

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 1 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	--------------

49284814

תוכן עניינים

עמוד	סעיף	
2	1.	כללי
2	2.	הגדרות
6	3.	תוכן הנוהל
6	3.1	מערכת איכות
6	3.2	תנאי הכנה נאותים להכנות (Good Pharmacy Practice - GPP)
7	3.3	משאבי אנוש
8	3.4	היגיינה
8	3.5	מתקנים וציוד
10	3.6	תיעוד
12	3.7	מפרטים
12	3.8	הוראות (SOP- Standard Operating Procedures)
15	3.9	ייצור
16	3.10	חומרי מוצא
17	3.11	תהליכי רקיחת הכנה רוקחית
17	3.12	חומרי אריזה
18	3.13	פעולות אריזה
18	3.14	חומרים והכנות דחויים מעובדים מחדש ומוחזרים
18	3.15	בקרת איכות
20	3.16	עבודה במיקור חוץ
22	3.17	תלונות
22	3.18	בעיות איכות
22	3.19	החזרה מהשוק
22	3.20	ביקורות פנימיות
23	3.21	ביקורת חיצונית
23	4.	אחריות ליישום
23	5.	מסמכים ישימים
25	6.	נספחים
42		נספח 1: הכנות סטריליות
45		נספח 2: הכנות לא סטריליות: נוזלים, קרמים, משחות
45		נספח 3: הכנות רדיופרמצבטיות
45		נספח 4: הכנות רוקחיות לשימוש בניסויים קליניים
24	7.	תחולה
24	8.	תפוצה

שם הנוהל: הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 2 מתוך 45

49284814

1. כללי

נוהל זה מתווה את הדרישות לתנאי הכנה נאותים של הכנות מורכבות ובסיכון גבוה במעבדה של בית מרקחת.

סוגי ההכנות המאושרים לביצוע במעבדות בית המרקחת המוזכרות בנוהל הן הכנות: סטריליות, מורכבות והכנות פשוטות לא סטריליות לאספקה עצמית או לבתי מרקחת אחרים וכן הכנות שאינן תעשייתיות לצורך שימוש בניסויים רפואיים בבני אדם. הנוהל אינו בא לגרוע מהדרישות המפורטות בפקודת הרוקחים, תקנות הרוקחים (תנאי פתיחה וניהול של בתי מרקחת וחדר תרופות), תשמ"ב, 1982 והסכמת המנהל לנושא תקנה 29, אלא לרבות עליהם.

המייחד את פעילות בתי המרקחת המאושרים לביצוע הכנות מורכבות ובסיכון גבוה היא הדרישה לקיום מערכת איכות ותשתית פיזית הולמת כמפורט לעיל.

מטרת הנוהל

להתוות את המאפיינים של מערכת האיכות והתשתיות הפיזיות הנדרשות עבור הכנות רוקחיות מורכבות וברמת סיכון גבוהה בין אם סטריליות או שאינן סטריליות וכן עבור הכנות שאינן תעשייתיות שישמשו במסגרת ניסויים קליניים בבני אדם.

2. הגדרות

2.1 אביזר העברה - אביזר קבוע או ניתן להסרה המאפשר לחומר להיות מועבר אל ומחוץ למיכל או לאיזולטור פרמצבטי, ללא חשיפה לסביבה החיצונית.

2.2 איזולטור פרמצבטי - תא סגור היוצר סביבת עבודה מבוקרת ומבודדת.

2.3 איזולטור אספטי להכנות - איזולטור אספטי לפעולות הכנה המיועד להכנה של רכיבים פרמצבטיים או להכנות. הוא בנוי לספק סביבה אספטית בתוך האיזולטור במהלך ההכנה ותהליכי העברת החומרים. האוויר המגיע לאיזולטור עובר דרך מערכת סינון למיקרואורגניזמים (לפחות HEPA).

2.4 אזור נקי - אזור עם בקרת סביבה מוגדרת לזיהום חלקיקי ומיקרוביאלי, שנבנה ומתפקד כך שתצומצם הכניסה, היצירה והנוכחות של מזהמים.

2.5 אזור עבודה מבוקר - אזור עבודה סגור המצויד במערכת טיפול באוויר ומערכות סינון המפחיתות את רמת הזיהום לרמה מוגדרת מראש. אזור עבודה מבוקר יכול לשמש להגנה על הסביבה החיצונית מהחומרים המטופלים בתוכו לדוגמה חיסונים או ציטוטוקסיקה.

2.6 אזור קריטי - החלק באזור העבודה המבוקר, בו נמצאים מיכלים פתוחים והתכשיר חשוף. יש להפחית זיהום מיקרוביאלי וחלקיקים לרמות מקובלות בהתאם לשימוש המיועד.

2.7 אריזה - כל הפעילויות כולל מילוי ואריזה, שצריכה הכנה רוקחית לעבור על מנת להפוך להכנה רוקחית מוגמרת. (הערה: מילוי סטרילי לא יחשב כחלק מאריזה, צובר התכשיר עובר מילוי אך האריזות הראשונות לא נארזות סופית.)

2.8 אחראי שחרורים - הרוקח האחראי המשחרר את ההכנות הרוקחיות. יכול להיות הרוקח האחראי או רוקח אחר שהואצלה לו סמכות זו.

שם הנוהל: הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 3 מתוך 45

49284814

2.9 בודק שני- רוקח מורשה המשמש כבודק בתהליך ההכנה בשלבים הקריטיים שלה, כגון: שקילות, מדידות, חישובים, תהליכי חלוקה, הוספת חומרים להכנה. הבודק יבצע את עבודתו באופן בלתי תלוי במכין ההכנה ויתעד את הבדיקות בדפי ההכנה. בודק שני נדרש רק בהכנות מורכבות או בסיכון גבוה.

2.10 ביקורת פנימית- הערכה המתבצעת על מנת לנטר את תקפות מערכת האיכות ואת התאמתה לנוהל זה. ביקורות אלו יכולות להתבצע על ידי עובדים מיומנים המוקצים על ידי הארגון או בעזרת מומחים חיצוניים במיקור חוץ.

2.11 דו"ח חריגה- דו"ח חריגה הינו דו"ח המתעד כל חריגה מתהליכים סטנדרטיים ו/ או מתיעוד המתרחשת במהלך ההכנה ובעקבותיה מתבצעת פעולה מתקנת.

2.12 הכנה- סך הפעולות הנדרשות לביצוע הכנה לרבות רכישה של חומרים או הכנות, ערבוב, מיהול, שחרור, אחסון, משלוח ההכנות המוגמרים והבקורות הקשורות אליהם. הערה: אספקה פשוטה של הכנות רוקחיות על פי הוראות מאושרות, כאשר הכנות רוקחיות מוכנות לשימוש מידי (לדוגמא: המסת אבקה על פי ההוראות בעלון האריזה של תכשיר רשום ומאושר לפני שימוש איננה נחשבת להכנה). הכנות רוקחיות (להלן הכנות) מסווגות לארבע קטגוריות בהתאם למורכבות ההכנה ולרמת הסיכון הגלומה בהם: **הכנות פשוטות**- ראה הגדרה בנוהל נוהל לתנאי הכנה נאותים בבתי מרקחת **הכנות בינוניות**- ראה הגדרה בנוהל נוהל לתנאי הכנה נאותים בבתי מרקחת **הכנות מורכבות**- הכנה הדורשת ציוד והסמכה מיוחדת כגון: תנאי סביבה, מתקנים, ציוד ותהליכים על מנת להבטיח תוצאות תרפויטיות הולמות. דוגמאות: הכנות בשחרור modified, שתלים ופיתולות להשפעות סיסטמיות. הכנות אלו יבוצעו במרכזי הכנות בלבד (Healthcare Establishments) שאושרו לכך.

2.13 הכנות בסיכון גבוה- הכנות אספטיות וסטריליות. הכנות אלו יבוצעו במרכזי הכנות בלבד (Healthcare Establishments) שאושרו לכך.

2.14 הכנה לשימוש מיידי- הכנה הניתנת למשתמש מיד לאחר הכנתה ואיננה נשמרת במלאי.

2.15 הכנת מלאי- תכשיר שהוכן למלאי והוא זמין לניפוק על פי אישור אגף הרוקחות והרוקח המחוזי כמוגדר בהסכמת המנהל לתקנה 29.

2.16 הסמכה- הוכחה סיסטמית ומתועדת המבוססת על ניהול סיכונים שמתקנים, חדרים או ציוד עובדים כיאות, מתאימים לייעודם ובפועל נותנים את התוצאות המצופות.

2.17 הסגר (קרנטינה)- הסטאטוס של חומרי מוצא או חומרי אריזה, או תכשירי ביניים, צוברים או הכנות מוגמרים המבודדים פיזית או באמצעות אמצעים יעילים אחרים בעודם ממתנינים להחלטה על שחרורם או דחייתם.

2.18 ולידציה (=תיקוף) הוכחה סיסטמית מתועדת המבוססת על ניהול סיכונים ועומדת בדרישות GMP לגבי כך שתהליך מוגדר מוביל באופן הדיר לתוצאה הנדרשת.

2.19 זיהום צולב- זיהום של חומר או תכשיר בחומר אחר או בתכשיר אחר.

2.20 חדר נקי- חדר שבו ריכוז החלקיקים שמקורם באוויר, מבוקר ומתאים לתקן מוגדר. בחדר נקי הרמה המיקרוביאלית באוויר, על משטחים ועל ביגוד עובדים לא תעלה על הנדרש עבור רמת הניקיון המוגדרת.

שם הנוהל: הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 4 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	--------------

49284814

2.21 חומר אריזה- כל חומר המשמש באריזה של חומר מוצא, חומר ביניים או הכנה רוקחית מוגמר, למעט אריזה חיצונית המשמשת להובלה או שינוע. חומרי אריזה מחולקים לראשוניים ולשניוניים (חומר אריזה ראשוני נמצא במגע עם התכשיר חומר אריזה שניוני איננו בא במגע עם התכשיר).

2.22 חומר גלם פעיל- כל חומר או תערובת של חומרים שאליהם מיוחסת פעילותו של התכשיר המוגמר, או שפועל ככזה.

2.23 אצווה- כמות מוגדרת של חומרי מוצא, חומרי אריזה או הכנות העוברים עיבוד בתהליך אחד או בסדרת תהליכים כך שניתן לצפות שהיא תהיה הומוגנית.

2.24 חומר מוצא- חומר המשמש בהכנה של תכשיר רפואי. חומרי אריזה אינם כלולים בהגדרה זו.

2.25 ייצור - חלק מרקחת ההכנה, הוא כולל את כל התהליכים והפעולות בהכנה של תכשיר רפואי, מרגע קבלת החומרים, דרך העיבוד והאריזה ועד להשלמתו לתכשיר המוגמר. בשונה מהמוגדר בתקנות ה-GMP.

2.26 יציבות- משך הזמן שבו הכנה שומרת, על אותן תכונות ומאפיינים כמו במועד ההכנה,

2.27 כיול- סדרת פעילויות הבונה תחת תנאים ספציפיים, את הקשר בין ערכים המתקבלים על ידי מכשיר מדידה או מערכת מדידה או ערכים המיוצגים על ידי מדידת חומר והערכים הידועים של סטנדרט ייחוס.

2.28 מנדף בטיחות ביולוגי - תא מאוורר להכנות רוקחיות סטריליות ולהגנה על הסביבה, פתוח בחזית עם זרימת אוויר כלפי פנים להגנה על העובדים, מכיל מסנן HEPA המאפשר זרימה למינארית של אוויר מסונן כלפי מטה להגנה על ההכנה רוקחית, ומסנן HEPA נוסף לסינון האוויר היוצא להגנה על הסביבה.

2.29 מסנן HEPA - High-efficiency particulate absorption, מסנן אוויר העומד ביעילות המוגדרת בתקנים

2.30 איזולטור אספטי להכנות- איזולטור אספטי מקנה הגנה לעובד מחשיפה לרמות בלתי רצויות של חלקיקי תרופה באוויר במהלך הכנה סטרילית או אספטי או העברת החומר. האוויר עובר תחילה סינון דרך מערכת סינון למיקרואורגניזמים (לפחות HEPA) המסוגלת להכיל ריכוזים של חלקיקים באוויר בגודל הפיזיקלי ובמצב של התכשיר העובר הכנה. כאשר מתבצעת הכנה של הכנות הכוללות חומרים נדיפים מסוכנים יש לסלק את האוויר היוצא מהאיזולטור באמצעות אוורור.

2.31 מוסד בריאות- מוסד המספק הכנות רוקחיות מטופלים

2.32 בית מרקחת להכנות מורכבות ובסיכון גבוה - בית מרקחת לביצוע הכנות. בית מרקחת זה רשאי לבצע הכנות פשוטות מורכבות או בסיכון גבוה בהתאם לאישור שקיבל מהמנהל. בית מרקחת העומד בקריטריונים אלו רשאי לספק הכנות באמצעות בית מרקחת אחר או למטופליו.

2.33 מספר אצווה- צירוף ייחודי של מספרים, סמלים ו/או שילוב שלהם הייעודי לאצווה ומאפשר עקיבות אחר פרטי האצווה ומרכיביה.

שם הנוהל: הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 5 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	--------------

49284814

- 2.34 מפקח איכות** - העובד האחראי לפיקוח על תהליכי ההכנה במחלקה בה היא מתבצעת. עובד זה יהיה נוכח בעת ביצוע ההכנה בשלביה הקריטיים ויוכל להבטיח שהתהליך מתבצע על פי הכתוב. עובד זה יכול להיות רוקח או עוזר רוקח.
- 2.35 משמרת עבודה** - פרק זמן מוגדר שבו קיימת הוכחה המראה שמתקיימים תנאי עבודה מתאימים, לרוב עד 8- שעות.
- 2.36 ניהול סיכונים** - סך הפעולות שנועדו לזיהוי הסכנות וניתוחן והערכת הסיכונים הקשורים בחשיפה לסכנות אלה. הערכת סיכונים מתחילה בתיאור בעיה מוגדרת היטב או שאלת סיכון. כאשר הסיכון מוגדר היטב ישנן שלוש שאלות עקרוניות העוזרות לנתח את הסיכון: מה יכול להשתבש?, מהי הסבירות לכך שהוא ישתבש?, מהן התוצאות (חומרה)?
- 2.37 ניסוי קליני** - כמוגדר בפקודת בריאות העם, ואושר על פי נוהל ניסויים קליניים של אגף הרוקחות.
- 2.38 עבודה בסדרות** - ייצור סדרתי של מספר אצוות של אותו תכשיר באותו חוזק באופן רציף הנ"ל באישור הרוקח המחוזי ואגף הרוקחות בהתאם להסכמת המנהל 29.
- 2.39 עובד מוסמך** - רוקח או עוזר רוקח בהתאם לסעיף 23 לפקודת הרוקחים
- 2.40 עיבוד** - השלב בתהליך הכנת התכשיר הרפואי היוצר את צורת המתן
- 2.41 צובר תכשיר** - כל תכשיר שהשלים את שלבי ההכנה שלו עד לאריזה סופית.
- 2.42 רוקח אחראי** - רוקח אחראי כמשמעותו בפקודת הרוקחים תשמ"א 1981 לפי סעיף 10. האחראי הבלעדי לכל ההיבטים של ההכנה כולל השחרור של פריטים אלו.
- 2.43 תהליך סגור** - תהליך בו תכשיר פרמצבטי סטרילי עובר הכנה על ידי העברת מרכיבים סטריליים או תמיסות סטריליות למיכל אטום מעוקר מראש, ישירות או תוך שימוש באביזר העברה סטרילי ללא חשיפת התמיסה לסביבה החיצונית.
- 2.44 תאריך תפוגה/תאריך אחרון לשימוש** - תקופת סיום חיי המדף שלאחריה אין להשתמש בתכשיר.
- 2.45 תאריך אחרון לשימוש לאחר פתיחה** - סוף תקופת השימוש, שבו ניתן לקחת תכשיר או להשתמש בו אחרי שהאריזה נפתחה. בהתאמה, לאחר שהמנה הראשונה נלקחה מהאריזה.
- 2.46 תכשיר מוגמר** - תכשיר רפואי שעבר את כל שלבי ההכנה כולל אריזה במיכל הסופי.
- 2.47 תכשיר ביניים** - חומר המוכן חלקית, שעליו לעבור שלבי הכנה נוספים.
- 2.48 הכנות לשימוש מידי** - הכנות למתן מידי אחר ההכנה, שאינם עוברים אחסון או המתנה.
- 2.49 תרופה מסוכנת** - כל תכשיר או חומר העונה לפחות לאחד משש הקריטריונים הבאים: קרצינוגניות, טרטוגניות, רעיל למערכת הרבייה, רעילות לאיברים, חומרים הפוגעים ברמת הגנים, תרופות חדשות המחקות תרופות מסוכנות במבנה או טוקסיות.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 6 מתוך 45

49284814

3 תוכן הנוהל**3.1 מערכת איכות****3.1.1 עקרונות**

על מנת להגן על בריאות הציבור, הכנות רוקחיות יהיו באיכות גבוהה, בטוחות ויעילות. יש להכניס באופן שיתאימם למטרה שלשמה הם מיועדים ושאיכותם תשמר באופן תמידי בגבולות המוגדרים. על מנת להשיג מטרה זו יש להטמיע מערכת איכות הכוללת את עקרונות תנאי הכנה נאותים. מערכת האיכות תהיה מתועדת ויעילותה תנוטר.

