



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Eindrapport van het BCLA
inspectiebezoek aan Pharmaline B.V.
te Oldenzaal, op 12 juli 2016

Utrecht, 2016

Naam van product(en) en farmaceutische vorm(en):

1. Geïnspecteerde site(s): Pharmaline B.V.
Münsterstraat 4
7575 ED OLDENZAAL

2. Activiteiten:

	Humaan	Veterinair	IMP
Fabrikant van eindproduct(en)			
Steriel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niet-steriel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sterilisatie van excipient, actieve substantie of geneesmiddel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Primair verpakken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Secundair verpakken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controlelaboratorium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Importeren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vrijgifte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Opslag en distributie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produceren van actieve stof	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Anders</u> : bereiden en collegiaal doorleveren van "ongeregistreerde geneesmiddelen"	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Datum van inspectie: 12-07-2016

4. Inspecteur(s): [REDACTED]
[REDACTED]

Expert(s): Naam van expert/assessor: Niet van toepassing
Naam van de Competent Authority(ies): Niet van toepassing

- 5.**
- Nummer vergunning(en) F
 - Farmatec aanvraagnummer
 - Registratie API Importeur
 - EMA referentienummer
 - Bereidende en collegiale leverende apotheek (BCLA)
 - Meldingnummer

6. Datum vorige inspectie: 13 maart 2014

Naam van inspecteur(s) vorige inspectie: [REDACTED]
[REDACTED]

7. Introductie:

Pharmaline is een bereidende en collegiaal leverende apotheek (BCLA). Pharmaline bereidt geneesmiddelen voor steriele, systemische en lokale toepassing. Het assortiment omvat ± 313 voorraadproducten en in 2015 circa 3080 verschillende actieve magistraal bereidingsprotocollen. Pharmaline levert de producten aan [REDACTED] apotheken en apotheekhoudende huisartsen.

De indeling van de productieafdelingen is als volgt:

- Officinalis (voorraadbereidingen).
- Magistralis (ad-hoc bereidingen en kleinschalige voorraadbereidingen).
- Steriel (steriel ad-hoc bereidingen en voorraadbereidingen).

Sinds de laatste inspectie zijn de volgende veranderingen doorgevoerd:

De afdeling magistralis is gesplitst in niet-steriel en steriel, voor beide afdelingen is er een verantwoordelijk apotheker aangesteld. Er is een apotheker aangesteld die zich met name bezighoudt met product dossiers. Het laboratorium team is uitgebreid. Verder is de samenwerking met [REDACTED] uitgebreid, deze voert met name vrijgifte analyse en houdbaarheidsonderzoek uit.

Het chemisch laboratorium is uitgebreid en bevindt zich deels op de locatie Deurningen. Daarnaast is er plaats voor microbiologische bepalingen voor EM monitoring en determinatie in het lab.

Het nieuwe gebouwbeheerssysteem is ingevoerd [REDACTED]. Er is een klimaatkast voor houdbaarheidsonderzoek, blistermachine en koelcontainer in gebruik genomen. De stellingen en kasten voor retentie- en referentiemonsters zijn vervangen. Er is een nieuw ERP-systeem met Fagron, dat per 14-11-2016 is ingevoerd.

Internationale samenwerking:

- De Competent Authority van het land waar de inspectie plaatsvond was/was niet geïnformeerd en nam/nam niet deel aan de inspectie.
- Niet van toepassing

8. Doel en reden van de inspectie:

- GMP GDP
- Circulaire collegiaal doorleveren door apothekers
2007-02-IGZ: Onderdelen GMP FA FT PD

Toelichting: de beoordeling van de onderbouwing van het onderzoek naar Farmacotherapeutische alternatieven (FA) en de farmacotherapeutische rationale (FT) valt buiten de scope van dit inspectiebezoek.

