

# Sjukehusapoteket i Stavanger

---



## Rapport rotårsaksanalyse/CAPA -Gjennomført etter avvik ved mikrobiologisk validering av produksjonslokale

---

01.08.2016

Aashild Lone, Sjukehusapoteket i Stavanger

Christina Strunck, Sjukehusapoteket i Stavanger

Christer Bakke Frantzen, Sjukehusapoteka Vest HF

## Innhold

Sammendrag .....	3
Innledning.....	3
Metode.....	3
Resultater .....	4
Is – is not analyse.....	4
Analyseverktøy - Fiskebeinsdiagram .....	6
Diskusjon .....	7
Oppsummering av tiltak (CAPA).....	10
Konklusjon .....	11
Vedlegg.....	12
Vedlegg 1: Valideringsoversikt uke 20-29 2016 (avleste prøver) –nedfallsskåler.....	12
Vedlegg 2: Valideringsoversikt uke 20-29 2016 (avleste prøver) – overflater .....	12
Vedlegg 3: Grenseverdier for Colony forming units (CFU) i klasserte rom .....	13
Vedlegg 4: Bilder.....	14
Vedlegg 5: Kopi av endringskontroller vurdert som relevant for hendelsen.....	16

## Sammendrag

Arbeidsgruppens vurdering er at følgende forhold utgjør mest sannsynlige årsaker til hendelse som har gitt positive dyrkingsprøver både for kontakt- og nedfallsskåler på sterillab ved Sjukehusapoteket i Stavanger:

- Uregelmessigheter/defekt i ventilasjon (integritet av Hepa-filter/anslutning av filter til tak).
- Rutiner for prøvetaking til mikrobiologiske prøver
- Renhold av lokale og benk, samt rutiner knyttet til renhold av isolator.
- Bytte av desinfeksjonssprit

Det anbefales at det settes i verk adekvate tiltak (se tabell 4) for å redusere påvirkning av de aktuelle årsaksfaktorene før gjenåpning av laboratorium. Frekvens for testing og renhold økes (daglig) i en periode etter åpning for å redusere risiko for kontaminasjon.

## Innledning

Den 27.juli ble det oppdaget bakterievekst i rutinemessige prøver tatt på sterillaben ved Sjukehusapoteket i Stavanger. Bakterien er identifisert som *Bacillus* sp, som er samme bakterietype som medførte tilbakekalling av produkter fra apoteket ultimo juni 2016.

I det aktuelle laboratoriet produseres i all hovedsak TPN til inneliggende pasienter i Helse Stavanger, og hjemmepasienter. Som følge av funnet ble laboratoriet stengt, aktuelle produkt tilbakekalt og tiltak iverksatt for å ivareta produksjon på annen måte.

Hensikt med dette dokumentet er gjennom systematisk tilnærming å identifisere sannsynlige rotårsak(er) til hendelsen, prioritere disse ut fra et risikoperspektiv og deretter identifisere akutte og forebyggende tiltak (CAPA).

Apotekloven og legemiddelloven med tilhørende forskrifter utgjør en viktig del av lovgrunnlag som regulerer produksjonsvirksomhet i apotek. Legemiddelforskriften inneholder referanser til den europeiske farmakope som gir retningslinjer for god praksis (GMP) ved tilvirkning av legemidler. GMPens kapittel 1 pkt 1.4 (14) gir blant annet retningslinjer for hvordan kvalitetsavvik ved produksjon av legemidler skal følges opp:

*An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems. This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those. Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system based errors or problems have not been overlooked, if present. Appropriate corrective actions and/or preventative actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles.*

## Metode

Et utvalg ansatte fra apoteket med driftserfaring, avdelingsleder produksjon og stedfortreder for apoteker ble samlet på Sjukehusapoteket i Stavanger lørdag 30.juli for å delta i workshop med rotårsaksanalyse/CAPA som tema. Fagdirektør SAV deltok som ledelsens representant og fasilitator for arbeidet. Fra apoteket deltok følgende ansatte:

Ammal Keyse Mohamed (apotektekniker produksjon SiS)  
Tone Beathe Frafjord (apotektekniker produksjon, SiS)

Siv Berntsen (produksjonsfarmasøyt, SiS)  
 Christina Strunck (avdelingsleder produksjon, SiS)  
 Aashild Lone (stedfortreder apoteker, SiS)  
 Christer Bakke Frantzen (stedfortreder AD og fagdirektør, SAV)

Marianne Heggø Hansen, kontrollfarmasøyt ved Sjukehusapoteket i Bergen holdt en innledende presentasjon om Root Cause Analysis – rotårsaksanalyse/CAPA – (corrective and preventive actions) i starten av møtet.

