שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 1 מתוך 55

תוכן עניינים

סעיף		עמוד
1	כללי	2
2	הגדרות	3
3	תוכן הנוהל	7
3.1	מערכת איכות	7
3.2	תנאי הכנה נאותים להכנות (Good Pharmacy Practice - GPP)	7
3.3	משאבי אנוש	8
3.4	היגיינה	9
3.5	מתקנים וציוד	9
3.6	תיעוד	11
3.7	מפרטים	12
3.8	הוראות (SOP- Standard Operating Procedures)	13
3.9	רקיחה	15
3.10	הערכת סיכונים	15
3.11	חומרי מוצא	16
3.12	תהליכי רקיחת הכנה רוקחית	17
3.13	חומרי אריזה	17
3.14	פעולות אריזה	17
3.15	חומרים והכנות דחויים מעובדים מחדש ומוחזרים	18
3.16	בקרת איכות	18
3.17	שחרור	19
3.18	עבודה במיקור חוץ	20
3.19	תלונות	21
3.20	בעיות איכות	21
3.21	החזרה	21
3.22	ביקורות פנימיות	21
3.23	ביקורת חיצונית	22
3.24	תנאים לרקיחה	23
3.25	הובלה והפצה	23
4	אחריות ליישום	23
5	מסמכים ישימים	23
6	תחולה	24
7	נספחים	24
	נספח 1- הכנות סטריליות	26
	נספח 2 -הכנות רוקחיות לשימוש בניסויים קליניים	44
	נספח מספר 3 -הכנות רוקחיות רדיו-פרמצבטיות	45

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 2 מתוך 55**

1. <u>כללי</u>

נוהל זה מתווה את הדרישות לתנאי הכנה נאותים של הכנות סטריליות ואספטיות במעבדה של בית מרקחת.
סוגי ההכנות המאושרים לביצוע במעבדות בית המרקחת המוזכרות בנוהל הן הכנות : אספטיות וסטריליות, לאספקה עצמית או לבתי מרקחת אחרים. הנוהל אינו בא לגרוע מהדרישות המפורטות בפקודת הרוקחים, תקנות הרוקחים (תנאי פתיחה וניהול של בתי מרקחת וחדר תרופות), תשמ״ב, 1982 והודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנה 29.

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

מטרת הנוהל
להתוות את המאפיינים של מערכת האיכות והתשתיות הפיזיות הנדרשות עבור הכנות רוקחיות אספטיות וסטריליות.
סימוכין :
PIC/s Guide to Good Practices for the preparation of medicinal products in Healthcare Establishments 1 march 2014.
Current USP <797> Pharmaceutical Compounding- Sterile Preparations

<u>עדכון מס 1 מאי 2016</u>

ביטול נספח מס 2 (הכנות לא סטריליות תוכן נספח זה הועבר לנוהל 132) ביטול נספח מס 3 (הכנות רדיורוקחיות תוכן נספח זה הועבר לנוהל בתי מרקחת רדיורוקחיים). עדכון סיווג הכנות בסיכון גבוהה (לשימוש מידי ולשימוש שאינו מידי). הבהרת התנאים הנדרשים עבור הכנות לשימוש מידי. הבהרת תנאי סביבה נדרשים להכנות השונות . פירוט תאריכי תוקף אפשריים להכנות שאינן לשימוש מידי. קביעת תנאים לרשומות ותיעוד גם באמצעים אלקטרונים. עדכון הגדרה של בודק שני ומתן אפשרות לבדיקה שניה באמצעות מערכת ממוחשבת ולידית . בדיקה שניה ושחרור הכנות במהלך תורנות. הכנות של אלרגנים לאימונותרפיה ותיקוני נוסח שונים.

<u>עדכון מס 2 אפריל 2017</u>

<u>הובלה והפצה</u> הפניה לדרישות הובלה והפצה בהתאם למפורט בנוהל 126

<u>עדכון נספח מס 1</u> התאמת סיווג ההכנות ותאריך אחרון לשימוש (BUD) בהתאם לעקרונות של Current USP <797>

<u>תוספת נספח מס׳ 3</u> מטרת נספח זה, לספק הוראות עדכניות להכנתם של תכשירים רדיו-פרמצבטיים בבתי

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 3 מתוך 55**

מרקחת גרעיניים (בתי מרקחת המכינים הכנות רדיו-פרמצבטיות). הוראות אלו באות להוסיף על הדרישות הכלליות להכנות אספטיות וסטריליות המפורטות בנוהל העיקרי (135) ובנספח מס׳ 1. הוראות אלו באות להחליף את ההוראות המפורטות בנוהל 31 ״תנאים מיוחדים להפעלת בית מרקחת גרעיני״ משנת 2000 ומבטלות אותו.

הוראות אלו אינן חלות על ייצור תכשירים רדיו-פרמצבטיים רשומים וייצור תכשירים רדיו-פרמצבטיים לניסויים קליניים מפאזה שלישית ואילך. על יצרנים של תכשירים אלו לעמוד בדרישות המפורטות ב Eudralex volume 4 Annex 3 ולקבל בהתאם אישור יצרן, מהמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה. תחילת יישום דרישות ייחודיות של נספח 3 לרבות ניטור חלקיקים רציף עבור תהליכים מורכבים (כמפורט להלן בנספח) תוך 6 חודשים.-החל מ 1.10.2017

נעדכן כי פורסם חוזר מנהל רפואה –טיפול בתכשירים ציטוטוקסים עדכון - הנחיות 5/2017

2. <u>הגדרות</u>

אביזר העברה-Transfer Device אביזר קבוע או הניתן להסרה המאפשר העברת חומר אל ומחוץ למיכל או לאיזולטור פרמצבטי, ללא חשיפה לסביבה החיצונית.