3.1.2 הבטחת איכות

הבטחת איכות מייצגת את סך הפעולות שנועדו להבטיח כי הכנות רוקחיות הינם באיכות הנדרשת למטרתם. יש לבחון את יעילות מערכת האיכות והתאמתה באופן קבוע.

3.1.3 הבטחת איכות מוודאת כי :

3.1.3.1 תכנונם של הכנות רוקחיות ורקחתן נעשים על פי הידע העדכני ביותר.

3.1.3.2 תהליכי הכנה ופעולות בקרה מוגדרים בבהירות ומיושמים על פי עקרונות תנאי הכנה נאותים.

3.1.3.3 אספקה של הכנות רוקחיות תתבצע רק במידה והוכנו, נבדקו ואוחסנו בהתאמה לנהלים מוגדרים ומאושרים על ידי רוקח אחראי.

3.1.3.4 קיימים מדדים מתאימים להבטיח כי הכנות אושרו, אוחסנו וטופלו באופן שמאפשר להבטיח את איכותם לאורך כל חיי המדף וזמן השימוש שנקבע.

3.1.3.5 יהיו מערכות תיעוד מתוחזקות.

3.2 תנאי הכנה נאותים להכנות (Good Pharmacy Practice - GPP)

3.2.1 תנאי הכנה נאותים הינם החלק ממערכת האיכות, המבטיח כי הכנות ירקחו באופן קבוע בהתאמה לסטנדרטי איכות.

3.2.2 על מנת לרקוח הכנות רוקחיות באיכות קבועה, יש לעמוד בדרישות הבסיסיות הבאות :

3.2.2.1 עובדים יהיו מוסמכים ומיומנים בהתאם לתפקידם. יוגדרו אחריותם וכישוריהם. באופן ברור ויהיה תיעוד להסמכתם.

3.2.2.2 ציוד ומתקנים יתאימו למטרתם

3.2.2.3 כל תהליכי הבטחת האיכות יתוארו בהוראות ונהלים מתאימים ותתבצע הערכה תקופתית להתאמתם.

3.2.2.4 תהליכים הקשורים להכנה של הכנות רוקחיות יבוצעו על פי עקרונות ה-GPP כפי שמתוארים בנוהל זה. יהיו רשומות שיראו את ההיסטוריה המלאה של התכשיר.

3.2.3 יש לבצע הערכה של ההכנות הרוקחיות. ההערכה תתועד ותכלול לרוב :

3.2.3.1 סקירה של מסמכי ההכנה

3.2.3.2 במקרים המתאימים השוואת תוצאות בדיקות, תוצאות ניטור סביבתי ומפרטים

3.2.3.3 הערכה של כל חריגה

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 7 מתוך 45

49284814

- 3.2.4 ההכנות ישוחררו רק לאחר שהרוקח האחראי, אישר כי ההכנות עומדות בדרישות, על פי הנוהל.
- 3.2.5 הכנות רוקחיות, חומרי גלם וחומרי אריזה יטופלו ויאוחסנו כך שתובטח איכותם לאורך כל חיי המדף.
- 3.2.6 תתבצע ההערכה של תלונות, תתבצע חקירה של הגורם/ים לפגמים באיכות, יינקטו אמצעי זהירות למניעת הכנות לא מתאימות ולמניעת הישנות הפגמים באמצעות קביעת פעולות מתקנות ומונעות.
- 3.2.7 בקרת איכות הינה החלק של ה-GPP העוסק בדיגום, מפרטים ובדיקות. בארגון, בתיעוד ובשיטות השחרור המבטיחים כי הבדיקות הנדרשות והרלוונטיות מתבצעות בפועל ושחומרי מוצא, חומרי אריזה, חומרי ביניים והכנות רוקחיות מוגמרות משוחררות רק אם איכותם מתאימה לדרישות.

3.3 משאבי אנוש

3.3.1 עקרונות

ההקמה והתחזוקה של מערכת האיכות וההכנה הנכונה נשענת על ביצועם של עובדים. מסיבה זו יש צורך במספר מספק של עובדים מיומנים לביצוע כל הפעילויות. האחריות של כל עובד תתועד ותהיה מובנת ונהירה לו. עובדים יקבלו הדרכות ראשוניות ומתמשכות שיכללו את עקרונות ה-GPP, עקרונות מערכת האיכות והוראות ההיגיינה ההכרחיות.

3.3.2 דרישות כלליות

- 3.3.2.1 הרוקח האחראי, אחראי לאיכות ההכנות ולהתאמה לדרישות המפורטות בנוהל זה. ניתן ליפות את כוחם של עובדים מתאימים לביצוע מטלות מסוימות הנופלות באחריות הרוקח המורשה (לדוגמה מפקח איכות, אחראי שחרורים). יש למנות מחליף למילוי מקום הרוקח האחראי בהעדרו ובהתאם להוראות החוק.
- 3.3.2.2 בבית מרקחת בו מתבצעות הכנות רבות יהיה מספר מתאים של עובדים מיומנים לביצוע בקרה מלאה על פעולות הרכישה, האחסון, הייצור, הבקרה והשחרור של הכנות רוקחיות.
- 3.3.2.3 לבית מרקחת יהיה תרשים ארגוני המראה בפירוט את מבנה הדיווח הארגוני.
- 3.3.2.4 לכל עובד, כולל למחליפים יהיה תיאור תפקיד שיתאר את החובות והמטלות שלהם.

3.3.3 הדרכות והכשרה מתמשכת

- 3.3.3.1 עובדים חדשים יקבלו הדרכות בכל התחומים הנחוצים למילוי תפקידם עם גיוסם לתפקיד ועל בסיס מתמשך.
- 3.3.3.2 כל ההדרכות הניתנות לצורך הכשרה מתמשכת יינתנו ויתועדו. ההדרכות יכולות להתבצע בתוך הארגון או מחוצה לו.

3.4 היגיינה

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 8 מתוך 45

49284814

- 3.4.1 יש לוודא כי יהיו הוראות כתובות להיגיינה, התנהגות ולבוש של עובדים. העובדים יודרכו על הוראות אלו. הלבוש יתאים לאופי הפעילויות הנדרשות לביצוע.
- 3.4.2 יש לוודא כי יהיו הוראות כתובות להיגיינה, התנהגות ולבוש של עובדים. העובדים יודרכו על הוראות אלו. הלבוש יתאים לאופי הפעילויות הנדרשות לביצוע.
- 3.4.3 יש לצמצם את הסיכון לזיהום התכשיר על ידי עובדים באמצעות שיטות מתאימות. עובדים שידוע להם על כך שהם מטופלים או שיש להם פצע פתוח באזורים חשופים של הגוף, יודיעו למפקח האיכות. המפקח יחליט על התאמת העובד הרלוונטי לביצוע פעילויות ההכנה או על הצעדים הספציפיים הנדרשים להגנה על ההכנה רוקחית ולמניעת הזדהמות. במידה ולא ניתן לנקוט באמצעי הגנה מתאימים, לא תתאפשר מעורבות העובד בפעילויות ההכנה
- 3.4.4 יש להבטיח כי לא קיים סיכון לזיהום לא לעובד ולא להכנה רוקחית
- 3.4.5 אין לאכול, לשתות או לעשן בבית המרקחת, אלא באזורים שהוקצו לכך מחוץ לבית המרקחת
- 3.4.6 יש לחבוש ציוד נדרש למניעת זיהום והגנה על העובד כגון: משקפי עבודה, כפפות מתאימות, חלוקים חד פעמים, כיסוי ראש, כיסוי נעלים וכו'
- 3.4.7 יש לנקוט זהירות למניעת זיהום התכשיר באמצעות מגע עם העובד. יש לנקוט באמצעים נוספים בטיפול בהכנות הרגישות לזיהום מיקרוביאלי (לדוגמא: חיטוי ידיים, לבישת כפפות וכדומה).

3.5 מתקנים וציוד

3.5.1 עקרונות

מתקנים וציוד יתאימו לפעילויות המיועדות ולא יסכנו את איכות ההכנה רוקחית ואת בריאות העובדים.

3.5.2 דרישות כלליות

3.5.2.1 מתקנים וציוד יתוכננו, ייבנו, ישמשו, יתוחזקו וישודרגו באופן שיבטיח את התאמתם לפעילויות המיועדות ויצמצם את הסיכון לטעויות. המקום שיוקצה יהיה בגודל שיאפשר זרימת עבודה הגיונית והפרדה מתאימה של פעילויות.

3.5.2.2 על מנת להפחית את הסיכון לזיהום, לדוגמא זיהום צולב או הצטברות של אבק ולכלוך, נדרשים מתקנים וציוד מתוכננים היטב המאפשרים את ניקיונם השוטף וחיטויים וכן מאפשרים טכניקות עבודה מתאימות וזהירות.

3.5.2.3 יש לחטא את הציוד והמתקנים אחרי תיקון או תחזוקה.

3.5.2.4 יש לנקוט אמצעים מתאימים למניעת חדירה של חרקים ובעלי חיים אחרים (בקרת מזיקים).

3.5.2.5 פעילויות שטיפה וניקיון לא יהיו בעצמם מקור לזיהום.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 9 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	--------------

49284814

3.5.2.6 רק עובדים מורשים שקבלו הכשרה מתאימה יוכלו להיכנס לאזורי ייצור, אחסון ובקרת איכות.

3.5.2.7 יוגדרו וינוטרו תנאים סביבתיים במהלך ייצור, בקרת איכות ואחסון (כולל אחסון בקירור). ובמידת הצורך יבוקרו (בקרת טמפרטורה, ניטור לחות, תאורה מספקת, ניטור סביבתי מיקרוביאלי). תוצאות ניטור יתועדו, יוערכו וישמרו. כאשר התנאים חורגים מהגבולות המוגדרים, יש לנקוט בפעולות מתקנות מתאימות.

3.5.2.8 כל האזורים יהיו נקיים, מסודרים ומוארים היטב.

3.5.3 אזורי ייצור

3.5.3.1 אזורי הייצור יאפשרו הפרדה הולמת מפעילויות אחרות.

3.5.3.2 יש להפריד בין אזורי הכנה של צורות מתן שונות (לדוגמא מתקני ייצור יבש ורטוב). במידה והדבר אינו מתאפשר, תתבצע הערכת סיכונים מתועדת וינקטו אמצעים מתאימים לפני שצורות מתן שונות מטופלות באותו אזור, ובאישור הרוקח המחוזי.

3.5.3.3 ייועדו חדרים נפרדים להכנות הכוללות חומרים מסוכנים כגון ציטוסטטיים, פנצילינים, ביולוגיים, רדיו פרמצבטיים, תכשירי דם. במקרים יוצאי דופן ניתן יהיה לאשר עבודה בסדרות, בתנאי שנקטים אמצעי זהירות ספציפיים ובוצעה הערכת סיכונים.

3.5.3.4 חומרים והכנות יאוחסנו ויטופלו כך שתצומצם הסכנה לערבובים של הכנות שונות או של מרכיביהם, נמנע זיהום צולב ומצומצמת האפשרות לאי ביצוע או לביצוע שגוי של שלב בייצור.

3.5.3.5 אזורי דיגום ושקילה יופרדו באופן מספק מאזורי הכנה אחרים למניעת זיהום צולב.

3.5.4 אזורי אחסון

3.5.4.1 אזורי אחסון יהיו בעלי נפח מתאים על מנת לאפשר אחסון מסודר לפי קטגוריות של חומרים והכנות לדוגמא: חומרי גלם וחומרי אריזה, חומרי ביניים והכנות סופיות, הכנות בהסגר, משוחררות, פסולות, מוחזרות או הכנות שנקראו מהשוק (Recall).

3.5.4.2 חומרי גלם וחומרי אריזה יאוחסנו לרוב מחוץ לאזורי הייצור, אלא אם הם מופרדים ומסומנים כראוי.

3.5.4.3 תהיה הפרדה ברורה בין הכנות בהסגר, הכנות דחיות, מוחזרות או שנקראו מהשוק ויהיה סימון ברור לגבי הסטאטוס שלהם.

3.5.4.4 תנאי האחסון (טמפרטורה ולחות) הנחוצים לשמירה על איכות ההכנה יוגדרו וינוטרו. תהיה בקרה מתאימה לשמירת כל חלקי אזור האחסון בתנאים הנדרשים. יש לצייד אזורי אחסון ברשמים או מכשירי ניטור אחרים לאינדיקציה של חריגות מהגבולות, כך שניתן יהיה להעריך את השפעת החריגה ולבצע פעולות מתקנות.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 10 מתוך 45

49284814

3.5.5 אזורי בקרת איכות

פעילות בקרת איכות תתבצע באזור ייעודי.

אזורים משניים

3.5.5.1 חדרי מנוחה והתרעננות יהיו נפרדים מאזורים אחרים.

3.5.5.2 חדרי הלבשה ושירותים יהיו נגישים ויתאימו למספר המשתמשים. מספר חדרי השירותים לא יפחתו ממספר המוגדר על פי פקודת הרוקחות. לא יהיה מעבר ישיר מייצור או אזורי אחסון לשירותים.

3.5.6 ציוד

3.5.6.1 ציוד ההכנה יתוכנן, ימוקם ויתוחזק בהתאם לשימוש בו.

3.5.6.2 ציוד ייבנה כך שיאפשר ביצוע ניקיון יסודי בקלות. הציוד יישמר בתנאים נקיים ויבשים.

3.5.6.3 ציוד מדידה, שקילה ובקרה יהיה בדיוק המתאים. הוא יכיל וייבדק לתפקוד מתאים ויכיל מחדש בפרקי זמן מתאימים ולפחות אחת לשנה או על פי הוראות היצרן המוקדם מבין שניהם

3.5.6.4 ציוד פגום יסולק מאזורי הייצור ובקרת האיכות או לפחות יסומן ככזה באופן ברור.

3.6 תיעוד

3.6.1 עקרונות

תיעוד נאות על גבי נייר או בצורה אלקטרונית מהווים מרכיב הכרחי של מערכת האיכות. תיעוד מובן ונהיר מונע טעויות ומאפשר עקיבות אחר ההכנה.

3.6.2 דרישות כלליות

3.6.2.1 יש לתעד נתונים הנוגעים לאיכות.

3.6.2.2 המונח תיעוד כולל בעיקר :

3.6.2.2.1 מפרטים – מפרטים מאושרים חתומים ומתוארכים לחומרי מוצא, חומרי אריזה, הכנות ביניים וצוברים, במידה וישם, והכנות סופיות.

3.6.2.2.2 הוראות פרטניות לתכשיר- הוראות להכנה, אריזה, בקרת איכות ושחרור. ההוראות יתארו את ההרכב, יפרטו את חומרי המוצא וחומרים אחרים המשמשים לביצוע פעולות אלו וכן יפרטו את תהליך ההכנה והאריזה, בקרת האיכות והשחרור.

3.6.2.2.3 רשומות- מסמכים לתיעוד ההכנה, האריזה ובקרת האיכות. המסמכים יתעדו את מלוא ההיסטוריה של ההכנה הרפואית במהלך הכנתה.

