforskriften § 19). **[A]**
9. Narkotiske legemidler til destruksjon oppbevares ikke tilstrekkelig sikkert (observasjon 37, legemiddeloven § 29, og apotekforskriften § 23 og 40b). **[A]**
10. Apoteket har ikke tilstrekkelig kontroll med at rengjørings- og hygieneinstruksene er tilstrekkelige og at de følges (observasjon 2, 3, 7, 10, 28 og 29, apotektilvirkningsforskriften §§ 18 og 20, GMP vedlegg 1 47). **[A]**
11. Rutinene for kvalifisering av utstyr, herunder isolatorer er ikke beskrevet og apoteket har ikke utført en tilfredsstillende kvalifisering (herunder PQ) av ny isolator (observasjon 40, apotekloven § 5-1, apotektilvirkningsforskriften §§ 2 m. og 19, GMP vedlegg 1 punkt 1, 24 og 60 jf. GMP vedlegg 15 punkt 2.2, 3.13 og 3.14). **[S]**
12. Det er ikke etablert tilfredsstillende temperaturlogging i rom som benyttes til inkubering av mikrobiologiske prøver (observasjon 44, apotektilvirkningsforskriften § 19). **[A]] Lukket under tilsynet**
13. Apoteket har ikke etablert rutiner med hensyn på å sikre at det oppdages og registreres behov for vedlikehold eller re-kvalifisering av lokaler og utstyr (observasjon 46 og 47, apotekloven § 5-6, apotektilvirkningsforskriften § 19 og GMP vedlegg 1 punkt 60). **[A]**

B.2.4 Dokumentasjon

14. Apotekets dokumentasjonspraksis er mangelfull (observasjon 2, 5, 8, 19, 28, 30, 33, 35, 40, 42 og 48 a. og b., apotekforskriften § 37, apotektilvirkningsforskriften § 16). **[S]**
15. Maler for arbeidssedlene som benyttes til produksjon er mangelfulle eller inneholder informasjon som ikke er korrekt (observasjon 11, 14, 16a., c. og d., 25, 36 og 41, apotektilvirkningsforskriften §§ 16, 22 og 23, apotekforskriften § 37). **[S]**

B.2.5 Produksjon

16. Det er ikke tilstrekkelig redegjort for hvorfor en undertrykksisolator er egnet for bruk til tilvirkning av intraviterale sprøyter som gis åtte dagers holdbarhet (observasjon 12, apotektilvirkningsforskriften § 23 punkt 10 og GMP vedlegg 1 punkt 54, se anmerkning 5). **[A]**
17. Rutinene for å forhindre sammenblanding/forveksling i produksjonen er ikke tilstrekkelige (observasjon 21, apotektilvirkningsforskriften § 18). **[A]**

B.2.6 Kontroll

18. Rutinene for gjennomlysning av ferdig produkt ved produksjon av cytostatika er ikke tilstrekkelig (observasjon 34, apotektilvirkningsforskriften § 16 jf. EP 2.9.20. (Particulate Contamination: visible particles), GMP vedlegg 1 punkt 124). **[A]**

B.2.7 Kontraksproduksjon og analyse m.m.

19. Apoteket har ikke etablert tilstrekkelige rutiner for å kvalifisere og følge opp leveranser fra leverandører av tjenester og utstyr, inkludert å sikre at det foreligger tilstrekkelige avtaler som dekker tjenestene (observasjon 2, 3, 4, 6, 7 og 20, apotekloven § 5-6, apotekforskriften §§ 36 og 37). **[A]**

B.2.8 Reklamasjoner og tilbakekalling

20. Gjennomført tilbakekalling av egentilvirkede legemidler er ikke meldt til Legemiddelverket (observasjon 13 b., apotektilvirkningsforskriften § 15). **[S]**

B.2.9 Selvinspeksjon

21. Apoteket har ikke etablert rutiner som sikrer at det gjennomføres selvinspeksjoner av alle tilvirkningsaktivitetene rutinemessig innen gitte tidsperioder (observasjon 9, apotekloven § 5-6, apotekforskriften §§ 35, 36 h) og 37). **[A]**