I arbeidet ble det brukt en metodisk tilnærming for å 1) beskrive avvik, samt 2) gruppens oppfatning av mulige utfordringer:

1) Is – is not analyse for å beskrive problemstillingen, og deretter

2) Fiskebeinsdiagram med de fem M'ene i GMP; menneske, materiale, maskiner, metode og miljø (årsakskategorier). Det ble ikke gjennomført separate intervjuer med ansatte i avdelingen deltakere i workshop anses som representative for avdelingen.

I etterkant av utvalg av faktorer til fiskebeinsdiagram ble hver deltaker bedt om å velge ut tre årsaker de ut fra egen funksjon mente var viktig for oppfølging gjennom tiltak (CAPA). Etter at individuelle utvalg var gjort gjennomgikk gruppen alle årsakskategorier i plenum for å kvalitetssikre utvalg. Årsaksforhold der det var konsensus om at oppfølging ikke var kritisk ble parkert. Parkerte moment vil kunne hentes fram på et senere tidspunkt ved behov.

## Resultater

### Is – is not analyse

**Tabell 1: Is – is not analyse**

Fokus	Identifikasjon	Analyse	Data viser	Data viser ikke
Hva	Påvist bakterier i rutinemessig test fra sterillab (vekstprøver), både i rom og isolator.	Romvalidering overskrider grenseverdi for angitt romklasse (A, B – isolator) og (D – rom).	Vekst av Bacillus sp i vekstsskål.	Funn i andre rom (antibiotikarom, sluse, cyt.rom). Funn i produkt, produkt sendt til dyrking på blodmedium – svar ikke mottatt per 30.7 (produkt fra 30.6 testet på blodmedium – ingen vekst). Det foreligger ikke genotyping av bakterie fra hendelse 30.6, så prøven viser ikke om det er samme bakterie ved de to hendelsene.
Hvor	Kontaminasjon på overflater og i luft (nedfallsskåler) på sterillab,	Bakterier er påvist, kilde ukjent.	Vekst i sterilrom (kl D) og isolator (kl A) (både sluse og	Funn i andre rom (antibiotikarom, sluse, cyt.rom). Resultat fra luftsampler.

	Sjukehusapoteket i Stavanger.		produksjonssone) over grenseverdier for aktuelle romklasser.	
Når	<p>Først identifisert 30.juni (prøver fra 20.juni), andre gang 27.juli (prøver fra 18.juli).</p> <p>Når er problemet ellers sett? Protokoller fra mikrobiologisk kontroll viser funn under grenseverdier fram til ultimo juni 2016 for både overflate og nedfallsskåler.</p>	Prøveskåler med positivt resultat.	Vekst av Bacillus sp i vekstsskål.	<p>Vekst i uke 27-28 over grenseverdier for aktuelle soner/rom.</p> <p>Nedfall Uke 27: 0 Uke 28: Se vedlagt dokumentasjon.</p> <p>Overflate Uke 27: 0 Uke 28: Isolator 3 over grenseverdi, utløste tiltak – vask Klercide sp. Alc. Se vedlagt dokumentasjon.</p>
Hvem	Oppdaget ved rutinemessig mikrobiologisk kontroll av valideringstekniker. Alle som er i befatning med drift/operasjon av sterilrom (direkte eller indirekte) kan ansees som involverte i hendelsen.	<p>Prøve avlest etter 3 døgn i romtemperatur – ingen vekst observert.</p> <p>Deretter avlest etter 5-7 døgn ved 30-35 grader – vekst observert.</p>	Vekst av Bacillus sp i vekstsskål.	Opprinnelse og kilde for kontaminasjon. Eventuelle kilder til kvalitetssvikt.
Hvor mye	Påvirker alle produkter produsert i perioden etter prøvetaking og fram til dyrkingsresultat foreligger.	Risiko for at kontaminerte produkt introduseres for pasient. Ukentlig prøvetaking og lang dyrkingstid 8-11 dager gir risiko for at produkt produsert i kontaminert produksjonssone administreres til pasient.	Funn av kontaminasjon fra testdato.	Funn fra testdato til prøvesvar. foreligger.