3.6.2.2.4 נהלים כלליים והוראות לביצוע פעילות ומסמכים והוכחות אחרות המתעדות את ההיסטוריה והאיכות של ההכנה לדוגמא : קבלת טובין, דיגום, דוגמאות ייחוס של הכנות, בדיקה, שחרור, דחייה, כיוול, ניקיון, חיטוי, היגיינה, הדרכת עובדים והפעלת ציוד.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 11 מתוך 45

49284814

- 3.6.3 על הרוקח האחראי או רוקח שמונה לכך מטעמו לאשר את כל המפרטים, ההוראות והנהלים בחתימתו עם תאריך.
- 3.6.4 כל הנהלים יהיו קריאים, ברורים, בלתי משתמעים לשני פנים ומעודכנים.
- 3.6.5 מסמכים אלקטרוניים יהיו מוגנים כנגד שינויים לא מאושרים וכנגד איבוד נתונים. יש להבטיח את יכולת הקריאה של נתונים המאוחסנים אלקטרונית במהלך כל תקופת השמירה. מסמכים אלו יבטיחו את העקיבות השלמה לתהליך ההכנה של התכשיר.
- 3.6.6 כל שינוי שנעשה למסמך יהיה חתום ומתוארך. השינוי יאפשר לקרוא את המידע המקורי. הסיבה לשינוי תהיה ברורה. כני"ל לגבי רישומים אלקטרוניים.
- 3.6.7 רישומים להוראות הכנה (כולל מרשמים) ישמרו לפחות 5 שנים אחרי תום השימוש בהם. או לפחות לשנה אחרי תאריך התפוגה של התכשיר המוגמר. הארוך מבין השניים.

3.6.8 תיעוד להכנות לשימוש מיידי

- 3.6.8.1 להכנות לשימוש מיידי הדרישות המינימאליות הינן לפרט את שם ההכנה, מרכיביה, החוזק ותאריך התפוגה. במידה ונעשה שימוש במוהל, יש לציין את שם המוהל ומספר האצווה שלו. יש להשתמש בחומרי גלם מאושרים ויהיה על כך תיעוד מתאים.
- 3.6.8.2 המרשם יכול לייצג את הוראות ההכנה והאריזה. אם אין הוראה ספציפית תהיה הוראה כללית לכל סוג הכנה כגון הכנת כמוסות, משחות וכדומה.
- 3.6.8.3 ישמר מסמך המראה את שלבי המפתח והאריזה כולל אישור הרוקח האחראי לכל שלב וחתימה של מבצע ובדק לשלבים קריטיים.

3.6.9 תיעוד להכנות המוכנות באופן רגיל או עבור המלאי.

- 3.6.9.1 להכנות המתאימות להגדרה בנוהל זה, אין תיק רישום ולכן במידה והכנות לשימוש מיידי מיוצרות בתדירות גבוהה יותר או עבור המלאי, יש לשמור על המסמכים הספציפיים להכנה (תיק הכנה רוקחית). תיק ההכנה רוקחית יכלול: מפרטים, הוראות ורשומות, MASTER FORMULA, וספרות מקצועית תומכת מקובלת.
- 3.6.9.2 על מנת לקבוע מפרטים ספציפיים, הוראות ותהליכים להכנה רוקחית יש לבצע הערכה רוקחית לפני ההכנה. ההערכה תכלול סקירה מהספרות הרלוונטית לגבי נתוני בטיחות, רעילות, היבטים ביופרמצבטיים, יציבות ותכנון התכשיר.
- 3.6.9.3 תיק ההכנה רוקחית יכלול גם את סקירתה, קרי נתוני בדיקת QC, יציבות ותוצאות ולידציה והדירות ההכנה הרוקחית לאורך זמן)

3.7 מפרטים.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 12 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

- 3.7.1 יש לדאוג כי יוחזקו מפרטים מאושרים לחומרי מוצא וחומרי אריזה וכן עבור חומרי ביניים והכנות סופיות (לדוגמה הפנייה לפרמקופיאה או לספרות רלוונטית אחרת).
- 3.7.2 מפרטים לחומרי מוצא וחומרי אריזה יכללו :
- 3.7.2.1 שם (כולל הפנייה לפרמקופיאה, במידה וישם או לספרות המקצועית הרלוונטית)
- 3.7.2.2 תיאור חומרי המוצא והאריזה.
- 3.7.2.3 תהליכי דיגום ובדיקה עם הפניות (במידה וישם).
- 3.7.2.4 דרישות איכותיות וכמותיות עם גבולות קבלה.
- 3.7.2.5 דרישות לגבי אחסון והוראות אזהרה.
- 3.7.2.6 חיי מדף ואמצעי זהירות במידה וישם.
- 3.7.3 מפרטים לחומרי ביניים או הכנות רוקחיות מוגמרים יכללו :
- 3.7.3.1 שם
- 3.7.3.2 תיאור צורת המתן והחוזק
- 3.7.3.3 נוסחא
- 3.7.3.4 פרטי האריזה
- 3.7.3.5 הוראות לדיגום ובדיקה, או הפנייה לנהלים.
- 3.7.3.6 דרישות איכותיות וכמותיות עם גבולות קבלה
- 3.7.3.7 תנאי אחסון, דרישות מיקרוביולוגיות וכל הוראות טיפול מיוחדות כאשר ישם.
- 3.7.3.8 חיי מדף ואמצעי זהירות במידה וישם.

3.8 הוראות (SOP - Standard Operating Procedures)

- 3.8.1 הוראות הכנה יכללו :
- שם ההכנה הרוקחית
 - הפנייה למונוגרף פרמקופיאל וספרות מקצועית עליה מתבססת ההכנה
 - תיאור צורת המתן והחוזק
 - גודל האצווה
 - סוג וכמות של כל חומרי המוצא לשימוש
 - ניצולת תיאורטית של חומרי ביניים והכנה סופית.
 - הוראות מפורטות של שלבי הייצור
 - הוראות לבדיקות בתהליך (IPC - תהליך ביקורת פנימית) עם גבולות קבלה
 - תנאי אחסון (גם עבור חומרי ביניים) ואמצעי זהירות במידה וישם.
 - תוקף ההכנה מיום ייצורה ולאחר פתיחה.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 13 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

3.8.2 הוראות אריזה יכללו :

1. שם ההכנה הרוקחית
2. תיאור צורת המתן והחוזק
3. גודל האריזה
4. תמליל התווית או תווית המאסטר.
5. רשימת כל חומרי האריזה הנחוצים
6. הוראות מפורטות לשלבי האריזה כולל סוג, מפרט, גודל וכמות
7. הוראות ל-IPC עם גבולות קבלה.
8. תנאי אחסון (גם עבור תכשירי ביניים) ואמצעי זהירות במידה וישם.

3.8.3 רשומות הכנה ואריזה יכללו :

- 3.8.3.1 מידע איכותי וכמותי על כל החומרים ששימשו כגון, מספר אצווה של החומר ששימש או סימוכין אחרים, המאפשרים עקיבות למסמכי איכות אחרים (תכשיר, מספר אנליזה, מספר תעודה)

3.8.3.2 זיהוי התכשיר (כולל מספר אצווה ונוסחת הכנה) ותאריך הכנה.

1. מידע על כל הפעילויות ותצפיות כגון תיעוד ניקיון, ניקיון קו, שקילה, ניצולות של שלבי ביניים, קריאות וחישובים וכן של דיגום.
2. רשומות על IPC ספציפיים ועל תוצאות שהתקבלו.
3. ראשי תיבות או חתימה של המכין והבודק בשלבי הכנה משמעותיים ובבקורות.
4. תיעוד של כל חריגה מהוראות הכנה מאושרות.
5. ניצולות של ההכנה רוקחית המוגמרת
6. דוגמת תווית
7. מאזן תוויות (כמה הוזמנו וכמה הודפסו)
8. במידה וישם שם המטופל או זיהוי.

3.8.3.3 רשומת ההכנה תעבור הערכה סופית ותאושר ע"י הרוקח האחראי או אחראי השחרורים באמצעות חתימה ותאריך.

3.8.3.4 רשומות בקרת איכות יכללו :

1. שם התכשיר
2. צורת מתן וחוזק
3. מספר אצווה
4. שם מכין ההכנה או הספק
5. רשימת הבדיקות המבוצעות
6. שיטת בדיקה – כל חריגה מהשיטה תתועד ותוצדק.
7. תוצאות בדיקה : כאשר ישם תעודת האנליזה ממכין ההכנה או ספק כולל תאריך הבדיקה
8. תאריך תפוגה של חומר המוצא

שם הנוהל: הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 14 מתוך 45

49284814

9. תאריך הבדיקה

10. ראשי תיבות של הרוקח שביצע את הבדיקה ושל הבודק הנוסף (בודק שני רוקח/עוזר רוקח).

11. ראשי התיבות של הרוקח האחראי או אחראי השחרורים שקיבל החלטה על שחרור או דחייה של ההכנה רוקחית.

3.8.4 נהלים כללים ותיעוד נוסף

3.8.4.1 יש לדאוג לנהלים גם בנושאים הבאים לרבות:

1. קבלה, דגימה ושחרור של חומרי מוצא ואריזה
2. שחרור ודחייה של חומרי ביניים והכנות מוגמרות.
3. החזרה מהשוק של הכנות מוגמרות על פי נוהל החזרה מהשוק של אגף הרוקחות
4. כיוול והסמכה של ציוד (כגון אוטוקלבים, תנורי עיקור בחום, מדי חום, מאזניים, ציוד לקביעת נקודת התכה)
5. ולידציה של תהליכים
6. ניקיון, חיטוי ותחזוקה של ציוד (ציוד לסילוק מינרלים ממים, ציוד זיקוק, מקרר) ומתקנים.
7. הדרכת (כולל נושא של היגיינה).
8. הפעלת ציוד, במידה וישים.
9. נהלים לניטור, כולל מגמות
10. נהלים לפעולות שיש לנקוט במקרה של חריגות ותלונות
11. ביקורות פנימיות, ביצוע פעולות אלו יהיה מתועד בדפי המנה או בטופס מיוחד או ביומן.

3.9 ייצור

3.9.1 עקרונות

פעולות הייצור יבטיחו איכות נדרשת ויבוצעו ויפוקחו על ידי עובדים מתאימים.

3.9.2 דרישות כלליות

- 3.9.2.1 רקיחה תתבצע על ידי ובאחריות רוקח שיוכל להיעזר בעובדים מוסמכים.
- 3.9.2.2 חומרי מוצא יאושרו לפני השימוש בהם. הזהות, המשקל והנפח של כל חומרי המוצא ייבדקו על ידי בודק שני או על ידי מערכת ממוחשבת תקפה ומתוקפת (לדוגמה באמצעות בדיקת ברקוד, צרוף פלט לתיעוד משקלים וכדומה).
- 3.9.2.3 מלבד הכנות למטופלים פרטניים, הכנות יתבצעו על פי הוראה כתובה בה כל התהליכים הרלוונטיים מתוארים בפרוטרוט.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 15 מתוך 45

49284814

- 3.9.2.4 יש לנקוט בכל האמצעים למניעת זיהום צולב. רק עובדים מוסמכים מורשים להיכנס לאזור פעילויות ההכנות.
- 3.9.2.5 יש לתעד את שלבי התהליך שבוצעו.
- 3.9.2.6 הציוד והחומרים ששימשו לכל הפעולות יתאימו לייעודם.
- 3.9.2.7 בכל שלבי ההכנה יש להגן על הכנות וחומרים כנגד זיהום מיקרוביאלי וזיהומים אחרים.
- 3.9.2.8 בכל עת במהלך הכנה, כל ההכנות יהיו מזוהות. תוויות או אינדיקציות על מיכלים וציוד יהיו ברורות ולא מעורפלות.
- 3.9.2.9 סטאטוס העבודה בחדרי ההכנה ועל גבי הציוד יהיה ברור (בניקיון, בעבודה וכדומה).

3.9.3 מניעת ערבוב צולב

יש לנקוט בכל האמצעים הטכניים והארגוניים על מנת למנוע ערבוב צולב. כחלק מדרישה זו יש צורך במרחב עבודה ובו הציוד מסודר בסדר הגיוני.

3.9.4 הערכת סיכונים לתכשיר והוכחת התאמה

- 3.9.4.1 פוטנציאל הסיכון לפגיעה בבריאות במקרה של כשל (פגמים באיכות) משתנה בסוגי הכנות שונים ולכן יש לבצע הערכה של פוטנציאל זה ולתעד אותו על ידי עובד מיומן.
- 3.9.4.2 פוטנציאל הסיכון מושפע בעיקר על ידי ההסתברות של התרחשות טעות וסוגי ההכנות השונות.
- 3.9.4.3 דוגמאות לגורמי סיכון נלווים הם :
- 3.9.4.3.1 ריכוז נמוך של חומר פעיל שאיננו מסיס (סיכון למינון לא נכון בעקבות חוסר הומוגניות)
- 3.9.4.3.2 רגישות גבוהה לצמיחה מיקרוביאלית (סיכון לצמיחה מיקרוביאלית);
- 3.9.4.3.3 תקופות ארוכות יותר של אחסון או שימוש (סיכון לדגרדציה כימית, שקיעה או צמיחה מיקרוביאלית)
- 3.9.4.3.4 סוג המתקן בו מיוצר התכשיר (סיכון לזיהום במקרה של סביבת עבודה לא מבוקרת)
- 3.9.4.3.5 טכניקת עבודה לא טובה (סיכון לערבוב צולב וזיהום).
- 3.9.4.4 ההסתברות לזיהוי טעות אפשרית.
- 3.9.4.5 דוגמאות לגורמי סיכון נלווים :
- 3.9.4.5.1 כישורי העובד, סוג התכשיר שהוכן ואופן המתן, לדוגמה הכנות סטריליות למתן תוך ורידי (סיכון בעקבות תוצאות סיסטמיות של זיהום מיקרוביאלית).
- 3.9.4.6 מידע נוסף לגבי ניהול סיכונים נמצא בנוהל ה-Q9 ICH (ניהול סיכונים איכות) מוסמכים ישימים.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 16 מתוך 45

49284814

- 3.9.4.7 ינקטו הצעדים הנחוצים על מנת לזהות פוטנציאל סיכון ועל מנת להבטיח את האיכות הנדרשת.
- 3.9.4.8 הצורך להראות את התאמת הצעדים שננקטו תלוי בפוטנציאל הסיכון שזוהה ויש להעריך אותו.
- 3.9.4.9 במקרים בהם נמצא כי נחוץ להראות את התאמת הצעדים שננקטו יש לבצע את ההסמכות והתיקופים המתאימים. עקרונות ההסמכה והתיקוף מתוארים ב- Annex 15 של ה-PIC/S. אם אותו תהליך משמש למספר הכנות רוקחיות (מילוי אספטי של הכנות בנות השוואה) ניתן לבצע מחקר אחד על התכשיר בעל התרחיש הגרוע כשיש לקחת בחשבון את המאפיינים הרלוונטיים עבור כל ההכנות הדומות. עקרון זה מכונה bracketing.
- 3.9.4.10 בקרת שינויים-לפני ביצוע שינויים יש להעריך את השפעתם על האיכות. שינויים במתקנים מוסמכים, בהרכב או באיכות חומרי מוצא ושינויים בתהליכים תקפים יעברו ההערכה על ידי עובד מתאים המסוגל לקבוע לפני ביצוע השינוי האם יש צורך בהסמכה מחדש או תיקוף מחדש בעקבות השינוי ואת העומק הנדרש.
- 3.9.4.11 יש להגדיר מראש את התהליך ובפרקי זמן מתאימים לבדיקת ההתאמה של ולידציות קיימות. כאשר הוולידציה משתנה או אינה מקובלת, לדוגמא בעקבות סדרת שינויים קטנים שכל אחד מהם באופן פרטני לא היה משמעותי אך כאשר מחברים אותם יחד הופכים להיות משמעותיים, יש לבצע תיקוף מחדש.