Ontvangen documenten:

- * Site Master File versie 10.
- * Assortimentsoverzicht incl. afzetgegevens

Toetsingskader:

- Geneesmiddelenwet , Regeling Geneesmiddelenwet .
- Wet Dieren, Besluit Diergeneesmiddelen , Regeling diergeneesmiddelen.
- EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).
- EU Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use
- Anders: Circulaire grootschalig bereiden door apothekers 2007-02-IGZ

9. Geïnspecteerde activiteiten:

Onderdeel			Onderdeel		
v	1	Farmaceutisch kwaliteitssysteem (kwaliteitbeheersing)	v	8	Klachten en recall
v	2	Personeel	v	9	Zelfinspectie
v	3	Gebouwen (ruimten) en Apparatuur	v	10	Distributie en verzending
v	4	Documentatie	v	11	Productdossiers
v	5	Productie	x	12	Farmacotherapeutisch alternatief
v	6	Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)	x	13	Farmacotherapeutische rationale
v	7	Uitbestede activiteiten	v	14	Site Master File

Niet geïnspecteerde activiteiten:

De onderdelen die zijn voorzien van een "V" zijn onderwerp geweest van inspectie.

De onderdelen die zijn voorzien van een "X" zijn geen onderwerp geweest van inspectie.

De onderdelen die zijn voorzien van een "N" zijn niet van toepassing.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers:

██████████, gevestigd apotheker, operationeel directeur
 ██████████, apotheker, manager magistralis steriel
 ██████████, apotheker, manager magistralis niet steriel.
 ██████████, apotheker, Qualified Person
 ██████████, apotheker, manager officinalis
 ██████████, QA/QC manager
 ██████████, commercieel directeur (bij voor- en nabespreking aanwezig)
 ██████████, hoofd R&D
 ██████████, algemeen directeur (bij voor- en nabespreking aanwezig)

11. Observaties en bevindingen van de inspecteur(s), en tekortkomingen:**11.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie.**

In dit onderdeel zijn de belangrijke tekortkomingen in het rapport van het bezoek van 13-3-2014 herhaald met in *cursief* een beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie van 12-07-2016. Kritische tekortkomingen zijn bij het bezoek van 13-3-2014 niet geconstateerd. Aan het eind van elke tekortkoming volgt een conclusie welke **vet** is weergegeven.

De 'overige' tekortkomingen zijn niet herhaald. In het betreffende onderdeel in hoofdstuk 15 van dit rapport zijn de tekortkomingen (kritisch, belangrijk en of overige) weergegeven die onvoldoende zijn gecorrigeerd.

B1 Het validatiesysteem is onvoldoende geïmplementeerd.

1.1 Diverse processen en apparaten zijn niet gevalideerd.

1.2 Het merendeel van de analysemethodes is niet gevalideerd.

1.3 Voor de analysemethodes die wel zijn gevalideerd, is niet vastgesteld dat ze stabiliteitsindicierend zijn, hoewel ze wel in het houdbaarheidsonderzoek worden gebruikt. Bij nieuwe (vanaf oktober 2013) analysemethoden wordt wel bekeken of ze stabiliteitsindicierend zijn.

(ref: EU GMP §5.21-5.24, 6.15, Annex 15 §36).

Het onderwerp validatie is onderdeel geweest van de inspectie. Verwezen wordt naar de paragrafen 11 en 15 van dit rapport.

De tekortkoming is deels gecorrigeerd.

B2 De houdbaarheden die aan de bereidingen worden toegekend zijn onvoldoende onderbouwd.

2.1 Er vindt geen structureel on-going houdbaarheidsonderzoek van de bereidingen plaats.

2.2 Een procedure voor on-going houdbaarheidsonderzoek van voorraadbereidingen ontbreekt.

2.3 De aan producten toegekende houdbaarheid is niet altijd onderbouwd met eigen stabiliteitsgegevens.

Houdbaarheidsonderzoek is structureel ingevoerd. Er is keuringsbeleid voor houdbaarheid en er zijn klimaatkasten voor retentie- en referentiemonsters. Er zijn nog tekortkomingen geconstateerd, zie paragraaf 11 en 15 van dit rapport.