## Analyseverktøy - Fiskebeinsdiagram

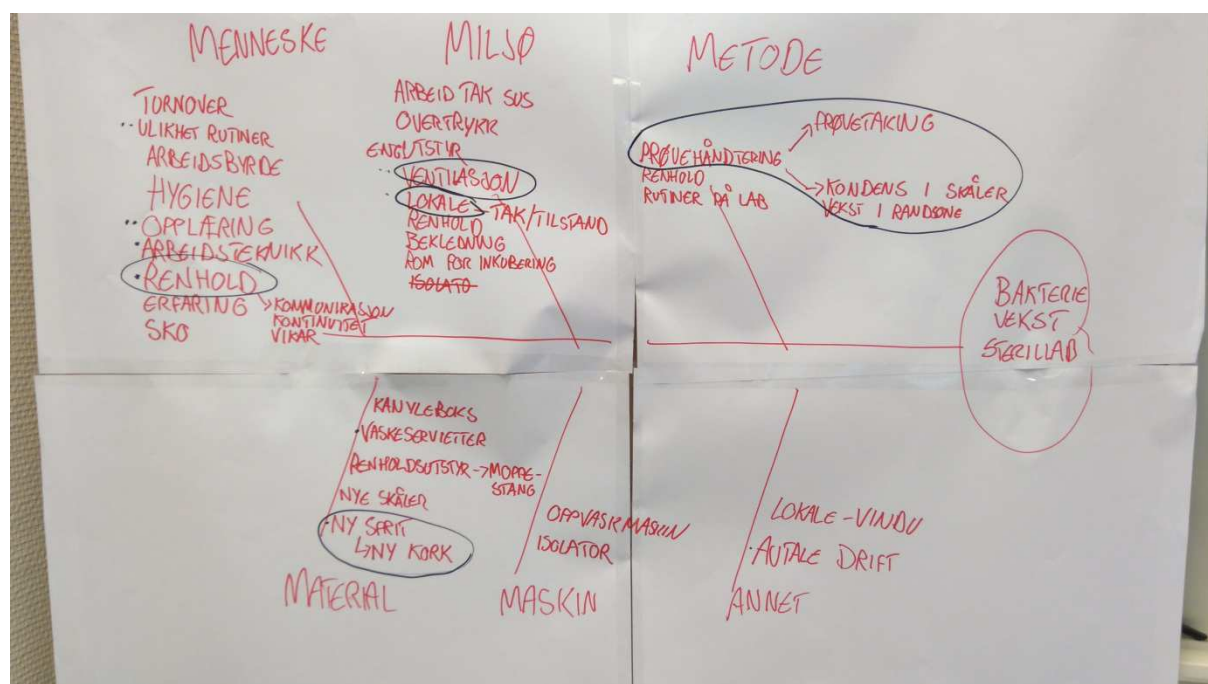
Mulige årsaker kombineres med faktorene : mennesker, materialer, metoder, maskiner, miljø og annet. Tiltak **merket med gult** prioriteres for gjennomføring før laboratorium blir åpnet for produksjon. Deltakerens kjennskap til og erfaring med system, etterlevelse, avvik og endringer (endringskontroll) er lagt til grunn for gjennomgangen.