B.3 Anmerkninger/anbefalinger

Inspektørene anbefaler apoteket å vurdere om følgende punkter kan forbedres:

1. Det anbefales at presentasjoner benyttet til intern opplæring av personalet arkiveres tilsvarende lenge som den ansattes opplæringsdokumentasjon (observasjon 27).
2. Det anbefales å skille på sopp og bakterier (observasjon 45 b.)
3. Det anbefales å snarest innføre positiv kontroll av medier som benyttes til kontroll av aseptisk arbeidsteknikk. Ny GMP vedlegg 1 punkt 10.9 blir gjeldende fra 25. august 2023 (observasjon 32)
4. Det anbefales at legemidler til destruksjon ikke oppbevares på benk som benyttes til påfylling av legemidler i for eksempel ambulansekofferter (observasjon 37).

Utfyllende forklaring:

5. Det ble dessverre liten tid til å gjennomgå dette i detalj, men vi mener det var dokumentasjon for syv dagers holdbarhet og ikke åtte. Vi ber om at dere redegjør for den ekstra dagen (avvik 16).

B.4 Oppfølging

Avvik under punkt B.2 i rapporten må rettes opp.

Store avvik skal være rettet opp og dokumentasjon på gjennomførte tiltak skal være innsendt Legemiddelverket **innen 45 dager etter mottatt rapport**.

Andre avvik skal være rettet opp og dokumentasjon på gjennomførte tiltak skal være innsendt Legemiddelverket **innen seks måneder etter siste tilsynsdag**.

Anmerkninger under punkt B.3 er forbedringsområder som Legemiddelverket anbefaler at apoteket følger opp.

Oslo, 06. september 2023

Bjørn Egil Olsen
legemiddelinspektør

Line Saxegaard
legemiddelinspektør

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Vedlegg: Observasjonsliste fra tilsynet
Klassifisering av avvik - apotektilvirkning

Vedlegg

Klassifisering av avvik – apotektilvirkning (eksempler)

Kritisk avvik:

- forhold som innebærer betydelig risiko for pasientens sikkerhet på grunn av feilekspedering, gal eller mangelfull rådgivning eller ekspedering av produkter med kvalitetsbrist som burde vært oppdaget i apoteket
- avvik/feil/mangel som har resultert i eller ledet til signifikant risiko for å produsere et produkt som er skadelig for mennesker eller dyr
- avvik/feil/mangel som har resultert i et produkt som kan medføre skadelige fremmedstoffer i matproduserende dyr
- andre forhold som foranlediger vurdering av om apotekets tilvirkertillatelse må trekkes f.eks. forfalsket dokumentasjon, mangel på nødvendig kompetanse eller mangel på nødvendige ressurser

Stort avvik:

- forhold som innebærer en moderat risiko for pasientens sikkerhet på grunn av feilekspedering ved gal eller mangelfull rådgivning eller ekspedering av produkter med kvalitetsbrist som burde vært oppdaget i apoteket
- avvik/feil/mangel som har resultert i eller kan resultere i et produkt som ikke er i overensstemmelse med resept/rekvisisjon, produktets markedsføringstillatelse eller godkjent spesifikasjon.
- forhold som indikerer et vesentlig avvik i forhold til god tilvirkerpraksis (EU-GMP) og/eller lov og forskrift
- avvik/feil/mangel som indikerer et vesentlig avvik i forhold til tilvirkertillatelsen
- avvik/feil/mangel som indikerer en svikt/feil i prosedyren for frigivelse av batcher eller at kontrollfarmasøyt ikke har fullført sine legale plikter
- andre forhold som vurderes slik at driften er uforsvarlig, f.eks. mangelfull utføring av og/eller kontroll med sentrale faglige rutiner, eller en kombinasjon av flere «andre» avvik

Andre avvik:

- forhold som ikke vurderes å utgjøre noen signifikant risiko for pasientens sikkerhet på grunn av feilekspedering, feil ved tilvirkning, gal eller mangelfull rådgivning eller ekspedering av produkter med kvalitetsbrist som burde vært oppdaget i apoteket
- avvik fra myndighetskrav som ikke vurderes slik at driften er uforsvarlig jf. kriteriene for kritiske og store avvik