3.10 חומרי מוצא

- 3.10.1 חומרי מוצא המשמשים להכנות יעמדו במפרטים הקיימים בסטנדרט פרמקופיאלי. חומרים שאין בנמצא עבורם מונוגרף פרמקופיאלי, יאושרו באופן חריג על ידי הרוקח האחראי ותיאום עם הרוקח המחוזי.
- 3.10.2 החומרים ירכשו ממקורות מהימנים ויאוחסנו בתנאים נאותים על פי המלצת היצרן, או הפרמקופיאה.
- 3.10.3 חומרי מוצא ישמרו באריזתם המקורית. במידה והחומרים מועברים לאריזות אחרות, אלו תהיינה נקיות ויישאו תווית המכילה את כל המידע הספציפי הקיים על האריזה המקורית ואשר נדרש לאצווה. יש להקפיד שהאריזה אליה מועבר חומר המוצא תהיה זהה לאריזה המקורית בהרכבה ובמאפייניה. בהיבט זה יש להבטיח את האיכות במהלך כל תקופת השימוש. אין לערבב בין אצוות שונות של חומרי מוצא באותה אריזה.
- 3.10.4 תאריך הפתיחה הראשונה יהיה מצוין על גבי האריזה ויינתן תוקף קצר יותר לשימוש מרגע הפתיחה. לדוגמא: אם חיי המדף של חומר הגלם הוא 5 שנים, חיי המדף יקוצרו לאחר פתיחה לשנתיים. בחיי מדף של שנתיים, התפוגה תקוצר לשנה מהפתיחה של האריזה.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
דף 17 מתוך 45	עדכון מספר:	מספר נוהל: 135	תאריך: 17 יולי 2013

49284814

3.10.5 חומרי מוצא ישנים או פגי תוקף יושמדו באופן הולם בהתאם לנוהל השמדות והשמדתם תתועד.

3.11 תהליכי רקיחת הכנה רוקחית

- 3.11.1 לפני התחלת ייצור, יש להבטיח ולתעד כי אזור העבודה והציוד חופשיים מפרטים שאינם נחוצים, נקיים וחופשיים מכל חומרי מוצא והכנות אחרות וממסמכים שאינם נחוצים לפעולת הייצור הנוכחית. כל הציוד מתפקד באופן משביע רצון. יש לדווח על בעיות אפשריות לאנשי מפתח (מפקח איכות, רוקח אחראי, אחראי שחרורים). יש להבטיח כי העובדים לובשים בגדים נקיים המתאימים לסוג ההכנה ושומרים על היגיינת ידיים טובה כמוגדר בסעיף 3.4 לנוהל זה.
- 3.11.2 חומרי ביניים יאוחסנו בתנאים נאותים ויתוו באופן ברור ושאיננו משתמע לשני פנים.
- 3.11.3 חומר עודף מיצור לרוב יושמד. יש להצדיק החזרה למלאי בהתאם להנחיות מתועדות. יש לשמור תיעוד זה.

3.12 חומרי אריזה

- 3.12.1 חומרי אריזה ישמשו רק במידה והינם מתאימים למטרה הספציפית. יש לוודא כי לא תהיה השפעה שלילית או תגובה של האריזות/ מיכלים או המכסים עם ההכנות. חומרי האריזה יתאימו לאופי ההכנה. ויקנו הגנה מספקת כנגד השפעות חיצוניות וזיהום אפשרי במידת האפשר.
- 3.12.2 תוויות יעמדו בדרישות התקנות לרבות:
1. שם ההכנה רוקחית
 2. צורת מתן
 3. שימוש פנימי/ חיצוני
 4. חומרי גלם פעילים וכמויות
 5. תכולה (כמות לדוגמא בגרמים, מספר טבליות וכדומה)
 6. מספר אצווה
 7. תאריך תפוגה
 8. שם מכין ההכנה
 9. תוויות זהירות במידה ונדרש
- 3.12.3 חומרי אריזה ישנים או פגי תוקף יושמדו בהתאם לנוהל השמדות והשמדתם תתועד.

3.13 פעולות אריזה

- 3.13.1 אריזות/מיכלים יהיו נקיים לפני שימוש.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 18 מתוך 45

49284814

3.13.2 על מנת להימנע מערבוב או מהעדר תיווי, יש לבצע את תהליך התיווי מייד לאחר מילוי וסגירה, אחרת, יש לנקוט באמצעי הבטחה למניעת בלבול וקיום הנדרש.

3.14 חומרים והכנות דחויים מעובדים מחדש ומוחזרים

- 3.14.1 חומרים והכנות דחויים יסומנו ככאלה ויאוחסנו באזורים נפרדים וחסומים לגישה
- 3.14.2 לא יתבצע עיבוד מחדש בהכנות שאינן עומדות במפרטים במקרים חריגים בלבד ורק לאחר אישור מהרוקח האחראי. במקרים אלה, הדבר יתבצע בהתאם להוראות כתובות ויתועד.
- 3.14.3 במקרים הנדירים של עיבוד מחדש יש לבצע ניהול סיכונים שיכלול את ההשפעות אפשריות לאיכות ההכנה ולתאריך התפוגה של ההכנה רוקחית כולל בדיקות נוספות נדרשות בעקבות התהליך.
- 3.14.4 הרוקח האחראי או אחראי השחרורים יחליטו האם לשחרר הכנות שעברו עיבוד מחדש לאחר שיבצעו הערכה למסמכים הרלוונטיים (ושל תוצאות הבדיקות הנוספות).
- 3.14.5 הכנות שנופקו והוחזרו ועזבו את הבקרה של מתקן ההכנות יושמדו. במקרים חריגים מהמפורט בסעיף זה, באישור הרוקח המחוזי בלבד תוך שמירת תיעוד מתאים.
- 3.14.6 אם קיים ספק כלשהוא לגבי איכות ההכנה הרוקחית, אין בה שימוש, אלא אם כן בבדיקה חוזרת הוסר הספק והכל בהתאם לנהלים כתובים.

3.15 בקרת איכות

- 3.15.1 עקרונות
- 3.15.1.1 מטרת בקרת האיכות להבטיח כי כל הדרישות המתייחסות לאיכות מתבצעות.
- 3.15.1.2 בעיקר היא מוודאת כי הבדיקות ההכרחיות מתבצעות וכי הכנות משוחררות רק אם הם עונות לדרישות האיכות.
- 3.15.1.3 היקף בדיקות בקרת האיכות ייקחו בחשבון את אופי ההכנה (הכנה לשימוש מיידי או הכנת אצווה למלאי) מידע לגבי יציבות ותכונות פיזיקליות ויוגדרו על בסיס ניהול סיכונים.
- 3.15.1.4 פעילויות בקרת איכות ושחרור הכנות יהיו בלתי תלויות בפעילויות הכנה ויבוצעו על ידי עובדים שונים.
- 3.15.2 **דרישות כלליות**
- 3.15.2.1 ציוד בדיקה יתאים לשימוש המיועד
- 3.15.2.2 כל הפעילויות יתבצעו בהתאמה להוראות מוגדרות ויתועדו.
- 3.15.2.3 תיעוד של בדיקות יישמר לפחות לשנה אחרי תאריך התפוגה של חומרי המוצא או של ההכנה רוקחית המוגמר, הארוך מבין השניים.
- 3.15.3 **דיגום**
- 3.15.3.1 דגימות הנלקחות לצורך אנליזה ייצגו את החומר הנבדק.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטוח גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 19 מתוך 45

49284814

3.15.3.2 כאשר מבוצעות בדיקות מעבדה אנליטיות על הכנות יש לשמור מספר דוגמאות מתאים של ההכנה (דוגמאות ייחוס אנליטיות) למשך פרק זמן מתאים לאחר תאריך התפוגה (עד שנה).

בדיקה 3.15.4

3.15.4.1 בדיקה של חומרי גלם

3.15.4.2 דרישות האיכות והבדיקות יהיו בהתאמה לפרמקופיאה ישימה ממדינה מוכרת. הבדיקות תתבצענה על פי שיטות פרמקופיאליות. במידה ולא קיים מונוגרף מתאים, ניתן להשתמש בפרמקופיאה אחרת באישור המנהל, או בתקנים מקצועיים שהוכרו על ידו. במידה ולא קיים תקן רשמי, יש להגדיר מפרט בהתבסס על מחקרים מקומיים או על פי ספרות. במקרה האחרון יש לבצע ולידציה לשיטה.

3.15.4.3 ניהול הסיכונים המגדיר את הבדיקות שיש לבצע לחומרי גלם, ייקח בחשבון שווידוא זהות התכולה של כל מיכל הינו בעל חשיבות רבה.

בכל מקרה יש לוודא את התווי ללא יוצא מן הכלל של כל מיכל. ניתן להתייחס לתעודת אנליזה רק במקרים בהם בוצע ווידוא של מהימנות היצרן או הספק שהנפיקו את התעודה.

3.15.4.4 לרוב אין צורך בבדיקה של הכנות המשמשות כחומרי מוצא.

בדיקת הכנות סופיות 3.15.5

3.15.5.1 ניהול הסיכונים להגדרת הבדיקות של הכנות סופיות ייקח בחשבון את תכונות התכשיר, השימוש בתכשיר וגם סיכונים הקשורים להכנתו.

3.15.5.2 ככלל לא יבוצעו בדיקות בקרת איכות להכנות לשימוש מיידי, אלא במקרים חריגים או בתכשירים בסיכון גבוה או בתכשירים המיוצרים באופן שוטף בתדירות גבוהה כפי שהנחה המנהל.

3.15.5.3 ההכנה הסופית נבדקת באמצעים כגון שקילה, תקינות הערבוב, צלילות, ריח, צבע, מרקם, pH ובדיקות אנליטיות במידת הצורך. מידע זה מתועד בדפי ההכנה.

ריאגנטים במעבדה המשמשים לבדיקה 3.15.6

3.15.6.1 על גבי ריאגנטים שהוכנו למלאי יש לרשום את תאריך ההכנה, שם המכין בראשי תיבות מזוהות ותאריך התפוגה.

שחרור 3.15.7

3.15.7.1 לרוקח האחראי יש אחריות בלעדית לאיכות של ההכנות שעוברות הכנה ושחרור. ניתן ליפות את כוחו של רוקח מתאים אחר לצורך ביצוע השחרור בפועל (לדוגמא אחראי שחרורים).

3.15.7.2 שחרור אצווה יכול סקירה של דפי המנה לבדיקה שלא נפלו טעויות בהכנה, טעויות חישוב, ווידוא כי ההכנה רוקחית מתאים למפרטים התקפים וכי ההכנה

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 20 מתוך 45

49284814

רוקחית הוכן בהתאם לתהליכים תקפים ועל פי עקרונות ה-GPP המתוארים בנוהל זה.

3.16 עבודה במיקור חוץ

3.16.1 עקרונות

עבודה במיקור חוץ יכולה לכלול פעילויות, המעורבות ישירות בהכנה, כגון רכיחה של הכנה רוקחית מסוימת, עיבוד, אריזה או בקרת איכות אך גם שירותים, שאינם מעורבים ישירות בהכנה, אך עם זאת עלולים להיות בעלי השפעה משמעותית על האיכות של ההכנות או על תוצאות בקרת איכות שהתקבלו. שירותים כני"ל שלרוב מועברים במיקור חוץ למחלקה אחרת בארגון או מחוץ לארגון, יכולים לכלול:

תחזוקה של מערכת הטיפול באוויר, מערכות מים או מערכות אחרות.

1. תחזוקה של ציוד מפתח כגון איזולטורים, שולחנות עבודה עם זרימת אוויר למינרית, תנורי עיקור, מאזניים.

2. עיקור של פריטים וחומרים נצרכים כגון סחבות, בגדים, מגשים

3. כיוול וולידציה של ציוד ומערכות

4. שירותי ניטור סביבתי

5. אספקה של צלחות קרקע מזון וחומרים לצרכים מיקרוביאליים אחרים.

6. טיפול בפסולת

7. הפצה ומשלוחים

8. בקרת מזיקים

3.16.2 יש לחתום על חוזה איכות עם כל צד שלישי המבצע עבודה במיקור חוץ העלולה להשפיע על איכות ההכנות שהוכנו .

3.16.3 באופן חריג, באישור הרוקח המחוזי, ניתן לקבל הכנה רוקחית יחידה, המוכנה לשימוש מיידי, ללא חוזה איכות אשר הוכנה בבית מרקחת.

3.16.2 דרישות כלליות

3.16.2.1 חוזה איכות בנוגע לשירותים טכניים יפרט את פרטי העבודה האמורה להתבצע, את המפרט בה היא צריכה לעמוד ואת האחריות של כל צד.

3.16.2.1 החוזה ייחתם ויאושר על ידי מקבל החוזה (הקבלן או הצד השלישי) ועל ידי הרוקח האחראי של נותן החוזה.

3.16.3 נותן החוזה

3.16.3.1 בחוזה, נותן החוזה יתאר באופן מדויק את השירות הנדרש ומהו המפרט.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 21 מתוך 45

49284814

- 3.16.3.2 נותן החוזה יבטיח כי מקבל החוזה הינו כשיר ובמידת הצורך, מוסמך לבצע את השירות בהצלחה.
- 3.16.3.3 נותן החוזה ידריך במידת הצורך את מקבל החוזה לביצוע עבודתו.
- 3.16.3.4 היקף הביקורת שתבוצע למקבל החוזה תוגדר על בסיס ניהול סיכונים. ניהול הסיכונים יכלול הוכחה קיימת לכך שמקבל החוזה מתאים לחוזה ולדרישות החוקיות ובהתאם לנכתב בנוהל זה. הרוקח האחראי יבצע ביקורות מתועדות של מקבלי חוזה.
- 3.16.3.5 נותן החוזה יסקור את דוחות סיכום התוצאות או העבודה שהתבצעה על ידי מקבל החוזה ויאשרם באופן פורמאלי לאחר שוודא כי הם מתאימים למפרט הנדרש. תהליך זה יהיה מפורט בהוראת עבודה המפרטת בין היתר מי מאושר לסקור ולקבל דוחות אלו.

3.16.4 מקבל החוזה האיכות

- 3.16.4.1 כל עבודה תבוצע בהתאמה לחוזה האיכות.
- 3.16.4.2 יש לדווח לעובד הממונה של נותן החוזה על כל שירות או תוצאה שאיננה עונה למפרט הנדרש.
- 3.16.4.3 מקבל החוזה לא יעביר עבודה שסופקה לו, על ידי נותן החוזה, לצד שלישי מבלי שנותן החוזה העריך ואישר את הסידור מראש.
- 3.16.4.4 כאשר קיים סידור כני"ל, מידע קריטי יהיה זמין לצד השלישי באופן זהה לזמינותו בין נותן החוזה המקורי ומקבל החוזה.

3.17 תלונות

3.17.1 עקרונות

- 3.17.2.1 יש לבצע סקירה על פי נוהל של כל הטעויות, הפגמים, התלונות וסימנים אחרים לבעיות איכות.
- 3.17.2.2 יש לפתח תהליך שיאפשר החזרה מהירה ויעילה של הכנות סופיות, ממקום שנשלחו אליו עד וכולל את פתח בית המטופל, שנמצאו בהם ליקויים חמורים.

3.18 בעיות איכות

- 3.18.2 יש לחקור טעויות, פגמים, תלונות וסימנים אחרים המעידים על בעיות איכות. יש לוודא כי יתקיימו תהליכים שיבטיחו כי נעשו פעולות מתקנות. סיבת השורש ותכולת החריגות, פעולות מתקנות שבוצעו ובדיקות שנעשו יהיו מתועדים בכתב ויוספו למסמכי ההכנה.
- 3.18.3 דווח על פגם בתכשיר יש לבדוק באופן רחבי האם הכנות רוקחיות אחרות היו יכולות להיות מושפעות ולעצור את אספקתם עד לחקירה מלאה של הבעיה.

3.19 החזרה מהשוק

שם הנוהל: הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 22 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

3.19.2 כאשר החריגות עלולות להשליך על בריאות המטופלים, יש להתחיל מיידית בתהליך של החזרת ההכנה רוקחית מהשוק וממחלקות המוסד ויש להודיע לרוקח המחוזי ללא עיכוב ולמחלקה לניהול סיכונים שבאגף הרוקחות.

3.19.3 ההחזרה תהיה בהתאם לנוהל החזרה מהשוק המתאים לנוהל משרד הבריאות (נוהל 3 - דיווח על פגם) מסמכים ישימים

3.19.4 הכנות רוקחיות מוחזרות יסומנו ככאלו ויאוחסנו באזורים מופרדים ונעולים. יש להבטיח שלא ניתן לספקם בטעות.