De tekortkoming is deels gecorrigeerd.

B3 Er is onvoldoende controle op de actieve grondstoffen en de leveranciers daarvan.

3.1 Er zijn geen kwaliteitsovereenkomsten met de leveranciers van actieve grondstoffen.

Er zijn quality agreements met grondstofleveranciers. Audits zijn uitgevoerd bij de leveranciers van actieve grondstoffen

De tekortkoming is voldoende gecorrigeerd

11.1 Farmaceutisch Kwaliteitssysteem (kwaliteitbeheersing)

SOP 0031 en de lijst van changes voor het jaar 2016 is ingezien. Van deze lijst zijn een aantal changes geselecteerd en de documentatie van deze changes is opgevraagd. Changes 0079 en 0120 zijn ingezien. De aanvragen voor een change zijn gedateerd en de QP keurt de changes, indien van toepassing, goed met vermelding van goedkeuringsdatum.

Er is geen management review procedure, onderdelen van de review waren wel aanwezig. Er is PQR procedure, maar deze is nog niet volledig.

11.2 Personeel

Het totaal aantal medewerkers van Pharmaline bedraagt 136. Er zijn functieomschrijvingen voor de medewerkers. Van de medewerkers wordt een personeelsdossier bijgehouden. De opleiding, training en specialisatie van de medewerker is hierin opgenomen.

Het kwalificatie document van de chemisch analist MLO bestaat uit 5 pagina's en is uitgebreid beschreven. Het is ondertekend door de medewerker, de direct leidinggevende en de afdelingsmanager. Voor het laboratorium zijn er 4 kwalificaties, t.w. analist MLO niveau, analist HLO niveau, microbiologie en lab ondersteunend medewerker. Voor de productie zijn er kwalificaties voor de diverse toedieningsvormen (bijv. capsulieren, dermatica, steriel / aseptisch etc.). Voor de apothekers is er een overzichtelijke taakverdeling. Het kwalificatiedocument van de QP is ingezien. Het document is getekend door de voormalig QP en de gevestigd apotheker op 1-7-2013. GMP cursussen, die zijn gedaan in 2015 en 2016, zijn hierin opgenomen.

11.3 Gebouwen en apparatuur

Er is een rondgang gemaakt door de faciliteiten. Bij de goederenontvangst vindt de ingangscntrole plaats. Grondstoffen en verpakkingsmateriaal worden afgenomen van leveranciers die zijn opgenomen in interne lijst van goedgekeurde leveranciers. De binnenkomende producten worden voorzien van een uniek potnummer etiket.

Op de triage afdeling vindt de receptencontrole plaats en de afstemming met de afnemende apotheken. Individuele bereidingen worden hier vooraf geautoriseerd door de dagapotheker. Een receptbeoordelingsformulier (RBF) wordt ingevuld bij elke 1^e uitgifte van een product. In afwijking van de eigen procedure kan een autorisatie van de RBF gegeven worden ook indien er bv. geen indicatie is ingevuld door de afnemer.

Er is een aparte ruimte voor monsternamen, waarin een poeder afzuigkast is geplaatst, en die als klasse D (met onderdruk) is geclassificeerd. Utensiliën zoals lepeltjes worden eenmalig gebruikt.

De onderhoudsdossiers voor apparatuur zijn aanwezig in de apotheek. De kwalificatie documentatie van de autoclaaf D1385 is ingezien (Rapport-0056 september 2015). In de conclusie is aangegeven dat bepaalde programma's niet voldeden, hiervoor is een nieuw programma geïnstalleerd. Dit is in een apart rapport gerapporteerd.