**Tabell 2: Fiskebeinsdiagram**

Faktor	Mulige årsaker	Vurdering og konklusjon
Mennesker	Ulikhet rutiner/opplæring/arbeidsteknikk Erfaring/trygghet til å be om hjelp	Relevant, men trolig ikke hovedkilde.
	Arbeidsbyrde	Relevant, men trolig ikke hovedkilde. Turnover og sommerdrift er supplerende faktorer som det ikke kan sees bort i fra.
	Hygiene	Trolig ikke relevant her, det er ikke påvist kontaminasjon på andre lokasjoner.
	<b>Renhold</b>	<b>Aktuell for tiltak.</b> Frekvens og utførelse. Gjelder både rom og benker.
	Sko	Gjøre avsjekk på rutiner.
Materialer	<b>Renholdsutstyr – moppestang</b> isolator Nye skåler til dyrking	<b>Etablere rutine for avspriting og håndtering av moppestang.</b> Trolig ikke relevant. Brukes på andre lokasjoner, uten vekst.
	<b>Ny sprit – ny kork</b>	<b>Relevant for tiltak. Foreløpig tiltak: maks brukstid en arbeidsdag.</b> <b>Relevant for testing.</b>
	<b>Vaskeservietter</b> isolator Kanyleboks i isolator	Avvente tiltak. Ingen endring fra tidligere praksis som tilsier påvirkning.
Metoder	<b>Prøvehåndtering; prøvetaking, kondens i skåler</b>	<b>Aktuell for tiltak.</b> Herunder rom for dyrking på apoteket, teknikk.
	<b>Renhold</b>	<b>Aktuell for tiltak.</b> Frekvens og utførelse. Gjelder både rom og benker.
	Rutiner på lab	Se under «menneske».
Maskiner	Isolator	Ikke aktuell for tiltak utover rutinemessig vedlikehold. Vekst jevnt fordelt mellom de tre isolatorene på sterilrom.
Miljø	Arbeid tak SUS	Liten mulighet for påvirkning, arbeid snart avsluttet. Ventilasjonssystem kritisk faktor – mulig sammenheng?
	Overtrykk sterilrom	Overtrykk lavere enn forutsatt. Ikke aktuell for tiltak i denne omgang, huseier klarer ikke å

	<p>Ventilasjon</p> <p>Utforming av lokale</p> <p>Renhold</p> <p>Bekledning</p> <p>Rom for inkubering</p>	<p>levere høyere trykk.</p> <p>Aktuell for tiltak. Teste integritet av HEPA-filter og vurdere tilslutning mot tak.</p> <p>Vurdere tilstand tak, silikonerings rundt ventilasjon.</p> <p>Se under «mennesker».</p> <p>Vurdere tiltak knyttet til vask av tøy.</p> <p>Se under «metode».</p>
Annet	Avtale drift ventilasjon	Aktuell for tiltak

Bilde 1: Fiskebeinsdiagram



Bildetektst: Årsaksforhold som er innringet er vurdert av gruppen til å være aktuell for oppfølging. Årsaksforhold med en blå prikk på siden er vurdert som aktuell for oppfølging av en eller flere av gruppens medlemmer, men ikke prioritert av samlet gruppe. \*Det mangler ring rundt årsaksforholdene vaskeservietter og renholdsutstyr (en ring rundt begge).

## Diskusjon

**Risikovurdering:** Risiko er et produkt av sannsynlighet og konsekvens. I denne sammenheng er ivaretagelse av liv og helse for pasienter er lagt til grunn for risikodimensjon av analysen, og all kontaminasjon av sluttprodukt er uønsket, og medfører høy konsekvens uansett kilde. De ulike påvirkningsfaktorene vil imidlertid kunne gi ulik sannsynlighet for kontaminasjon. Gruppen har brukt beste skjønn i vurdering av sannsynlighet.

Eksempler på anvendelse av risikovurdering i utvalg av årsaksfaktorer som prioriteres for oppfølging:

**Kanyleboks.** Gruppen vurderer sannsynlighet for at kanyleboks skal utgjøre kilde til kontaminasjon som lav. Parkeres.

**Opplæring.** Gruppen vurderer at opplæring og retrening av ansatte har moderat til høy sannsynlighet for å være kilde til kontaminasjon av sluttprodukt. Kjennskap til opplæringsplaner og status for ulike ansatte i opplæringsløpet gjør at faktoren ikke vurderes som relevant for oppfølging. Parkeres.

**Renhold.** Sannsynlighet for at utførelse av renhold kan være kilde til kontaminasjon vurderes som moderat til høy, blant annet som følge av turnover og kompleksitet av oppgave. Overføres til tiltaksliste.