3.19.5 התקדמות ההחזרה תתועד, יש להפיק דו"ח סופי כולל מאזן בין הכמויות שסופקו לבין הכמויות שהוחזרו. הדוח ישמר לחמש שנים.

3.20 ביקורות פנימיות

3.20.2 עקרונות

3.20.2.1 מערכת האיכות, הכוללת את משאבי האנוש, המתקנים, הציוד, התיעוד, הייצור, בקרת האיכות, ההפצה של ההכנות הטיפול בתלונות ועבודה בקבלנות משנה, תיבדק בפרקי זמן קבועים על מנת לוודא התאמתם לעקרונות תנאי הכנה נאותים כמתואר במסמך זה.

3.20.2.2 תבנה תכנית מבדקים פנימיים שנתית הלוקחת בחשבון את סוגי הפעילויות ומורכבותם. יש לתעד את המבדקים וכן את הפעולות המתקנות שנקטו בעקבות ממצאי הביקורות. ביקורות פנימיות יתבצעו באופן בלתי תלוי על ידי עובדים מתאימים של המוסד או במיקור חוץ

3.21 ביקורת חיצונית

3.21.2 מומלץ להתקשר עם גוף חיוני אשר יסמיך את בית המרקחת והמעבדה בהתאם לתקנים מקובלים של איכות.

4. אחריות ליישום:

בעלי בתי מרקחת המבצעים הכנות רוקחיות בסיכון
אגף הרוקחות

שם הנוהל: הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 23 מתוך 45

49284814

5. מסמכים ישימים

פקודת בריאות העם, 1940
 פקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א-1981
 תקנות הרוקחים (תנאי פתיחה וניהול בתי מרקחת וחדרי תרופות), התשמ"ב-1982
 תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986
 נוהל אגף הרוקחות מס 31 תנאים מיוחדים להפעלת בית מרקחת גרעיני יוני 2000
 נוהל תשתיות 01AC- מיזוג אוויר והחלפת אוויר בבית מרקחת
 הודעה בדבר תנאים להסכמת המנהל לרקחת התכשיר, לפי תקנות הרוקחים (תכשירים רפואיים)
 התשמ"ו-1986
 הודעה בדבר תנאים להסכמת המנהל, לפי תקנות הרוקחים (תכשירים רפואיים), התשמ"ו-1986
 הודעה על פגם; החזרת תכשיר מן השוק (Recall)- נוהל מספר 3
 נוהל הוצאת אישור יצרן/יבואן תכשירים רפואיים GMP-055
 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם התשע"ד 2014, משרד הבריאות, המחלקה לניסויים קליניים
 חוזר מינהל רפואה –טיפול בתרופות ציטוטוקסיות- הנחיות 68/2002
 חוזר מינהל רפואה- הכנת ומתן תרופות ציטוטוקסיות לחולים על ידי צוותי בתי החולים 04/1990

PIC/s Guide to GMP for the preparation of medicinal products in healthcare establishments October 2008

Annex 1: Guideline on the standards required for the sterile preparations of medicinal products

Annex 2: Guideline on the standards required for the preparations of non-sterile liquids creams and ointments.

Current USP <795> Pharmaceutical Compounding- Nonsterile Preparations

Current USP <797> Pharmaceutical Compounding- Sterile Preparations

Eudrallex: Annex 13: Manufacture of Investigational Medicinal Products

6. נספחים

נספח 1: הכנות סטריליות

נספח 2: הכנות לא סטריליות: נוזלים, קרמים, משחות

נספח 3: הכנות רדיופרמצבטיות

נספח 4: הכנות רוקחיות לשימוש בניסויים קליניים

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 24 מתוך 45

49284814

7. תחולה

מיום 1.2.2015 למעט הכנות רוקחיות לשימוש בניסויים קליניים שתחולת העמידה באישור יצרן
יבואן מיום 1.8.2015

8. תפוצה

המנהל הכללי משרד הבריאות
המשנה למנכ"ל - משרד הבריאות
ראש מינהל רפואה - משרד הבריאות
ראש מינהל טכנולוגיות רפואיות - משרד הבריאות
סמנכ"ל הסברה ויחב"ל - משרד הבריאות
סמנכ"ל לפיקוח על קופות-חולים ושבי"ן - משרד הבריאות
סמנכ"ל לתכנון תקצוב ותמחור - משרד הבריאות
רוקחים מחוזיים: ירושלים, תל-אביב, חיפה, מרכז, צפון, דרום
רוקחי אגף הרוקחות - משרד הבריאות
לשכת היועצת המשפטית - משרד הבריאות
אגוד הרוקחים בהסתדרות
ארגון הרוקחות בישראל
הסתדרות הרוקחים ענף בתי המרקחת
מנהלי שירותי הרוקחות בקופות החולים: שירותי בריאות כללית, מכבי, מאוחדת, לאומית
רשתות הפארמה
מנהל אגף הכימיה והפרמצבטיקה – התאחדות התעשיינים
מנהל תחום ציוד רפואי – תרופות - וקוסמטיקה - איגוד לשכות המסחר
פארמה ישראל – ת.ד. 2391, כפר-סבא 44641

תתימה ותאריך:	תפקיד: מנהלת יחידת פיקוח ארצי GMP עוזר בכיר לרוקח מחוזי ירושלים סגן מנהל אגף הרוקחות רוקח אחראי מרכז רפואי הלל יפה חדרה מנהל מערך שירותי הרוקחות במרכז הרפואי רמב"ם	כותבי הנוהל: מגר' רחל שימונוביץ מגר' בנצי רודל מגר' אלי מרום מר כמאל עמארנה ד"ר סלים חדאד,
תתימה ותאריך:	תפקיד: מנהל אגף הרוקחות	מאשר הנוהל: ד"ר איל שורצברג

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וסיכון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 25 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

נספח 1: הכנות סטריליות

1. הכנות סטרילית כוללת:

1.1 הכנות העוברות עיקור סופי

1.2 הכנות אספטיות

נספח זה הינו תוספת לנוהל וקובע כללים נוספים לייצור הכנות סטריליות
 הכנות סטריליות נחשבות להכנות ברמת סיכון גבוה עקב:

הסיכוי המוגבר לזיהום מיקרוביאלי להכנות המיוצרות באווירה לא מבוקרת.

הסיכון הגבוה לזיהום סיסטמי הקשור להזרקתם של הכנות שהוכנו באווירה לא מבוקרת.

ההכנה צריכה להתבצע באווירה מבוקרת היטב תוך שימוש בהוראות עבודה מבוססות הנגזרות מהבטחת איכות. כך ניתן להוריד משמעותית את הסיכון הקשור בהכנת הכנה רוקחית אלו.

2. דוגמאות לגורמי סיכון לסוגי הכנות מסוימים הם:

ציטוטוקסיקה ורדיו פרמצבטיקה: רמה גבוהה של סיכון לעובד המבצע את ההכנה וסיכון גבוה בטעויות הכנה.

רדיו פרמצבטיקה – בהתאם לנוהלי משרד הבריאות.

תמיסות TPN- סיכון גבוה עקב מורכבות ההכנה, תלוי בנוסחת ההכנה ומספר התוספים, כמו כן יש סיכון גבוה לזיהום עקב טעויות הכנה.

תמיסות למתן שדרתי (Epidurals), מתן ליבי: סיכון גבוה הקשור לזיהום מיקרוביאלי.

אביזרים למתן תוך ורידי ואמבולטורי (לדוגמא משאבות למתן הכנות לשיכון כאב מבוקר):
 הכנות אלו יכולים להינתן על פני פרקי זמן ארוכים בטמפרטורה הקרובה לטמפרטורת גוף ומכאן קיים סיכון מוגבר לצמיחה מיקרוביאלית: סיבוך טכני גם הוא סיכון שיש לקחת בחשבון.

אינפוזיות, מזרקים ו- minibags: סיכון של טעויות הכנה וזיהום מיקרוביאלי. תמיסות מסוימות יכולות לעודד צמיחה מיקרוביאלית או עובשים. שטיפות (כולל שטיפות עיניים): משך זמן המתן, המורכבות: סיכון של טעויות הכנה.

יש להעריך הכנות אחרות (כדוגמת הכנה רוקחית למוצר ביולוגי, factor VIII) על בסיס פרטני.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטוח גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 26 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

באופן כללי ניתן לסווג הכנות סטריליות לפי רמות הסיכון : הכנות ברמת סיכון נמוכה, בינונית גבוהה ולשימוש מיידי על פי הפרוטנציאל לזיהום מיקרוביאלי, כימי או פיזיקאלי :
בהכנות בסיכון נמוך, סיכון בינוני ולשימוש מיידי נעשה שימוש בחומרים ומרכיבים סטריליים.

בהכנות בעלות סיכון גבוה נעשה שימוש בחומרים ומרכיבים לא סטריליים העוברים עיקור סופי או סינון.

הכנות על בסיס מים שאינן סטריליות באף שלב בהכנה, צריכות לעבור עיקור תוך 6 שעות ממועד השלמת ההכנה על מנת להקטין את היצירה של אנדו טוקסינים ממקור חיידקי.

3. ככלל מוגדרות שלוש רמות סיכון בהכנות בסיכון גבוה :

הכנות בסיכון נמוך

הבסיס להכנות אלו הם מרכיבים סטריליים בלבד. ההכנה תתבצע בתנאים אספטיים : באווירת Grade A או למעלה מזה, הסביבה העוטפת את האזור הקריטי (שולחן עבודה) היא סביבת Grade B (החדר). בחדר הנקי המשמש להכנות אלו לא ימצאו כוורים ונקודות ניקוז, חלונות לא אטומים , דלתות המחברות אל החוץ או לאזור עם זרימה גבוהה של תנועת עובדים. החדר לא יהיה ממוקם קרוב לאתרי בניה, מחסנים, או אזורי הכנת מזון.

בהכנות בסיכון נמוך ההכנה כוללת רק מניפולציות של העברה ממיכל למיכל, מדידה וערבוב תוך שימוש בלא יותר מאשר שלוש אריזות מסחריות (אריזה ראשונית של תכשיר מסחרי) של תכשיר סטרילי ולא יותר מאשר שתי כניסות לכל מיכל או אריזה סטרילית (שקית או ויאל).

מניפולציות מוגבלות לפתיחת אמפולות באופן אספטי, חדירה לפקקים מחוטאים של ויאלים עם מחטים סטריליים והעברת נוזלים סטריליים במזרקים סטריליים לאביזרי מתן סטריליים, למכלי אריזה של הכנות סטריליות אחרות ומכלים לאחסון וחלוקה.

יש להעביר תכולת תמיסות של אמפולות דרך מסנן סטרילי (0.2 מיקרון) לסילוק חלקיקי זכוכית. בהכנות ציטוטוקסיות יש לעבוד גם על פי נוהל הכנות ציטוטוקסיות.

בדיקות בקרת איכות להכנות בסיכון נמוך: חיטוי רוטיני ובדיקת איכות אוויר של האזור הקריטי לוודא עבודה ב-Grade A, תצפית על העובדים המבצעים את ההכנה לוודא התנהגות אספטית נאותה ולבוש בטיחות הולם כולל מגן עיניים ומסכת פנים, סקירת כל ההזמנות והאריזות של המרכיבים על מנת לוודא כי נעשה בהכנה שימוש במרכיבים עם זהות הנכונה וכמות מתאימה, בדיקה ויזואלית לחלקיקים בתמיסות, העדר נזילות מויאלים ושקיות ותקינות התוויו . ביצוע media fill לכל העובדים המוסמכים לבצע את ההכנות האספטיות לפחות פעם בשנה.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביסכון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 27 מתוך 45

49284814

4. הכנות בסיכון בינוני

הכנות ברמת סיכון בינונית: אלו הן הכנות בסיכון נמוך המוכנות באופן אספטי אך עבורם מתקיים לפחות אחד או יותר מהתנאים הבאים:

- 4.1 מספר יחידות או מינונים נמוכים של הכנות סטריליות, משולבות או נאספות יחד לביצוע הכנה למספר מטופלים או מספר מנות לאותו מטופל.
- 4.2 תהליך ההכנה כולל מניפולציות אספטיות מורכבות יותר מאשר העברת נפח יחידה. תהליך ההכנה דורש זמן רב יותר, מזה הנדרש להשלמת המסה או ערבוב הומוגני.
- 4.3 הכנות בסיכון בינוני שאינן עוברות בדיקת סטריליות במעבדה מוסמכת, זמני האחסון: עד 30 שעות בטמפרטורת חדר מבוקרת. עד 9- ימים במקרה עד 45 יום במקפיא (-25°C ו- -10°C) בכפוף למגבלות נתוני היציבות של ההכנה הפרטנית.

דוגמאות להכנות בסיכון בינוני: העברת נפחים של מספר אמפולות או ויאלים לתוך מיכל סטרילי אחד או יותר, הכנת TPN, מילוי מאגר של זריקות או אביזרי אינפוזיה עם יותר משלושה הכנות סטריליות וסילוק אוויר ממאגרים אלו לפני חלוקה.

בקרת האיכות של הכנות אלה זהות לאלו של הכנות בסיכון נמוך ובנוסף ה- Media fill יהיה מאתגר יותר ובתדירות גבוהה יותר.

5. הכנות בסיכון גבוה

אלו הן הכנות החשופות לזיהום או בסיכון גבוה להזדהם. בהכנות אלו נעשה שימוש במרכיבים לא סטריליים, או אביזרים לא סטריליים, או שההכנה נחשפת לסביבה ברמת ניקיון הנמוכה יותר מ-Grade A למשך למעלה משעה, או שהעובדים לא לבושים בהתאם לנדרש.

הכנות לא סטריליות המכילות מים יאוחסנו עד 6- שעות לפני עיקור. הכנות אלו עוברות עיקור סופי באוטוקלאב או סינון מיקרוני. הכנות כני"ל אם לא נבדקות לבדיקת סטריליות ניתן להשתמש בהן עד 24 שעות ממועד ההכנה (בתנאי ששהו בטמפרטורת חדר מבוקרת), עד 3 ימים באחסון בקירור ועד 45 ימים במקפיא (-25°C ו- -10°C).

במקרה של הכנה מנתית המכילה מעל ל- 25 יחידות העוברת עיקור באוטוקלאב יש לבצע בדיקת סטריליות בהתאם למנוגורף הפרמקופיאלי לבדיקת סטריליות. הבדיקה תבצע פר כל מחזור באוטוקלאב.

לתמיסות בסיכון גבוה לפני העיקור הסופי יש לבצע סינון במסנן עם גודל פורות של לא יותר מ-1.2 מיקרון לפני או במהלך מילוי למיכל הסופי (אך רצוי 0.2 מיקרון). עיקור של הכנות בסיכון גבוה באמצעות סינון יתבצע באמצעות, מסנן 0.2 מיקרון תחת Grade A. דוגמאות להכנות בסיכון גבוה: המסת צובר להכנת תמיסה שתעבור עיקור סופי, חשיפה

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 28 מתוך 45

49284814

של מרכיבים סטריליים לביצוע הכנה ואריזת ההכנה לסביבת חדר ברמת ניקיון נמוכה מ-Grade A, מדידה וערבוב של מרכיבים סטריליים באביזרים לא סטריליים לפני עיקור.

בקרת איכות עבור הכנות בסיכון גבוה זהו לזו עבור הכנות בסיכון בינוני, יש לבצע media fill פעמיים בשנה המחקה סיטואציה של הכנה בסיכון גבוה.

6. הכנות לשימוש מידי

הכנות אלה הן למתן מידי למטופל. אי מתן מידי של ההכנה חושף את המטופל לסיכונים נוספים, לדוגמה מתן חומרים דיאגנוסטיים, טיפול חדר מיון.

אין להכין הכנות בסיכון בינוני או גבוה באותו אופן כפי שמכינים הכנות לשימוש מידי. להכנות לשימוש מידי אותן דרישות כמו להכנות בסיכון נמוך בהבדלים הבאים:

תהליך ההכנה כולל העברה פשוטה של לא יותר משלוש אריזות ראשוניות מסחריות סטריליות של הכנות לא מסוכנות או הכנות רדיופרמצבטיות דיאגנוסטיקות מהמכלים המקוריים של היצרן ולא יותר משתי כניסות למיכל אחד או אריזה אחת (שקית. ויאל), תמיסת אינפוזיה סטרילית או אביזר מתן.