De clean rooms van de afdeling steriel zijn klasse B en C ruimtes. Er zijn clean rooms voor risicovolle bereidingen (cytostatica) met een microbiologische veiligheidskabinet (MVK kast), maar deze worden weinig gebruikt. De overige clean rooms beschikken over LAF kasten.

De clean rooms van de afdelingen officinalis en magistralis zijn klasse D ruimtes.

In de verpakkings- en etiketteerruimte staat een etiketteermachine voor potjes en flesjes en een etiketteermachine voor doosjes.

In het magazijn staan drie Kardexen voor grondstoffen en eigen bereide producten. Een van de Kardexen is

bestemd voor producten, die koel moeten worden bewaard. In het magazijn vindt continue temperatuur monitoring plaats. Een temperatuurmapping studie is uitgevoerd. Monitoring van temperatuur, druk en luchtvochtigheid vindt plaats d.m.v. een gebouw beheersysteem [REDACTED]. Wanneer de ingestelde grenzen worden overschreden wordt er een signaal gestuurd naar de medewerkers van de Technische dienst. Er is in het magazijn geen aparte ruimte voor afgekeurde producten. Ongediertebestrijding is uitbesteed aan [REDACTED]

De voorraadproducten van de afdeling officinalis zijn voorzien van een uniek nummer op de potten en een groene sticker wanneer ze zijn vrijgegeven. De status van de producten is tevens vastgelegd in DMA, het geautomatiseerd systeem voor o.a. productie en logistiek. Maandelijks wordt een inventarisatie uitgevoerd op verpakkingsniveau.

11.4 Documentatie

Het assortimentsoverzicht incl. afzetgegevens is ingezien.

In de bereidingsprotocollen is niet duidelijk aangegeven voor welke activiteiten wel of niet een controle paraaf nodig is.

De actuele lijst van [REDACTED] afnemers, apothekers en apotheekhoudende huisartsen, is ingezien. Met deze afnemers heeft Pharmaline contracten afgesloten. Van een willekeurig geselecteerde apotheek is het getekende contract beoordeeld.

De volgende batchdocumentatie is ingezien:

- Spironolacton 12,5 mg tablet (charge 228643)

Er wordt een 100% visuele controle van de blisters uitgevoerd, deze is niet gedocumenteerd in de batchdocumentatie.

- en Oxybutynine hcl blaasspoeling 1mg/ml fl 100ml (charge 231964) is ingezien.

Geen bijzonderheden.

- Midazolam cassettes

Tijdens de bereiding wordt geen microbiologisch monitoring van de lucht uitgevoerd in de LAF kast, dit wordt maandelijks uitgevoerd.

11.5 Productie

Alle apparatuur is gekwalificeerd er is een planning voor de herkwalificatie van apparatuur waarin de laatste onderhoud/kwalificatie datum wordt bijgehouden. Deze lijst is nog niet volledig, de planning van activiteiten door externe bedrijven moet nog toegevoegd worden.

De herkwalificatie documentatie van de productieruimtes in 2015 is ingezien, geen bijzonderheden

Bij de introductie van een nieuwe voorraadbereiding worden eerst proefbereidingen uitgevoerd waarna beoordeeld wordt of procesvalidatie uitgevoerd moet worden. Procesvalidatie wordt uitgevoerd per procestype waarbij een "worst case product" wordt uitgekozen op basis van een risicoscore. Initieel worden 3 batches gemaakt, jaarlijks wordt ongoing process verificatie uitgevoerd op 1-2 batches per procestype. 89% van de voorraadproducten is procesvalidatie uitgevoerd.

Procesvalidatie documentatie voor Vitamine D3 5600IE/tablet is ingezien, analytische resultaten van de eindkeuring worden niet meegenomen in de procesvalidatie. Aanbevolen wordt om de analytische resultaten mee te nemen bij de procesvalidatie.