Arbeidsgruppen kom etter diskusjon og risikovurdering (beskrevet over) fram til konsensus om at følgende områder i ikke-prioritert rekkefølge bør overføres til tiltaksliste:

- Mennesker /metoder – renhold :

Identifisert mikrobe, *Bacillus* sp., kan skyldes ikke- tilfredsstillende renhold.

Tiltak:

- Gjennomgang av rutiner og sikre god opplæring. Påse at rutiner etterleves.
- Som følge av forrige tilsvarende hendelse er det allerede satt i gang retrening av renholderne. Denne må følges opp.

- Materialer: Renholdsutstyr – moppestang og vaskeservietter:

Dette er utstyr som brukes ved rengjøring inne i isolatorene. Utstyret flyttes ut og inn av isolatorene og kan være årsak til at mikrober som finnes i luften i produksjonslokalet kommer inn i arbeidsområdet i isolatoren.

Tiltak:

- Etablere rutine for avspriting og håndtering av moppestang
- Teste vaskeservietter for vekst av mikrober.

Ny type desinfeksjonssprit: Det er nylig tatt i bruk en ny type desinfeksjonssprit, ref endringskontroll. Når en flaske tas i bruk skiftes vanlig kork med en sprutekork, det medfører at innholdet som i utgangspunktet er sterilt, eksponeres for luften i rommet (mulighet for tilbaketiløp av luft til flaske). Samme type flaske/kork brukes også i andre produksjonslokaler, men pga mindre bruk blir flasken på sterillaboratorium stående i flere dager før den er brukt opp. De andre flaskene brukes opp raskere. Det er kjent at *Bacillus* sp. kan danne sporer i sprit.

Straktiltak: Maks brukstid settes til en arbeidsdag. Bytte tilbake til type desinfeksjonssprit som ble brukt på apoteket tidligere (med kork uten mulighet for tilbaketiløp av luft).

- Metoder – prøvehåndtering; prøvetaking, kondens i skåler:

Ved forrige hendelse var hovedteorien at kilden til vekst stammer fra håndtering av agarskålene og ikke fra produksjonsmiljøet. Bakgrunnen for dette var at flere av nedfallsskålene ikke viste vekst annet enn rundt kanten av skålen. Det er fortsatt oppfatningen at dette er en mulig årsak, men argumentasjonen er av flere årsaker svekket.

- 1) På flere av skålene er det stor vekst langs kanten, noe som kan tyde på at det er kontaminert kondens som har rent langs kanten av skålen og dermed gitt vekst. Men mange av skålene har også vekst i midten av skålen (se vedlegg).
- 2) De samme skålene brukes til prøvetaking også i de andre produksjonslokalene der det ikke har vært avvik.
- 3) Det er samme personalet som foretar prøvetakingen alle steder.
- 4) Produsenten av agarskålene har på forespørsel opplyst at de ikke har kjennskap til liknende tilfeller med de samme skålene.

Tiltak:

- Videreføring av tiltak fra forrige tilsvarende hendelse:



- Retrening av aktuelt personell i håndtering av agarskåler. Herunder gjennomgang av rutiner for hvordan skåler skal sluses inn i sterilrommet. Særlig oppmerksomhet knyttet til kilder til kontaminering av skåler i forkant av prøvetaking.
    - Fagsjef for produksjon har startet en gjennomgang av foretakets rutiner for dyrking av agarskåler.
  - Det er tatt ekstraordinære luftprøver i lokalene, og det vil også bli tatt luftprøver.
  - Ubrukte agarskåler ble satt i inkubator. Etter normal dyrkningstid (5 døgn) ble det ikke sett vekst.
- Miljø – Ventilasjon og utforming av lokale: Det er observert en sprekk i kanten av et HEPA-filter i taket. Dette kan bety at filtreringen ikke er tilfredsstillende og har gitt kontaminering.
- Tiltak:
- Inspeksjon av filteret ved leverandør Bryn ventilasjon er avtalt 2.8.
  - Logg over evt. driftsstans og varierende luftmengde anskaffes fra teknisk avdeling. Driftsavtalen med Helse Stavanger HF må gjennomgås mht drift av anlegget, herunder blant annet kravspesifikasjoner, kommunikasjon og loggføring av driftsstans o.l.
  - Mikrobiologiske prøver fra 25.07. er klar til vurdering 01.08.
  - Prøver fra andre steder enn der det rutinemessig tas prøver, er til dyrking.
  - Øke frekvens av prøvetaking og renhold inntil videre (risikoreduserende tiltak etter åpning).
  - Vurdere dekontaminasjon med H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> apparat. Liten/ingen erfaring med bruk av dette i SAV produksjonslokaler.
  - Arbeide for å forkorte ventetid på prøvesvar:
    - Ta doble sett med prøver slik at et sett settes umiddelbart til dyrking i varmeskap, mens det andre settet først dyrkes flere dager i romtemperatur før varmebehandling.
    - Undersøke om det finnes «hurtigtester» for Bacillus sp.