חומרים אנטי סרטניים אין להכין כהכנה לשימוש מידי מאחר והם מסוכנים. אלה יוכנו כהכנות בינוניות תחת grade A ובתאם לנוהל מנהל רפואה ציטוטוקסיקה. כל ההכנה לא תמשך יותר משעה. במהלך ההכנה יעשה שימוש בטכניקות אספטיות. מתן ההכנה יתחיל לא יאוחר משעה מהתחלת ההכנה.

7. משאבי אנוש

7.1 לרוקח האחראי יהיה ידע רלוונטי וניסיון עדכני בהכנה של הכנות סטריליות והדרכה מתאימה במיקרוביולוגיה.

7.2 כל ההכנות הסטריליות יתבצעו רק על ידי עובדים שעברו הכשרה מתאימה והוסמכו לכך. האחראים על ההכנות הסטריליות יוכשרו ויוסמכו בכתב על ידי הרוקח האחראי.

7.3 כל העובדים המעורבים בהכנות סטריליות יהיו מודעים לתוצאות האפשריות של כל חריגה מהתהליך המתוקף לבטיחות ההכנה ולמטופל ולאיכות ההכנה.

7.4 יש לרענן באופן קבוע את מודעות העובדים לגבי האופי הקריטי של התהליך.

7.5 לפני ביצוע עבודה סטרילית, כל הצוות יעבור הדרכה וכשירותו תיבדק. במיוחד צוות הכנות רדיואקטיביות יקבל הדרכה בהקשר לחקיקה הרלוונטית ולסיכונים בנושא קרינה מייננת.

7.6 כל הצוות יקבל הדרכה שתספק לו:

7.6.1 ידע מתאים בנושא תנאי ייצור נאותים ותנאי הכנה נאותים

7.6.2 ידע על שיטות עבודה מקומיות כולל בריאות ובטיחות

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 29 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

7.6.3 הכשרה במיומנות סטרילית

7.6.4 ידע במיקרוביולוגיה פרמצבטית

7.6.5 ידע בנושא העבודה במחלקה, הכנות ושירותים המסופקים על ידה.

7.7 יש לבצע הערכה קבועה של הכישורים של כל חבר בצוות לביצוע מניפולציות סטריליות ולבצע סקירה או הדרכה מחדש במידת הצורך.

7.8 לצוות הפיקוח במחלקת ההכנות האספטיות תהיה הכרות טובה של מבנה האזורים הנקיים וכן של טכנולוגיה וציוד לאוויר נקי וידע במבנה הספציפי של מחלקתם. הבנה במבנה ותפקוד של מערכות אוורור, מיקום ורמת ניקיון של מסנני HEPA, סוגי תחנות העבודה, מבנה האיזולאטור וכדומה.

7.9 לעובדים המעורבים בהכנה אספטית יהיו כישורים ספציפיים ומיומנויות בטכניקות אספטיות. הטכניקה האספטית שלהם תיבדק באופן תקופתי באמצעות ביצוע סימולציות של Media Fill. ההצדקה לתדירות ביצוע הערכות תקופתיות כאלו תהיה מתועדת. בנוסף יש לבצע תצפיות קבועות ומתועדות של הטכניקה האספטית על מנת להבטיח שהעובד יכול להכין יחידות מתן באופן מדויק ובטוח.

8. מבנים וציוד

8.1 הסיבה שבה ימוקמו המבנים יחד עם הצעדים הננקטים לשמירה על ההכנה יצמצמו את הסיכון לזיהום לחומרים או להכנות. במקרים של הכנות ציטוסטטיקה ורדיופרמצבטיקה, יש לדאוג לאמצעים מתאימים (הפרשי לחצים מתאימים וציוד הגנה) להגנת העובד מהחומר המטופל.

8.2 אזורים נקיים להכנות סטריליות מסווגים לארבע רמות ניקיון (A, B, C ו-D) על פי המאפיינים הנדרשים מהסביבה. סיווג החדר הנדרש יקבע על פי הפעילויות המבוצעות וההכנות המיוצרות בו.

8.3 לכל חדר נקי או סוויטה של חדרים נקיים יוגדרו תנאים "בפעולה" (פעילות מלאה כולל עובדים) ו"במנוחה" (פעילות מלאה של החדר ללא עובדים)

8.4 יש להגדיר רמת סינון אוויר מתאים (פילטרי HEPA סופיים ל-Grade A, B, C ו-C) ומספר מתאים של החלפות אוויר על מנת להגיע לתנאים הנדרשים.

8.5 על מנת לעמוד בדרישות "בפעולה" אזורים אלו צריכים להיות מתוכננים לעמידה בתנאי "מנוחה" אחרי תקופת "ניקיון" של 15-20 דקות לאחר השלמת פעילויות.

8.6 הכנות סטריליות יתבצעו באזורים ייעודיים ונקיים שיש להם מבואה airlocks על מנת לאפשר כניסה של עובדים, חומרים וציוד ללא פגיעה במפל הלחצים הנדרש. יש לתכנן את חדרי הלבשה כ-airlocks.

8.7 יש לקחת בחשבון שכיוורים מהווים מקור לזיהום מיקרוביאלי ולכן אין לשים כיוורים או מתקנים לשטיפת ידיים ופתחי ניקוז בחדרי הכנות או בשלב הסופי של חדר ההלבשה. במידה והם נמצאים בסמיכות יש לנטרם ולחטאם באופן קבוע.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 30 מתוך 45

49284814

8.8 יש לכתוב נהלים וליישם לכל הציוד המשמש להכנה.

8.9 יש לכייל ציוד באופן קבוע ויש לבדוק את הדיוק של ציוד למדידת נפח.

9. דרישות מיוחדות להכנות העוברות עיקור סופי:

9.1 הכנה של רכיבים תבצע באווירה של grade D על מנת להפחית את הסיכון לזיהום מיקרוביאלי וחלקיקי. כאשר יש סיכון חריג להכנה רוקחית, לדוגמא, כאשר ההכנה מעודדת צמיחה מיקרוביאלית או שאיננה מעובדת בכלים סגורים, ההכנה תבצע באווירת grade C. מילוי הכנות לעיקור סופי יתבצע באווירה של לפחות grade C. כאשר ההכנה רוקחית בסיכון לזיהום מהסביבה, לדוגמא כאשר תהליך המילוי איטי או שהמכלים בעלי צוואר רחב או שהם חשופים ליותר משניות בודדות לפני סגירה, המילוי יתבצע ב- Grade A עם לפחות סביבה תומכת של grade C.

9.2 הכנה ומילוי של משחות, קרמים, תרחיפים ואמולסיות תבצע באווירת grade C לפני עיקור סופי.

9.3 הטבלה להלן מציגה רמות ניקיון נדרשות לפעילויות השונות להכנות רוקחיות שעוברות עיקור סופי:

Grade	רמות ניקיון נדרשות להכנה רוקחיות שעוברות עיקור סופי
A	מילוי הכנות הנמצאות בסיכון
C	הכנה של תמיסות שאינן נמצאות בסיכון. מילוי הכנות
D	הכנת תמיסות ומרכיבים לפני מילוי

10. דרישות מיוחדות לפעילויות להכנות אספטיות:

10.1 אחרי שטיפה, רכיבים יטופלו לפחות באווירת grade D. עיקור או סינון דרך מסנן מיקרוני (עוצר מיקרואורגניזמים 0.2 מיקרון) בשלב מאוחר יותר בתהליך יתבצע תחת אווירת Grade A.

10.2 הכנה של תמיסות שיסוננו באמצעות מסנן בזמן התהליך יתבצע בסביבת grade A.

10.3 טיפול ומילוי של הכנות אספטיות (תהליכים פתוחים וסגורים) יתבצע באווירת - Grade A בתא עם אוויר למינרי או איזולטור עם לחץ חיובי. לחדר יהיה לחץ חיובי (באופן אידיאלי 10-15 פסקל) וזרימת אוויר יחסית לאזורים הסובבים של רמת ניקיון נמוכה יותר על מנת להגן על התכשיר מזיהום.

10.4 דוגמאות לפעילויות להכנות אספטיות:

Grade	Examples of operations for aseptic preparations
A	הכנה אספטית ומילוי

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 31 מתוך 45

49284814

C	הכנה של תמיסות לפני מילוי
D	טיפול ברכיבים אחרי שטיפה

10.5 הכנה תחת לחץ שלילי, מיועדות להגנת העובד והסביבה מזיהום, תתבצע רק בהכנות מסוכנות לעובד כגון הכנות ציטוטוקסיות, רדיופרמצבטיות והכנה רוקחית דם המסומנים רדיואקטיבית. יש לנקוט אמצעי זהירות מתאימים כנגד זיהום של ההכנה (איכות אוויר מתאימה כסביבה תומכת, מערכות airlock בלחץ חיובי). תאי זרימה למינרית אינם מתאימים להכנה של תרופות מסוכנות. יש להשתמש ב- **Biohazard safety cabinets (BSCs) עם זרימת אוויר ורטיקלית היוצאת ורטיקלית מהתא ולא כלפי העובד.**

10.6 מאחר ואין עיקור סופי של הכנות אספטיות, הסביבה המיקרוביאלית בה הם מוכנות הינה חשובה ביותר, על כן יש לבקר את סביבת העבודה והאזור התומך ורק עובדים מוסמכים יוכלו להיכנס. האזור התומך בתאי LFCs ו-BSCs יהיה Grade B. ועבור איזולטורים האזור התומך יהיה Grade D.

	Working environment	Background environment
LaminarFlow Cabinet/Biological Safety Cabinet	Grade A	Grade B
Isolators	Grade A	Grade D

הצדקה של סביבה תומכת ברמה פחותה מכך תדרוש ניהול סיכונים מתועד כולל:

10.6.1 זמן בין הכנה לשימוש

10.6.2 שימוש במערכת סגורה

10.6.3 טיב והרכב התכשיר:

10.7 על מנת להקטין למינימום את הסיכון לזיהום צולב, המתקנים יהיו ייעודיים. יהיו חדרים ייעודיים להכנות מסוכנות לדוגמה ציטוטוקסיקה, פנצילינים, הכנה רוקחית ביולוגית, רדיו פרמצבטיקה מוצרי דם. במקרים יוצאי דופן ניתן לקבל עקרון של עבודה בסדרות בתנאי שנקטים אמצעי זהירות וניהול הסיכונים הנדרש בוצע.

10.8 לבוש

10.8.1 הביגוד ואיכותו יהיה מתאים לתהליך ולרמת הניקיון של אזור העבודה ולרמת המסוכנות של ההכנה. הוא יילבש באופן שיגן על התכשיר מזיהום ועל העובד מסיכוני התכשיר. ביגוד ייעודי יילבש באזורים שנועדו לעיבוד דם ולהכנה של הכנות מסוכנות.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 32 מתוך 45

49284814

Grade D : יש לכסות שיער, זרועות זקן ושפם, יש ללבוש חליפת מגן כללית ונעליים מתאימות או כיסוי נעליים. יש לנקוט אמצעים מתאימים על מנת להימנע מזיהום המגיע מחוץ לחדר הנקי .

Grade C : יש לכסות שיער, זרועות זקן ושפם, יש ללבוש חליפת מכנס מחלק אחד או משני חלקים, האסופה בפרקי הידיים ועם צווארון גבוה ונעליים מתאימות או כיסוי נעליים. החליפה תהיה מסוג שאינו משיר חלקיקים או סיבים.

Grade A/B : כיסוי ראש סגור לחלוטין שיער וזקן ושפם. כיסוי הראש יתחב לצוואר החליפה: תלבש מסכת פנים על מנת למנוע נשירת רסיסים. יש ללבוש כפפות סטריליות מפלסטיק או גומי ללא אבקה וכיסוי נעלים סטרילי או מחוטא. קצה המכנסיים יהיה תחוב בתוך הערדליים והשרוולים תחובים בתוך הכפפות. הבגדים המגנים לא ישירו סיבים או חלקיקים ויחזיקו חלקיקים הנושרים מהגוף

10.8.2 בגדי חוץ לא יוכנסו לחדרי ההלבשה המובילים ל- Grade B ו- Grade C. לכל עובד באזור A/B יסופקו בגדי מגן סטריליים בכל משמרת (מעוקרים או מחוטאים). יש לחטא כפפות באופן קבוע במהלך פעילות. כפפות ומסכות יוחלפו לפחות פעם במשמרת.

10.9 דרישות מיוחדות לפעילויות הכנה אספטית :

10.9.1 חשוב לבדוק כי הבגדים הינם תקינים והתפרים אטומים. יש לבצע בדיקה תקופתית של חלקיקים ועומס מיקרוביאלי באמצעות צלחות מגע בהתאם לתדירות המוגדרת עבור כל רמה מוגדרת. יש לתעד את תדירות בדיקות תקופתיות אלו. תדירות הכביסות תתאים לפעילות שמתבצעת והשימוש בשטיפות ביוצידליות או קרינת גמא יהיו בשימוש לאזורי Grade C ו- Grade D בהתאמה.

11 ניקיון

11.1 יש לנקות באופן קבוע אזורים נקיים על פי שיטה מאושרת ומתועדת. כל עובד המבצע מטלות ניקיון עליו לקבל הדרכה מתועדת כולל היסודות הרלוונטיים של GMP ויש לבדוק את כשירותם לפני שמאשרים להם לעבוד לבד.

11.2 ציוד ייעודי ישמש ויאוחסן להקטנת זיהום מיקרוביאלי. סחבות יהיו חד פעמיות או יעברו עיקור מחדש לאחר כל סדרת ניקיונות.

11.3 חומרי ניקוי וחיטוי יהיו חופשיים ממיקרואורגניזמים חיים ואלו המשמשים ב- Grade A ו- B יהיו סטריליים וללא ספורות.

11.4 יש לאמת את יעילות הניקיון על ידי דיגום מיקרוביאלי למשטחים באמצעות צלחות מגע או Swabs.

11.5 יש לשקול שימוש תקופתי בחומרי ניקיון ספורוצידליים על מנת להפחית זיהום ממיקרואורגניזמים יוצרי ספורות.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 33 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

11.6 באזורים בהם מטפלים במוצרי דם או וירוסים יש להשתמש בחומרים וירוצידלים. הכנות מסוג זה יאושרו על ידי הרוקח המחוזי טרם ביצוען, תיעוד ישלח למפקח הארצי לתנאי ייצור נאותים (GMP).

11.7 לתרסיס אלכוהול סטרילי או חומרים אחרים המוכנסים לאזורים הנקיים יש לקבוע פג תוקף לשימוש אחרי פתיחה. חומרי חיטוי אלו יאושרו על ידי אגף אמ"ר בלבד המיועדים למטרה זו ולסוג ההכנה.

תיעוד **12**

12.1 מדריכי ה-GMP הכלליים לגבי תיעוד יחולו לכל מערכות האיכות הקשורות לעיבוד סטרילי.

12.2 הוראות עיבוד ומסמכי עיבוד

12.3 לפני תחילת עיבוד הכנה יש להכין העתק של הוראות ההכנה ומסמכי ההכנה ממסמך מקור מאושר. ההעתק יאושר טרם שימוש. יהיה תיעוד מספק של פרטים על מנת לאפשר עקיבות אחרי חומרי מוצא ומרכיבים.

12.4 תיקי הכנה מלאים יישמרו לפרק זמן מספק על מנת לעמוד בדרישות החקיקה. בכל מקרה מסמכים ישמרו שנה אחרי פג התוקף של התכשיר המוגמר או חמש שנים, הארוך מבין השניים.

12.5 הוראות עבודה (כולל מרשמים) יישמרו לפחות חמש שנים לאחר השימוש בהם.

12.5.1 הוראות הכנה יתוכננו כך שתצומצם האפשרות לטעויות שכפול. ניתן לשלב הוראות הכנה ורשומות במסמך אחד ("worksheets"). דפי ההכנה יעמדו בדרישות פרק תיעוד בנוהל זה.

ייצור סטרילי **13**

13.1 כל הצעדים בתהליך ההכנה הסטרילית יבוקרו על ידי נהלים על מנת להבטיח כי התוצר הוא סטרילי ובאיכות המתאימה.

13.2 כל תהליכי העיקור יהיו מתוקפים. כל תהליך חדש יעבור תיקוף לבדיקת יעילותו. התיקוף יעבור הערכה בפרקי זמן קבועים בהתבסס על היסטוריית הביצוע או כאשר יש שינוי משמעותי לתהליך או לציוד.