Aseptische handelingen op voorraad

De microbiologische proces hervalidatie voor aseptische handelingen op voorraad wordt 1x per jaar uitgevoerd i.p.v. 2x per jaar. Microbiologische monitoring van de lucht en werkblad in de LAF kast en vingertoppen worden dagelijks uitgevoerd. Bouillonafvullingen worden elke dag uitgevoerd.

De microbiologische monitoring data van juni 2016 is ingezien.

De schoonmaakvalidatie documentatie van de menger [REDACTED] en blistermachine [REDACTED] is ingezien. Een apart protocol en rapport is aanwezig. Als worst case product is resp. Tetracycline 3% zalf en hydrocortison 5 mg tabletten gekozen op basis van o.a. toxiciteit, schoonmaakbaarheid en oplosbaarheid. Alleen swabs zijn genomen, monsters zijn geanalyseerd op aanwezigheid actieve stof, risico op microbiële contaminatie is niet meegenomen. De schone hold time van apparatuur is niet meegenomen. Voor het finaliseren van de schoonmaakvalidatie zijn geen acties genomen om de schone status van de apparatuur te bevestigen door bv. verificatie monsters te nemen. Er is in de documentatie geen referentie gemaakt naar

"eerdere" schoonmaakvalidaties.

11.6 Kwaliteitsbewaking

Betreffende het houdbaarheidsonderzoek van met name systemische toedieningsvormen: dit is niet afgerond gelet op de toegepaste risicoanalyse. De procedure inzake het on-going stability onderzoek is vastgelegd in SOP 0074. Hierbij wordt een risicoanalyse toegepast om worst-case producten te identificeren. Hoe hoger de score hoe hoger de prioriteit voor het inzetten van houdbaarheidsonderzoek. Het betreffende overzicht met een risicoscore voor alle bereidingen is ingezien. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de analysemethode bij vrijgifte en de stabiliteitsindicerende analysemethode die bij houdbaarheidsonderzoek wordt toegepast.

Betreffende de voorraadbereidingen is nog niet in alle gevallen een houdbaarheidsonderzoek gestart, deels omdat de validatie van de analysemethode nog niet is afgerond. Het kan ook zo zijn dat het houdbaarheidsonderzoek nog niet is ingezet omdat de bereiding maar 1 keer per jaar wordt gemaakt. Een planning voor de validatie van analysemethoden is aanwezig, merendeel is afgerond, de realisatietermijnen voor de openstaande methoden zijn niet gedocumenteerd in de planning.

Het analytisch validatierapport Tetracycline HCl recovery van swab methoden is ingezien, geen bijzonderheden.

Pharmaline heeft een chemisch en microbiologisch laboratorium. Het chemisch laboratorium doet tests op eindproducten, houdbaarheid en stabiliteitsmonsters alsook schoonmaak validaties en proces validaties. Testen omvatten m.n. HPLC, UPLC, dissolutie testen en testen op slijtvastheid en hardheid. In het microbiologisch lab worden de resultaten van de microbiologische monitoring bepaald, zoals bijv. bouillon simulaties en sedimentatieplaatjes. Het bepalen van de huisflora wordt deels uitbesteed aan een extern lab, sinds april 2016 kan pharmaline een deel van de huisflora studies in huis uitvoeren. Inkeuring van bouillon en plaatjes wordt nog niet uitgevoerd.

De laboratoriumfunctie is uitgebreid, Pharmaline beschikt nu ook over een extra locatie te Deurningen. De laboratorium faciliteit op de locatie Het Haarboer 6, 7561 BL te Deurningen is bezocht. Pharmaline heeft een opiaatontheffing aangevraagd middels een aanvraagformulier dat op 7 juli 2016 naar Farmatec is gestuurd.