Bekledning: Vask og håndtering av bekledning utføres forskjellig av de ansatte. Dette er trolig ikke årsak til kontaminasjon, men rutiner må gjennomgås.

## Oppsummering av tiltak (CAPA)

**Tabell 3: Korrigerende tiltak (strakstiltak):**

Tiltak	Utført tidspunkt
Stengt sterilrommet for produksjon	27.7 kl 1500
Nedvask av rom og isolator med Klercide Sporicidal alc.	28.7
Økt prøvefrekvens (nedfallsskåler)	29.7

**Tabell 4: Forebyggende tiltak**

Tiltak	Utføres tidspunkt
<b>Ventilasjon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test av HEPA-filter</li> <li>• Undersøke sprekk i silikon mellom ventilasjonssystem/tak</li> <li>•</li> </ul>	Tirsdag 2.8
<b>Renhold og testing:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedvask etter test av ventilasjon</li> <li>• Utføre daglig renholdsrutine av rom (vask av rom og arbeidsbenker)</li> <li>• Videreføre retrening av renholdspersonell</li> <li>• Etablere rutine for avspriting av moppestang.</li> </ul>	Ved gjenåpning av rom og inntil videre.
<b>Desinfeksjonssprit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skifte desinfeksjonssprit til type som ble benyttet før endring</li> </ul>	Før gjenåpning av rom
<b>Prøvehåndtering nedfallsskåler/kontaktsskåler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utføre daglig testing med kontakt- og nedfallsskåler. Ta doble tester; en prøve til romtemperatur (3 dg) og en til inkubator (5-8 dg).</li> <li>• Videreføring av tiltak fra forrige tilsvarende hendelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Retrening av aktuelt personell i håndtering av agarskåler. Herunder gjennomgang av rutiner for hvordan skåler skal sluses inn i sterilrommet. Særlig oppmerksomhet knyttet til kilder til kontaminering av skåler i forkant av prøvetaking.</li> <li>○ Fagsjef for produksjon foretar gjennomgang av foretakets rutiner for dyrking og håndtering av agarskåler.</li> </ul> </li> </ul>	Ved gjenåpning av rom og inntil videre.  Før gjenåpning av rom.  Innen utløp av uke 34.

## Konklusjon

Arbeidsgruppen ser det som avgjørende hva inspeksjonen av HEPA-filteret og gjennomgangen av ventilasjonssystemet og –driften 02.08. avdekker. Her er det en mulighet for at det vil framkomme en sterkere indikasjon på årsak til avvik. Hvis defekter/uregelmessigheter knyttet til ventilasjon forkastes, må det arbeides videre med alle andre foreslåtte tiltak.