13.3 יש לתת תשומת לב מיוחדת כאשר שיטת העיקור לא מתוארת בפרמקופיאה העדכנית, או כאשר היא משמשת לתכשיר שאיננו תמיסה מימית או שומנית פשוטה.

13.4 אין לבצע מספר הכנות שונות עם פורמולציה שונה במקביל באותה תחנת עבודה. לפני התחלת הפעילות הבאה יש לבצע תהליך של ניקיון קו: כל החומרים יסולקו מהאזור למניעת זיהום צולב וערבוב. כאשר סדרת הכנות זהות מיוצרות במהלך אותה משמרת לסדרת מטופלים (לדוגמא ריכוזים שונים של הכנה ציטוטוקסית), יש לקחת בחשבון סכנה לטעויות ויש לנקוט בצעדים מתאימים למניעתם בנוהל נפרד.

13.5 כאשר קיימת יותר מתחנת עבודה בחדר, יהיה ניהול סיכונים מתועד וינקטו צעדים מתאימים לפני שהכנות רוקחיות שונות יטופלו באותו זמן.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 34 מתוך 45

49284814

13.6 ריקחה של הכנות רוקחיות העוברות עיקור סופי

- 13.6.1 ינקטו אמצעי זהירות להקטין זיהום לאורך כל שלבי ההכנה.
- 13.6.2 זיהום מיקרוביולוגי של חומרי מוצא יהיה מינימאלי.
- 13.6.3 יש להימנע משימוש בחומרים הידועים כמשחררי סיבים.
- 13.6.4 יש לנקוט באמצעים על מנת להקטין את זיהום החלקיקים של התכשיר הסופי.
- 13.6.5 רכיבים, מיכלים וציוד יטופלו לאחר תהליך הניקוי הסופי באופן שלא יזוהמו.
- 13.6.6 עיקור באמצעות חום לח:
- 13.6.6.1 רשומות עיקור לכל מעגל עיקור יתועדו. הפלטים יאושרו כחלק מתהליך השחרור.
- 13.6.6.2 לקבלת עיקור יעיל, על כל החומר להיחשף לטיפול הנדרש והתהליך יתוכנן כך שיבטיח השגת המטרה. תיקוף התהליך יתבצע בפעם הראשונה עם תכנון מעגל העיקור ולאחר מכן בתדירות קבועה, על פי ניהול סיכונים, (לפחות פעם בשנה) וכאשר מתבצעים שינויים משמעותיים לציוד או לתהליך.
- 13.6.6.3 יש לקבוע מראש את אופן העמסת האוטוקלב. מומלץ כי הצילומים או שרטוטים מפורטים ישמשו בהוראות על מנת להבטיח שההעמסות מתבצעות באופן זהה ועקבי.
- 13.6.6.4 יש לתעד את הטמפרטורה, הלחץ והלחות במהלך כל מעגל העיקור ולבדוק את התאמתם לנדרש באופן תקופתי באמצעות טבלאות קיטור. יש לנטר את מדי הטמפרטורה והלחץ הנמצאים על גבי האוטוקלב ולתעד במחצית מעגל העיקור ולהשוות לפלט לצורך זהות.
- 13.6.6.5 בדיקות ואקום (סילוק אוויר) ומבחן Leak על התא יתבצעו בתדירות גבוהה במעגלים נקבוביים (=מעגלים בהם מעקרים ציוד עם חללי אוויר, כגון צנרת, בקבוקים).
- 13.6.6.6 קיטור נקי ישמש כאשר מצופה מגע של התכשיר עם משטחים קריטיים. מבחן איכות לקיטור יתבצע כולל דרגת ריוויזון, ערך יובש ומבדקים לגזים לא דחיסים.
- 13.6.6.7 אינדיקטורים לטמפרטורה ישמשו כאינדיקציה לכך שמעגל העיקור הושלם (לדוגמה באמצעות סרט המשנה צבע בעת העיקור, על מנת למנוע ערבוב צולב עם תכשיר לא סטרילי).

14 הכנה אספטיית

- 14.1 יסודות המפתח של התהליך האספטי כוללים:

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 35 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

- 14.1.1 שמירת על שלמות אזור ההכנה האספטי, תחנת העבודה והאווירה הסביבתית.
- 14.1.2 טיפול והכנה של חומרי המוצא.
- 14.1.3 אופן הכנסת חומרים לאזור ההכנה
- 14.1.4 שמירה על טכניקות עבודה אספטיות, כולל העדר מגע עם משטחים קריטיים, הצבה נכונה של חומרים בתוך זרימת האוויר הלמינארי (קווי), שימוש בחלקים ספציפיים של ציוד וחיטוי קבוע של כפפות.
- 14.1.5 הפרדה וזרימת חומרים הגיונית על מנת להבטיח שלא יהיה זיהום צולב או ערבוב מרשמים של הכנות.
- 14.1.6 סילוק של ההכנה הקודמת ופסולת מאזור ההכנה.
- 14.1.7 כל ההכנות האספטיות יתבצעו על ידי צוות כשיר ומנוסה שאושר לביצוע עבודה זו על ידי הרוקח האחראי.
- 14.1.8 מספר העובדים הנוכחים בחדר יהיה מינימאלי (עם זאת בעת ביצוע-Media Fill יש לוודא כי יהיו נוכחים מספר העובדים המקסימלי המותר, ליצירת אתגור לתרחיש הגרוע ביותר worse case)
- 14.1.9 רק חומרים סטריליים יועברו לאזור A ו-B, כגון צלחות לבדיקת מיקרוביולוגיה באוויר, Swabs וחומרי ניקוי. תמיסות תכשיר שאינן סטריליות יעברו סינון דרך מסנן מעקר 0.22 מיקרון או פחות לפני שיועברו לאזורי A או B. כאשר לא ניתן, יש לבצע תהליכי חיטוי מתאימים.
- Media Fill 14.1.10
- 14.2 יש לבצע תיקוף של תהליכים אספטיים תוך שימוש בקרקע מזון לחיקוי התהליך האספטי (Media Fills) הן לפני ביצוע ההכנה הראשונה והן על בסיס קבוע, בהתאם לסיכון הצפוי וכאשר נערכים שינויים מובהקים לציוד או לתהליך. ה-Media Fill יחקה ככל הניתן את התהליך הרוטיני (כגון: מניפולציות המתרחשות בדרך כלל) ויכלול את כל שלבי הייצור הקריטיים. בחירת מדיום המצע יתבסס על צורת המתן של התכשיר והסלקטיביות, הצלילות, הריכוז והתאמה לעיקור של מדיום המצע.
- 14.3 בקבוקונים (ויאלים) של Media Fill יודגרו בטמפרטורה מתאימה. יש לוודא הפיכת המיכלים על מנת להבטיח מגע של קרקע המזון עם כל המשטחים לפני הדגרה. כאשר ישנם ממצאים לנוכחות זיהום יש לחקור כל זיהום במלואו גם אם יש חשד כי הוא נובע מפגם בשלמות המיכל.
- 14.4 יש לתעד כל הפרעה שהתרחשה במהלך ההכנה בדפי האצווה. יש לקבוע מדיניות עבור הפרעות, מאושרות הנבדקות במהלך Media Fills.
- 14.5 יש להצדיק את תאריך פג התוקף ממועד התחלת השימוש של כל תמיסת צובר ששימשה כמרכיב (לדוגמא: שקית אינפוזיה או ויאל של חומר ציטוטוקסי). אין

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 36 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

להשתמש במיכלים של הכנות ללא חומרי שימור המשמשים כחומר מוצא מעבר ל-24 שעות ממועד הפתיחה הראשונית. יש להגן עליהם כנגד זיהום ופגיעה באיכות בכל עת.

14.6 רכיבים סטריליים חד פעמים כגון מסננים, מחטים, צנרת וכדומה לא ישמשו ליותר מהכנה רוקחית אחת ויוסרו בסוף תהליך העבודה הרלבנטי להכנה.

14.7 כאשר ממלאים מספר מיכלים, יש לבצע בדיקת שלמות מסנן (בשיטות מקובלות/מתוקפות) לכל אצווה. כמו כן יש לוודא כי אין חריגה מהקיבולת האפשרית של המסנן על ידי סינון הכנות שלהם עומס מיקרוביאלי גבוה או באמצעות סינון של נפח גבוה. המסנן יהיה מותאם לתכשיר.

14.8 העברת חומרים לתחנת עבודה ב-Grade A נעשית בד"כ ע"י חיטוי או טיהור יותר מאשר עיקור ולכן חשוב שיהיה נוהל ולידי לתהליך זה. הכרחי לתקף שיטה זו ע"י מבחנים מעשיים המראים הסרה יעילה של אורגניזמים חיים מכל המשטחים. ריסוס וניגוב נחשבים ליעילים יותר מאשר ריסוס בלבד לחיטוי משטחים.

14.9 מומלץ לרכוש רכיבים בצובר שעברו קרינת גמא או רכיבים סטריליים הארוזים בשתיים ואף שלוש שכבות מאשר לרסס בחומרי חיטוי מאושרים. יש להימנע מריבוי פריטים המוכנסים לתוך אזור ה-Grade A (לדוגמא אריזות או מחטים),

14.10 תהליך הניקיון יסלק ביעילות שאריות תכשיר ממשטחי תחנת העבודה.

בקרת איכות

15

15.1 כל חומרי המוצא, הרכיבים וחומרי האריזה יבדקו ויזואלית לפני שימוש על מנת להבטיח כי הם עומדים במפרט .

15.2 אם חומרי המוצא להכנה הינם בעצמם תכשירים רשומים (כגון מים להזרקה), אין צורך בדרי"כ לבדוק אותם לפני שימוש, אולם עבור מספר הכנות כגון, הכנות רדיופרמצבטיות, נדרשת בדיקה .

15.3 בהכנות שהוכנו על פי מרשם עבור מטופל יחיד, אין צורך לבדוק את ההכנה רוקחית המוגמר, למעט הכנות רדיופרמצבטיות שעבורם נדרשת קביעת הפעילות הרדיואקטיבית ובהתאם קביעת תוקף/מועד הזרקה עבור המנה.

15.4 ההיקף שבו מתבצעות בדיקות בקרת איכות פיזיקליות, כימיות ו/או מיקרוביאליות, יוגדר על בסיס ניהול סיכונים (ראה פרק 6.4 ניהול סיכונים בנוהל זה).

15.5 דוגמאות לבדיקות כימיות, פיזיקליות ומיקרוביאליות ניתן לקחת :

15.5.1 מהכנות שלא נעשה בהם שימוש

15.5.2 דוגמאות נוספות שהוכנו במיוחד

15.5.3 דוגמא מהתהליך שנלקחה בסוף ההכנה לפני הסגירה הסופית ולפני הוצאת התכשיר מהאזור הקריטי.

15.6 אין הכרח לבצע בדיקה מיקרוביאלית על כל אצווה . לחילופין ניתן לבצע תכנית קבועה לבדיקה מיקרוביאלית של היחידות המיוצרות לאורך תקופה מסוימת או תכנית קבועה של Media Fills.

15.7 כל צמיחה דורשת חקירה ותיעוד בדו"ח חריגה.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 37 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

15.8 דיגום המיכל הסופי בתום הכנה ולפני הניפוק עלול לסכן את שלמות המיכל ולכן איננו מומלץ. עם זאת מיכלים הנסגרים באמצעות הלחמה כגון אמפולות זכוכית או פלסטיק, יעברו כולם בדיקת שלמות (100% בדיקה).

15.9 לעובדי מעבדת הבדיקה תהיה בקיאות ברקע הטכני ובדרישות של הכנות סטריליות ותעבוד על פי שיטות ולידיות.

15.10 שיטות הבדיקה יהיו Stability Indicating ומתוקפות בהתאם. הרוקח האחראי יודא שלמעבדת הבדיקה יש את הידע הרלוונטי לבדיקות הנדרשות (לדוגמה עבור עובדי המעבדה המיקרוביולוגית, ידע מקיף במיקרוביולוגיה) ושמערכות האיכות נסקרות בקביעות. מעבדות בדיקה מחוץ לאתר יעברו ביקורות באופן קבוע.

ניטור

16

16.1 בנוסף על סימולציות Media Fill (פרק 4) יש לבצע ניטור תקופתי על מנת להבטיח שהתהליך, העובדים והמתקן פועלים בבקרה בהתאם לנדרש בכל רמת ניקיון שנקבעה. ניטור מורכב מפעילויות הסמכה (המתבצעות "במנוחה") וניטור סביבתי של יחידות בשימוש (ניטור סביבתי המתבצע ב"פעולה"). הקריטריון העיקרי על פיו יש להעריך את המתקנים הסטריליים הוא הסיכון לזיהום מיקרוביאלי של התכשיר. אולם, בגלל חוסר הדיוק והשונויות הקשור לשיטות בדיקה מיקרוביאלית מומלץ להשלים את הבקרה המיקרוביאלית הסביבתית באמצעות ניטור פיזיקלי (בדיקת חלקיקים) שהינו יותר פרקטי.

16.2 היקף ביצוע הניטור יוגדר ויתבסס על הערכת סיכונים (פרק 6.4). להלן המלצות על תדירויות ניטור. תהליכים מקומיים לאחר ניהול סיכונים יכולים לחרוג מהמלצות אלה. בנוסף על פקטורי הסיכון המופיעים בפרק 6.4, המצבים הבאים עלולים להוביל להגדלת תדירות הניטור (כלומר לעיתים תכופות יותר מהמומלץ בחלק זה):

16.2.1 גילוי חריגות (תוצאות ניטור מחוץ למפרט)

16.2.2 שינויים בתהליך

16.2.3 הפרעות בסביבה (לדוגמה עבודות בניין)

16.2.4 עליה בעומס העבודה (יש צורך לתצפת יותר פעילויות)

16.3 מצבים אפשריים היכולים להצדיק תדירות ניטור נמוכה יותר (פחות מהמומלץ בחלק זה) כוללים:

16.3.1 שימוש במערכות סגורות במהלך ההכנה.

16.3.2 שימוש מייד בהכנה

16.3.3 עיקור סופי של הכנות

16.3.4 ירידה בעומס העבודה (פחות פעילויות לתצפת)

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 38 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

16.4 דו"ח כתוב של תוצאות הבדיקה המנתח את משמעות התוצאות והפעולות המומלצות יובא לידיעת כל הצוות הרלוונטי ויהווה תיעוד מלא של התוצאות והדו"ח לייחוס עתידי.

16.5 סיווג "במנוחה"

16.5.1 כל האזורים הקשורים לתהליך הכנת ההכנה רוקחית יעברו הערכה על ידי הרוקח האחראי להתאמה לרמת הניקיון הרלוונטית במצב ללא עובדים :

16.5.1.1 בהסמכה הראשונית

16.5.1.2 לאחר שינויים או פעולות אחזקה

16.5.1.3 באופן קבוע על בסיס תדירות מוסכמת

16.6 בדיקות סיווג

תדירויות מומלצות לבדיקות סיווג (טבלה 10.1):

Laminar flow cabinets (LFCs) / Biohazard Safety Cabinets (BSCs):	
Particle counts	Yearly
Room air changes per hour	Yearly
Air velocities on workstations	Yearly
HEPA filter integrity checks	Yearly
Isolators:	
Isolator alarm functional tests	Yearly
Isolator leak test	Yearly
HEPA filter integrity checks	Yearly

16.7 הניטור הסביבתי "בפעולה", ניטור קבוע של הסביבה, של התהליך וההכנה רוקחית הסופי הוא חלק הכרחי בהבטחת האיכות של כל הכנה רוקחית וההכנה הסטריליים. קיימים סטנדרטים ומדריכים לרבים מהאספקטים הפיזיקליים והמיקרוביולוגיים (cf. PIC/S and EU GMP Guide for industrial Manufacture) הרוקח האחראי ואנשי המפתח יכירו מסמכים אלו ויבינו אותם עם דגש מיוחד על הפרקים הדנים בהכנה סטרילית.

16.8 יש לשים לב בעת קבלת תוצאות בעלות משמעות, מגמות ניטור וקביעת סטנדרטים "in house" וגבולות פעולה. המידע יעבור הערכה באופן פעיל ולא ירשם לצורך תיעוד בלבד.