11.7 Uitbestede activiteiten

De procedure leveranciersbeoordeling (SOP-0053) is ingezien. De beoordeling van transporteurs moet verder uitgewerkt worden in de procedure. De beoordeling wanneer wel of niet een site audit nodig is niet eenduidig vastgelegd

De externe auditplanning van 2016 is ingezien, er is een overzichtlijst van de gebruikte leveranciers met hun status (niet gekwalificeerd, gekwalificeerd of herbeoordelen). Acties van een site audit worden vastgelegd in het auditrapport en in een Excel lijst.

Er zijn quality agreements met externe laboratoria en met grondstofleveranciers.

Betreffende de apparatuur is het onderhoud en kalibratie deels uitbesteed aan de apparatuur leveranciers. Verder is er een eigen Technische dienst voor de overige zaken.

11.8 Klachtenbehandeling en terugroepen van producten

De recall SOP die betrekking heeft op de producten die door Pharmaline zijn bereid en de bijbehorende checklist (form 0312) zijn ingezien (SOP-0017). De SOP 'klachtenafhandeling' is eveneens ingezien. Deze beschrijft o.a. de verantwoordelijkheden rond klachten. Er wordt onderscheid gemaakt in drie risicocategorieën, afhankelijk van de impact van het kwaliteitsdefect voor de patiënt.

De follow-up in de vorm van noodzakelijke maatregelen wordt bewaakt door middel van een CAPA systeem.

De documentatie van diverse recente recalls is ingezien.

Recall van ranitidine drank: de rapportage rond deze recall op apotheekniveau is uitgebreid vastgelegd in CAPA 923. Klachten van klanten over de stank van het product waren de aanleiding. Het product is geanalyseerd en voldeed nog steeds aan de specificaties. De grondstof kwaliteit is de meest waarschijnlijke root-cause, hierover is een klacht ingediend bij leverancier Fagron. Een onzuiverheid in de grondstof was toegenomen maar voldeed nog steeds aan de specificaties.

Recall van koolteer zinkoxide 5% pasta: deze recall op patiëntniveau is vastgelegd in CAPA 1003. De aanleiding was een klacht van een afnemende apotheker. De root-cause was dat er per vergissing een andere grondstof is gebruikt: Pix Lithantracis i.p.v. sol. Carbonis detergens. Het gehalte was 1,7% i.p.v. 5% en de geur was minder sterk. Verder was er een kleurverschil met andere charges. Diverse verbeter acties

zijn genomen en ingezien. De uitkomsten van het onderzoek zijn teruggekoppeld aan de klagende apotheker.

Recall van tetracycline mondspoeling 5%. De documentatie is vastgelegd in CAPA 1005. Het betrof 9 charges die bruin groen van kleur waren (i.p.v. geel). Het product voldeed aan de specificaties maar qua uiterlijk voldeed het niet. Er is houdbaarheidsonderzoek ingezet, op basis waarvan de houdbaarheid is verkort en de bewaarcondities zijn aangepast. Een antwoord aan de klagende apotheker kon niet worden getoond.

Recall van Betamethasone salicylzuur zalf op patiënt niveau. Deze recall is vastgelegd in CAPA 1064. De houdbaarheid van het product bleek korter te zijn dan de toegekende houdbaarheid. Betamethasone wordt sneller omgezet in ontledingsproduct t.g.v. salicylzuur. De recall van betamethasone fusidinezuur 2% crème, vastgelegd in CAPA 1077, was ook terug te voeren tot het feit dat het gehalte was afgenomen vanwege ontleding binnen de toegekende houdbaarheidstermijn.

11.9 Zelfinspectie

Interne audit planning van 2016 is ingezien, acties uit audits worden als CAPA's vastgelegd. Verandering in de planning van de audits wordt vastgelegd in een afwijking. Elke afdeling wordt jaarlijks geaudit. Elk proces wordt 1x per 3 jaar geaudit.

11.10 Distributie en verzending

Koelboxen zijn gevalideerd voor koelproducten.

11.11 Productdossiers

Van een beperkt aantal geselecteerde producten is het productdossier ingezien.