## Vedlegg

### Vedlegg 1: Valideringsoversikt uke 20-29 2016 (avleste prøver) – nedfallsskåler

Nedfallsskåler					Klasse	Frekvens Uke nr	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
Rom	Rom nr	Benk	Skål nr	Plassering													
Antibiotikarom	T51P		N12	På trillebord	D	1/mnd			0								
		Isolator	N13	Bak i benken til høyre	A	1/uke	0	0	0	0	I.U	0	0	0	0	0	0
		Isolator	N14	Bak i benken i midten	A	1/uke	0	0	0	0	I.U	0	0	0	0	0	0
		Isolator	N15	Bak i benken til venstre	A	1/uke	0	0	0	0	I.U	0	0	0	1	0	0
Sluse til Abrom	T50P		N16	På trillebord	D	1/mnd			0			0					
Vaskerom			N17	På benk ved varesluse til sterilrom	D	1/mnd			1				1				
			N18	På benk ved oppvaskmaskin	D	1/mnd			3				1				
Sluse til sterilrom	T51R		N19	På hylle i uren sone	D?	1/mnd		se*			Mange	2			43		
Kjølerom	T24P		N29	På topphylle vogn, andre fra døren	UK	1/mnd			38				1 bakt 1 sopp				
Sterilrom		Isolator I WO 8106	N30	Bak i benken til høyre	A	1/uke	0	0	0	0	?	0	0	2	0		
		Isolator I WO 8106	N31	Bak i benken i midten	A	1/uke	0	0	0	0		40	0	0	1	1	
		Isolator I WO 8106	N32	Bak i benken til venstre	A	1/uke	0	0	0	0		?	0	0	0	0	
		Isolator II WO 8107	N33	Bak i benken til høyre	A	1/uke	0	0	0	0	34	0	0,0	0	0	0	
		Isolator II WO 8107	N34	Bak i benken i midten	A	1/uke	0	0	0	0	0	10	0,0	0	0	30	
		Isolator II WO 8107	N35	Bak i benken til venstre	A	1/uke	0	0	0	0	0	15	0	0	0	2	
		Isolator III WO 8108	N36	Bak i benken til høyre	A	1/uke	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0	0	
		Isolator III WO 8108	N37	Bak i benken i midten	A	1/uke	1	0	0	0	0	20	0,0	0	0	0	
		Isolator III WO 8108	N38	Bak i benken til venstre	A	1/uke	0	0	0	0		0	0,0	0	0	0	
	7	Trillebord I	N39	På toppen	D	1/mnd		0			Mange	1		Mange			
		Trillebord II	N40	På toppen	D	1/mnd		6			Mange	1		Mange			
		Trillebord III	N41	På toppen	D	1/mnd		3			Mange	4		19			
		Vogn I	N42	På topphylle	D	1/mnd		1			Mange	4		Mange			
		Isolator I	N43	På topp av venstre sluse	D	1/mnd		0			Mange	0		5			
		Isolator II	N44	På topp av høyre sluse	D	1/mnd		1			Mange	0		20			
		Isolator III	N45	På topp av venstre sluse	D	1/mnd		0			Mange	4		Mange			

### Vedlegg 2: Valideringsoversikt uke 20-29 2016 (avleste prøver) – overflater

Overflater					Klasse	Uke Dato	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Rom	Rom nr	Benk	Skål nr	Plassering												
Antibiotikarom	Antibiotikarom	T51P		D O10	På trillebord					0						
			Isolator	A O11	I arbeidssone i midten	0		0	0	I.U	0	0	0	0	0	0
			Isolator	B O12	I høyre sluse	0		0	0	I.U	0	0	0	0	0	0
			Isolator	B O13	I venstre sluse	0		0	0	I.U	0	0	0	0	0	0
Sterilrom	Sterilrom	T54P	Isolator I WO 8106	A O19	I arbeidssone i midten	0	0	0	I.U	0	26	0,0	0	1	0	
			Isolator I WO 8106	B O20	I høyre sluse	0	0	0	I.U	0	0	0,0	0	1	Fullt	
			Isolator I WO 8106	B O21	I venstre sluse	0	0	0	I.U	0	10	0,0	0	0	4	
			Isolator II WO 8107	A O22	I arbeidssone i midten	0	0	0	0	Mange	0	0,3	0	0	Fullt	
			Isolator II WO 8107	B O23	I høyre sluse	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	5	
			Isolator II WO 8107	B O24	I venstre sluse	0	0	0	0	17	0	0,1	0	0	5	
			Isolator III WO 8108	A O25	I arbeidssone i midten	0	0	0	0	10	0,0	0	17	0		
			Isolator III WO 8108	B O26	I høyre sluse	0	0	0	0	0	0,0	0	Fullt	Fullt		
			Isolator III WO 8108	B O27	I venstre sluse	0	0	0	0	0	0,0	0	0	0	26	
				D O28	På trillebord I			0				3			33	
				D O29	På trillebord II			4				Mange			Fullt	
				D O30	På trillebord III			0				15			0	
				D O31	På topphylle			2				0			0	