16.9 לכל יחידה תהיה תכנית בדיקה תקופתית (כגון: עונתי, יומי, שבועי, חודשי, רבעוני ושנתי) כשכל התוצאות מתועדות ושומרות לביקורת. תדירויות מומלצות לניטור:

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת			
תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 39 מתוך 45

49284814

התדירות האופטימאלית תלויה ביחידה הפרטנית והפעילויות המבוצעות. תכנית הניטור תאשר שהסביבה עומדת בסטנדרטים המתאימים. דבר זה איננו מהווה תחליף לערנות ולעמידה על המשמר של העובדים שיבטיחו את התפקוד התקין של כל הציוד.

16.10 ניטור פיזיקלי

תדירות מומלצת של ניטור פיזיקלי טבלה 10.2 :

Laminar flow cabinets (LFCs) / Biohazard Safety Cabinets (BSCs):	
Pressure differentials between rooms	Before beginning of work, usually daily
Pressure differentials across HEPA filters (workstation)	Before beginning of work, usually daily
Particle counts	Quarterly in the operational state
Isolators:	
Pressure differentials across HEPA filters	Before beginning of work, usually daily
Isolator glove integrity	Visual checks every session
Isolator pressure hold test (with gloves attached)	Weekly

16.11 ניטור מיקרוביאלי- תדירויות מומלצות לניטור מיקרוביאלי טבלה 10.3

	Direct working environment (Grade A zone)	Background environment
Settle plates	Every working session	Weekly
Glove finger dabs	At the end of each working session	At the end of each working session

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 40 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

Surface samples (swabs or contact plates)	Weekly	Monthly
Active air samples	Quarterly	Quarterly

16.12 יש לזכור כי בהיעדר בדיקת תכשיר סופי, לניטור מיקרוביאלי תפקיד חשוב בהבטחת סבירות הניקיון. הכנות ניתנות למטופלים עוד לפני שתוצאות מיקרוביאליות הקשורות להכנה שלהם, ידועות. האינדיקציה הראשונה לכך שאירע זיהום בתחנת העבודה יכולה להיות כשהמטופל מתחיל לפתח סימני זיהום. ניטור תכוף ודיווח מיידי של תוצאות לרוקח האחראי יעזור לצמצם אפשרות זו. גבולות קבלה לניטור

16.13 תוצאות בדיקות מיקרוביאליות דורשות ניתוח זהיר על מנת לזהות מגמה בסיסית. אי הדיוק היחסי של השיטות המשמשות והרמות הנמוכות של זיהום המתקבלות אינן מאפשרים פרשנות פשוטה.

16.14 יש לקבוע גבולות התרעה ופעולה הנמצאים בתוך גבולות הנוהל, בטבלאות הבאות המבוססות על הדרישות הניתנות ב- Annex 1 of the PIC/S and EU GMP and in EN/ISO14644 Guide for industrial manufacture.

16.15 חריגה מגבולות התרעה לא בהכרח תדרוש פעולה נוספת מלבד בדיקה של מערכות הבקרה. אולם יש לבדוק את התדירות בה מתקבלות חריגות אלו. תדירות זו צריכה להיות נמוכה. אם מתקבלות חריגות בתדירות גבוהה או במגמת עליה יש לבצע פעולת תיקון.

16.16 ניטור פיזיקלי

גבולות לניטור פיזיקלי של אזורים מבוקרים. טבלה 10.4

Grade	Maximum permitted number of airborne particles/m ³ equal to or above				Air changes (number per hour)	Air-flow velocity (m/s +/- 20%)	Pressure differential to adjacent low-class room (Pa)
	at rest		in operation				
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm			
A	3 520	20	3 520	20	N/A	0.45 HLF 0.30 VLF	N/A LFC >15 Isolator
B	3 520	29	352 000	2 900	>20	N/A	>10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	>20	N/A	>10

שם הנוהל: הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 41 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined	>10	N/A	>10
---	-----------	--------	-------------	-------------	-----	-----	-----

N/A = not applicable

LFC = laminar flow cabinet

HLF = horizontal laminar flow; VLF = vertical laminar flow

לצורך סיווג, באזורי Grade A, יש לקחת נפח אוויר של לפחות 1m³ לכל נקודת דגימה.

לצורך סיווג, התקן EN/ISO 14644-1 מגדיר את המספר המינימלי של נקודות דגימה והן את גודל הדגימה בהתבסס על גבול רמת הניקיון של גודל החלקיקים הגדול ביותר ושיטת ההערכה של הנתונים הנאספים.

מכשירי בדיקת חלקיקים ידניים עם צנרת ניקה קצרה ישמשו למטרת סיווג בגלל הקצב הגבוה יחסית של איבוד חלקיקים הגדולים מ-5 מיקרון במערכות דגימה בעלות אורך צנרת ארוך. ניטור ב"פעולה" יכול להתבצע במהלך פעילות רגילה, פעילות סימולציה או במהלך Media Fill כסימולציה של התרחיש הגרוע.

16.17 ניטור מיקרוביאלי

גבולות מומלצים לניטור מיקרוביאלי של אזורים נקיים בפעולה. טבלה 10.5

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	Air sample (cfu/m ³)	Settle plates, diam. 90mm (cfu/4hours) b)	Contact plates, diam. 55mm (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	-

b- ניתן לחשוף צלחות Settle פרטניות לפחות מ-4 שעות. במקרים אלו הגבולות יופחתו בהתאם.

נספח 2: הכנות לא סטריליות: נוזלים, קרמים, משחות

1. הקדמה

1.1 פרק זה הינו משלים לחלק העיקרי של נוהל זה ומגדיר את הדרישות והכללים המתוארים להכנות לא סטריליות של נוזלים, קרמים, ומשחות.

1.2 כאשר מיוצרים מספר קטן של דוגמאות מכל סוג הכנה לשימוש מידי ניתן לשקול לצמצם חלק מהדרישות המתוארות.

1.3 ניתן לסווג הכנות על סמך:

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 42 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

- 1.3.1 מידת הקושי או המורכבות של תהליך ההכנה
- 1.3.2 קיום או אי קיום מידע בנוגע ליציבות ואזהרות
- 1.3.3 דרישות אריזה ואחסון
- 1.3.4 צורות מתן
- 1.3.5 מורכבות החישובים
- 1.3.6 פינוי מקומי לעומת פינוי ביולוגי סיסטמי
- 1.3.7 מידת הסכנה למבצע ההכנה
- 1.3.8 פוטנציאל הסיכון למטופל

2. כללי

2.1 נוזלים, קרמים ומשחות עלולים להיות רגישים במיוחד לזיהום מיקרוביאלי וזיהומים אחרים במהלך ההכנה, על כן יש לנקוט באמצעים מיוחדים למניעת זיהום.

3. מבנים וציוד

- 3.1 מומלץ שימוש במערכות סגורות להכנה והעברה על מנת להגן על ההכנה רוקחית מזיהום. יש לאוורר אזורי ייצור בהם התכשיר או כלים נקיים פתוחים חשופים באמצעות אוויר מסונן.
- 3.2 אזורי ייצור לא ישמשו לפעילויות אחרות.
- 3.3 יש לנקוט בצעדים מתאימים לצמצום הסיכון לזיהום לרבות:
 - 3.3.1 שימוש בלבוש ייעודי וכיסויי שער
 - 3.3.2 כאשר משתמשים בתהליכים פתוחים מומלץ סינון אוויר מקומי ולבישת כפפות.
 - 3.3.3 ניקיון מידי של ציוד לאחר שימוש.
 - 3.3.4 שטיפת ציוד הבא במגע עם ההכנה רוקחית עם מים ברמת ניקיון מתאימה (שטיפה אחרונה ב- Purified Water, מים להזרקה או לשטיפה בבקבוקים –יש להשתמש תוך 24 שעות ממועד הפתיחה)
 - 3.3.5 ווידוא כי שאריות של חומרי ניקוי וחיטוי מסולקים (לדוגמא היפוכלורית).
 - 3.3.6 בדיקה כי הציוד נקי ויבש לפני אחסון.
 - 3.3.7 אחסון זהיר של ציוד נקי
 - 3.3.8 כל החומרים המוכנסים לאזור הייצור יהיו נקיים.
 - 3.3.9 חיטוי משטחים קריטיים לפני שימוש, באלכוהול 70% או חומר אחר אשר אושר על ידי אגף אמ"ר ומאושר לשימוש בנוהלי משרד הבריאות לחיטוי משטחים.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 43 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

- 3.3.10 בדיקת מיכלים ומכסים על מנת להבטיח כי הם נקיים ויבשים לפני שימוש ואינם מכילים מזהמים העלולים לפגוע באיכות ההכנה הרוקחית.
- 3.3.11 אין לבצע שימוש חוזר במיכלים לתכשיר הסופי.
- 3.3.12 סחבות, ומטליות לא ישירו חלקיקים, יש לחטאם בכל יום במידה ונעשה בהם שימוש חוזר ואין להשתמש בהם על מנת לנקות אזורים אחרים.
- 3.3.13 במידה ובאזור הייצור מתבצעת יותר מפעילות אחת בו זמנית יש לבצע הפרדה מתאימה על מנת למנוע זיהום צולב או ערבוב. יש לבצע ניהול סיכונים.
- 3.3.14 יש להשתמש בציוד ייעודי ונפרד לחומרים פוטנטיים כגון: פנצילינים, צפלוספורינים, חומרים העלולים לגרום לרגישות, ציטוטוקסיקה, חומר נגד טפילים וחומרים אחרים שהינם מסוכנים מאוד או קשים לניקוי. יש לזהות חומרים אלו ולבצע ניהול סיכונים.
- 3.3.15 חביות, מיכלים, צנרת ומשאבות ייבנו ויורכבו כך שניתן יהיה לנקותם בקלות ואם צריך, לחטאם. מבנה הציוד יהיה כזה שיכלול מינימום dead-legs או אזורים שלא ניתן לנקות אותם בהם שאריות יכולות להצטבר ולגרום לשגשוג מיקרוביאלי.
- 3.3.16 יש להימנע ככל הניתן משימוש במכלי זכוכית. החומר המועדף לחלקים הבאים במגע עם התכשיר הינו פלדת אל חלד. כאשר נעשה שימוש בציוד מזכוכית יש לבדוק אותו לפני ואחרי כל שימוש על מנת לוודא שאיננו שבור או סדוק.

4. ייצור

- 4.1 יש להגדיר מראש את האיכות המיקרוביאלית והכימית של מים המשמשים לייצור ולנטר אותה
- 4.2 המפרט יתבסס על הדרישות המפורטות ב"Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use", issued by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), ויעמוד בדרישות הפרמקופיאה. כאשר נעשה שימוש בבקבוקים מאושרים של מים סטריליים להזרקה או לשטיפה, אין צורך לבצע בדיקות מיקרוביאליות או כימיות. לניטור רוטיני של מערכות מים, יש לתעד באופן תקופתי (בדר"כ שבועי) בדיקות כלליות כמו עומס מיקרוביאלי (ספירה כללית של אנאירוביים חיים), מוליכות, TOC (Total Organic Compounds), או קריאות מקבילות. בדיקות כימיות מיוחדות יתבצעו באופן תקופתי (לרוב כל 3 חודשים). יש לטפל היטב בתחזוקה של מערכות מים על מנת להימנע מסיכון של שגשוג מיקרוביאלי. אחרי כל סניטציה כימית של מערכת מים, יש לבצע תהליך שטיפה (Flushing) ולבדוק שאריות של חומר הסניטציה על מנת להבטיח שחומרי הסניטציה סולקו באופן יעיל.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות וביטחון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 44 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

4.3 חומרים הנוטים להשיר סיבים או מזהמים אחרים , כגון קרטונים או עץ חשוף לא מטופל, לא יהיו נוכחים באזורים בהם הכנה רוקחית או מיכלים נקיים חשופים.

4.4 יש לנקוט זהירות לשמירה על ההומוגניות של תערובות, תרחיפים וכדומה במהלך מילוי. תהליכי ערבוב ומילוי דורשים ולידציה ויש לתעד זמני ערבוב ומהירויות ולהכין בהתאם לתוצאות הולידציה את הוראות העבודה. נקודות קריטיות לבדיקת ההומוגניות לאורך התהליך הן בתחילת התהליך המילוי, אחרי הפסקות ובסוף התהליך.

4.5 כאשר התכשיר איננו עובר אריזה מיידית, יש לציין את תקופת האחסון המקסימלית המותרת ואת תנאי האחסון הנדרשים. יש להיצמד לזמן זה. מומלץ כי הכנות רוקחיות תיארוזנה במהירות האפשרית (באותו יום).

4.6 יש להגדיר את גודל המדגם עבור ביצוע בדיקות בקרת איכות פיזיקאלית, כימית ומיקרוביאלית, על בסיס ניהול סיכונים (ראה פרק 6.4 בחלק העיקרי של נוהל זה). במידת האפשר יש לבדוק ויזואלית את ההכנה רוקחית המוגמרת טרם השחרור.

4.7 יש לקבוע תאריכי תפוגה (use by dates) עבור ההכנה רוקחית הסגור ולהצדיקם על בסיס נתונים ספרותיים ו/או ביצוע מבחני יציבות. מרגע שהמכל פתוח, יש להמליץ על תאריך תפוגה לאחר פתיחה (בדרי"כ משך הזמן הנדרש לשימוש בהכנה).

4.8 בהעדר נתוני יציבות אחרים, תאריך התפוגה להכנות לא סטריליות בהתאם ל USP יהיה :

- 4.8.1 לפורמולציות אל מימיות- תאריך התפוגה יהיה 6 חודשים או לא יאוחר מפג התוקף המוקדם ביותר של חומרי הגלם הפעילים שבהכנה. המוקדם מבין השניים.
- 4.8.2 פורמולציות למתן אוראלי המכילות מים- תאריך התפוגה יהיה 14 יום, כאשר תנאי האחסון הם במקרר.
- 4.8.3 להכנות נוזליות או חצי מוצקות, המכילות מים והמיועדות למתן מקומי, עורי ורירי – פג התוקף לא יעלה על 30 יום.
- 4.8.4 הכנות רגישות יכללו משמרים מתאימים על מנת להגן כנגד חיידקים, עובשים ושמרים שהוכנסו בתהליך ההכנה ואחריו. כאשר ניתן להוסיף משמרים, יש לשמור את ההכנה במקרר בתנאים מבוקרים. אין להוסיף משמרים כתחליף לתנאי הכנה נאותים.

שם הנוהל : הכנות רוקחיות מורכבות ובסיכון גבוה בבתי מרקחת

תאריך: 17 יולי 2013	מספר נוהל: 135	עדכון מספר:	דף 45 מתוך 45
---------------------	----------------	-------------	---------------

49284814

נספח 3 הכנות רדיופארמצבטיות

בתי מרקחת של בתי חולים המכניסים הכנות רדיופארמצבטיות צריכים לעמוד בדרישות המפורטות בנוהל זה עבור הכנות סטריליות לרבות נספח 3 בנוהל ה-PIC/s.

ובנוסף עליהם לעמוד בדרישות המפורטות להלן :

נוהל 31 של אגף הרוקחות : תנאים מיוחדים להפעלת בית מרקחת גרעיני

נספח מספר 4 הכנות רוקחיות לשימוש בניסויים קליניים

הכנות לניסויים קליניים יעמדו בתנאים המפורטים בנוהל זה ואו בנוהל הכנות (פשוטות) בהתאם לסוג ההכנה הנדרש וכמו כן בתנאים המפורטים בנוהל הוצאת אישור יצרן/יבואן תכשירים רפואיים GMP-055 וב:

Eudralex: Annex 13: Manufacture of Investigational Medicinal Products.

וזאת בהתאמה להתקדמות שלבי הפיתוח והניסוי הקליני בו נעשה השימוש בתכשיר. בית המרקחת יגדיר את תהליך הייצור והאיכות בפרוטוקול המבוסס על המפורט בנספח זה. כאשר מתבצעת חריגה מהנדרש במדריכים הנ"ל, יש להצדיק ולנמק את החריגה בהתאם לשלבי הפיתוח בניסוי באופן מפורש. המפקח על תנאי ייצור נאותים במחלקה לניסויים קליניים, באגף הרוקחות יבקר תהליך זה בבית המרקחת ובכלל זה עמידה בתנאי הניסוי.