Het productdossier van Midazolam infuusvloeistof 2,5 en 5 mg/ml cassette 100ml is ingezien. Het productdossier is goedgekeurd in 2014. Hierover zijn geen opmerkingen. Het halffabricaat midazolam infuusvloeistof wordt ingekocht bij apotheek █████ en uitgevuld in cassettes m.b.v. █████ pomp. Er wordt een houdbaarheid van 3 maanden gehanteerd, als de resultaten van houdbaarheidsonderzoek daar aanleiding toe geven wordt dit uitgebreid naar 6 maanden. De gebruikte analysemethode is gevalideerd door █████ op 17-7-2015. De steriliteitstest cf. PhEur wordt toegepast.

Voor individuele bereidingen wordt er ter onderbouwing van de ontwerpqualiteit gebruik gemaakt van productkaarten op basis van werkinstructie WI-0308. Per API worden er productkaarten opgesteld. Enkele voorbeelden van productkaarten zijn ingezien.

11.12 Farmacotherapeutisch alternatief

De beoordeling van de onderbouwing van het onderzoek naar Farmacotherapeutische alternatieven en de farmacotherapeutische rationale valt buiten de scope van dit inspectiebezoek.

11.13 Farmacotherapeutische rationale

De beoordeling van de onderbouwing van het onderzoek naar Farmacotherapeutische alternatieven en de farmacotherapeutische rationale valt buiten de scope van dit inspectiebezoek.

11.14 Site Master File

Er was geen Site Master File beschikbaar

Er was een Site Master File beschikbaar, versie 10. Ondergetekenden beoordelen deze SMF als voldoende.

12. Overige zaken:

12.1 Andere specifieke zaken

Niet van toepassing.

12.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen)

Niet van toepassing.

12.3 Vragen naar aanleiding van de beoordeling van een aanvraag voor een handelsvergunning (marketing authorisation)

Niet van toepassing.

12.4 Monstername door inspecteur

Niet van toepassing

13. Verspreiding van het rapport:

- Openbaarmaking: www.igz.nl
- IGZ
- CBG-MEB Bureau Diergeneesmiddelen
- Bedrijf (vergunninghouder/aanvrager)
- European Medicines Agency
- Gevestigd apotheker
- Anders: Raad van Bestuur

14. Lijst van bijlage(n):

Bijlage: Definitie van Significante GMP Tekortkomingen

15. Lijst van tekortkomingen:

GMP tekortkomingen:

15.1 Kritische

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

15.2.1 De validatie van analysemethodes en schoonmaakvalidaties en de onderbouwing van de houdbaarheid vertonen tekortkomingen:

- Betreffende de validatie van analysemethodes is de planning onvoldoende inzichtelijk door het ontbreken van de realisatietermijnen.
- De volgende onvolkomenheden zijn gevonden in de schoonmaakvalidaties [GMP, hoofdstuk 6; Annex 15]
De onderbouwing voor het nemen van alleen swabs en geen spoelmonsters is afwezig
risico op microbiële contaminatie is niet meegenomen in de opzet van de schoonmaakvalidatie
De schone hold time van apparatuur is niet meegenomen
Voor het finaliseren van de schoonmaakvalidatie zijn geen acties genomen om de schone status van de apparatuur te bevestigen door bv. verificatie monsters te nemen.
Er is in de documentatie geen referentie gemaakt naar "eerdere"schoonmaakvalidaties [GMP, 5.21]
- Voor zover de analysemethodes niet zijn gevalideerd is de houdbaarheid onvoldoende onderbouwd [GMP, 6.15; Annex 15.1]