### Vedlegg 3: Grenseverdier for Colony forming units (CFU) i klasserte rom

[GMP vol 4, Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products;](#)

19. Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation:

	<b>Recommended limits for microbial contamination (a)</b>			
<b>Grade</b>	air sample cfu/m <sup>3</sup>	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes

(a) These are average values.

(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

## Vedlegg 4: Bilder

Bilde 1: Prøveskåler uke 25 overflate sterilrom ( forrige hendelse – mest vekst langs kantene )



Bilde 2: Prøveskål O26 uke 29 overflate sterilrom



**Bilde 3: Isolator**



**Bilde 4: Mopp**



**Bilde 5: Hepa-filter. Sprekk/ hevet takplate**



### Vedlegg 5: Kopi av endringskontroller vurdert som relevant for hendelsen

Dato	Utstyr/lokale/prosess	Årsak og beskrivelse av ønsket endring
03.05.16	Bruk av steril sprit til slusing av varer og utstyr samt vasking av lokaler og isolator.	Vi har i lengre tid brukt Klercide 70/30 steril sprit med spray i produksjonavdelingen. Vi har i løpet av det siste halve året opplevde levringssvikt to ganger, samt at den avgir litt lukt, danner aerosoler og spruter litt utover
01.07.16 <i>Endring fra 03.05.16</i>	SAVVy «Utfør mikrobiologisk validering av lokaler, utstyr og arbeidsteknikk» og Prosedyre «PRO 041-S Valideringsteknikers oppgaver»	Dagens skåler er autoklavert og oppbevares i kjølerom. De har derfor ofte kondens under lokket allerede før de blir tatt i bruk  Leverandør kom derfor høsten 2015 med tilbud overfor SAV på «Triple Wrapped sterile Tryptone Soya Agar», som er strålesterilisert og derfor kan oppbevares i romtemperatur.  Fagsjef PRO anbefaler at endringen blir foretatt. Viktigste konsekvens er at lager av ubrukte skåler må endres i apoteket.
01.07.16 <i>Endring fra 27.06.16</i>	SAVVy «Utfør mikrobiologisk validering av lokaler, utstyr og arbeidsteknikk» og Prosedyre «PRO 041-S Valideringsteknikers oppgaver»	Valideringsteknikerne arbeidsstasjon blir også brukt til lesing av e-post/opplæring av PRO-personell og pakking av diverse utstyr for PRO. Det er derfor ofte ikke plass tilgjengelig for valideringsarbeidet. Dette skaper uakseptable arbeidsforhold.  Valideringsfarmasøyt har, i samarbeid med avdelingsleder PRO og produksjonsfarmasøyt, vurdert at det er mulig å flytte arbeidet til «Usteril (galenisk lab)», som for tiden ikke er i bruk.
27.07.16	Steril rom med tilhørende 3 isolatorer.	Etter funn av vekst av bakterier på steril lab samt i 3 isolatorer, ble rommet stengt for produksjon, for ferdige ubrukte produkter ble tilbakekallt fra kunde. Rom og isolator måtte ha full nedvask og det ble av beredskapsgruppe i SAV bestemt at rommet ikke åpnes for produksjon før etter negative valideringstest. I mellom tiden produseres der på antibiotika rommet i negativ isolator.
01.08.16	Produksjonsrom med antibiotikabank	På grunn av tekniske problemer med Antibiotika-bank (feilmeldinger og trykkproblem) måtte isolatoren stoppes helt og dermed mistet vi innstillingene for tidslås på slusene og mellom slusene og selve produksjonskammeret. Derfor har vi inntil videre tatt i bruk stoppeklokker, en for hver sluse som teller ned. En tekniker står og passer på og er ansvarlig for når dørene kan åpnes. Fikk beskjed av ansv ingeniør fra AET at dette var en ok framgangsmåte inntil videre