15.3 Overige

- 15.3.1 Afwijkend van eigen procedure kan een autorisatie van een receptbeoordelingsformulier worden afgegeven ook indien er bv. geen indicatie is ingevuld door de afnemer. [www.igz.nl; FAQ]
- 15.3.2 De afscheiding van de afgekeurde producten die zijn opgeslagen in de quarantaine ruimte, is onvoldoende ten opzichte van de andere producten [GMP, 3.18]
- 15.3.3 De volgende onvolkomenheden zijn gevonden in de bereidingsdocumentatie:
- In de bereidingsprotocollen is onduidelijk voor welke activiteiten een controleparaaf aanwezig moet zijn. [GMP, 4.20]
 - 100% visuele controle van blisters is niet gedocumenteerd in het bereidingsvoorschrift onderdeel blistersen.
- 15.3.4 Simulaties met zgn. media fills vinden niet tweemaal per jaar plaats, zonder onderbouwing [GMP, annex 1, 68] voor aseptische handelingen op voorraad zie Z3.
- 15.3.5 In de leveranciersbeoordeling is de beoordeling van transporteurs nog niet meegenomen. De beoordeling wanneer wel of niet een site audit nodig is, is niet eenduidig vastgelegd. [GMP, hoofdstuk 5]
- 15.3.6 Bij een van de klachten / recalls (tetracycline mondspoeling) bleek de klager niet te zijn geïnformeerd over de uitkomst van het onderzoek naar de klacht. [GMP, hoofdstuk 8]
- 15.3.7 De planningslijst voor onderhoud / kwalificatie van apparatuur is niet volledig omdat activiteiten door externe bedrijven ontbreken. [GMP, hoofdstuk 3]
- 15.3.8 Air samples worden niet afgenomen bij midazolam cassettes in kader van microbiologische monitoring tijdens operatie in klasse A ruimte [GMP, Annex 1.19].

Verdere tekortkomingen circulaire grootschalig bereiden door apothekers 2007-02-IGZ:

15.4 Farmacotherapeutisch alternatief, farmacotherapeutisch rationale en productdossiers

- 15.4.1 *Farmacotherapeutisch alternatief*
Niet beoordeeld.
- 15.4.2 *Farmacotherapeutisch rationale*
Niet beoordeeld.
- 15.4.3 *Productdossiers*
Zie 15.2 en 15.3.

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 Wettelijke

Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen

Niet van toepassing.

16. Commentaar van de inspecteurs op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Het plan van aanpak is door het inspectieteam als voldoende beoordeeld.

Aanbevelingen voor verdere acties door bedrijf:

Niet van toepassing.

17. Samenvatting en conclusie:

Op grond van bovenstaande concluderen de leden van het inspectieteam dat Pharmaline B.V. locatie Münsterstraat 4 7575 ED te Oldenzaal

wat betreft de geïnspecteerde activiteiten onder de Circulaire grootschalig bereiden door apothekers 2007-02-IGZ.:

- voldoet aan de Circulaire grootschalig bereiden door apothekers 2007-02-IGZ.
- voldoet aan de Circulaire grootschalig bereiden door apothekers 2007-02-IGZ. indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.
- niet voldoet aan de Circulaire grootschalig bereiden door apothekers 2007-02-IGZ vanwege:
 - niet voldoen aan het Circulaire onderdeel GMP
 - niet voldoen aan het Circulaire onderdeel FA
 - niet voldoen aan het Circulaire onderdeel FT
 - niet voldoen aan het Circulaire onderdeel PD

Volgende inspectie

Bij de volgende inspectie zal beoordeeld worden of de plannen daadwerkelijk geïmplementeerd zijn en of het kwaliteitssysteem wordt nageleefd.

Afsluiten inspectie

Met dit rapport wordt de inspectie van 12 juli 2016 afgesloten.

Handtekening: 

Datum: 15-2-2017

Naam: 

Coördinerend/Specialistisch Senior Inspecteur

Organisatie: Inspectie voor de Gezondheidszorg

Handtekening:

Datum:

Naam: ██████████

Coördinerend/Specialistisch Senior Inspecteur

Organisatie: Inspectie voor de Gezondheidszorg

Definition of Significant Deficiencies

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).