איזולטור פארמצבטי- תא סגור היוצר סביבת עבודה מבוקרת ומבודדת המספקת סביבה אספטית במהלך הכנה והעברת חומרים. האוויר המגיע לאיזולטור עובר דרך מערכת סינון למיקרואורגניזמים ולחלקיקים (לפחות HEPA). קיימים איזולטורים המקנים גם הגנה לעובד מחשיפה לרמות בלתי רצויות של חלקיקי תרופה מרחפים באוויר במהלך הכנה. כאשר מתבצעת הכנה הכוללת חומרים נדיפים מסוכנים לעובד, יש לסלק את האוויר היוצא מהאיזולאטור באמצעות אוורור.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 4 מתוך 55**

אריזה- סך הפעילויות לרבות מילוי ותווי, שצריכה הכנה רוקחית לעבור על מנת להפוך למוצר מוגמר. (הערה: מילוי סטרילי לא ייחשב לרוב כחלק מאריזה, צובר התכשיר עובר מילוי אך האריזות הראשונות לא נארזות סופית).

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

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

בודק שני- מי שהוסמך על ידי הרוקח האחראי לשמש כבודק נוסף בתהליך ההכנה בשלבים הקריטיים שלה, כגון: זיהוי חומרי מוצא, חישובים שקילות ומדידות של החומרים הכלולים בהכנה. הבודק יבצע את עבודתו באופן בלתי תלוי במכין ההכנה ויתעד את הבדיקות בדפי ההכנה. ניתן לבצע בדיקה זו גם באמצעות מערכת ממוחשבת ולידית. רוקח שהינו בודק שני יכול לשמש גם כמשחרר ההכנה במידה והוא אינו משתתף בהכנתה.

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

בית מרקחת להכנות בסיכון גבוה - בית מרקחת שאושר על ידי המנהל להכנות בסיכון גבוה, רשאי לספק הכנות בסיכון גבוה, הכנות פשוטות והכנות בנוניות למטופליו וכן לספק הכנות אלו לבתי מרקחת אחרים. בית מרקחת של בית חולים, שאושר על ידי המנהל להכנות בסיכון גבוה רשאי לספק הכנות למטופליו בלבד. בית מרקחת להכנות בסיכון גבוה רשאי להכין גם הכנות רדיורוקחיות, אם עמד בתנאי נוהל זה לרבות נספח מס׳ 3 לנוהל וקיבל לכך אישור מהמנהל.

דו״ח חריגה- דו״ח חריגה הינו דו״ח המתעד כל חריגה מתהליכים סטנדרטיים ו/ או מתיעוד המתרחשת במהלך ההכנה ובעקבותיה מתבצעת פעולה מתקנת.
הודעה בדבר הסכמת המנהל-הודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) לפי תקנה 29 לתקנות הרוקחים מיום 23.08.2016
הכנה- סך הפעולות של רכש חומרים ותכשירים , ייצור, בקרת איכות, שחרור, אחסון ואספקה של הכנות רוקחיות והבקרות הקשורות אליהן.

הערה: הכנה של תכשיר רפואי לשימוש מידי בהתאם להוראות היצרן וללא צורך בידע פרמצבטי טכני איננו נחשב להכנה (לדוגמא: הרחפה או המסת אבקה על פי ההוראות בעלון של תכשיר רשום).

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 5 מתוך 55**

הכנות רוקחיות (להלן הכנות) מסווגות לארבע קטגוריות בהתאם למורכבות ההכנה ולרמת הסיכון הגלומה בהם:

הכנות פשוטות- ראה הגדרה בנוהל 132 תנאי הכנה נאותים בבתי מרקחת.

הכנות בינוניות- ראה הגדרה בנוהל 132 תנאי 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 ופתילות להשפעות סיסטמיות. הכנות אלו יבוצעו רק בבתי מרקחת שאושרו לכך ובתנאי שמערכת האיכות שלהם עומדת בדרישות, על פי נוהל 135.

הכנות בסיכון גבוה- הכנות אספטיות ו/או סטריליות. הכנות אלו יבוצעו רק בבתי מרקחת שאושרו לכך. **הכנות אלו יכולות לשמש באופן מיידי או לפרק זמן ארוך יותר או כהכנה למלאי.**

הכנה לשימוש מיידי . הכנות לשימוש מיד לאחר ההכנה ללא השהיה או אחסון עד לשימוש

הכנה שאינה לשימוש מיידי- הכנות אשר נקבע להן תאריך אחרון לשימוש (BUD) באחסון בטמפ' החדר בקרור או בהקפאה בהתאם להוראות נוהל זה . תאריך אחרון לשימוש זה מותנה בעמידה בכל דרישות האיכות המוגדרות בנוהל זה עבור הכנות מסוג זה. ניתן להכין הכנות אלו למלאי בהתאם לתנאים המפורטים בהסכמת המנהל לתקנה 29.

המנהל- כהגדרתו בפקודה.

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

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

ולידציה- (תיקוף) הוכחה סיסטמתית מתועדת המבוססת על ניהול סיכונים ועומדת בדרישות GMP לגבי כך שתהליך מוגדר או ציוד מוביל באופן הדיר לתוצאה הנדרשת בהתאם ל annex 15 qualification and validation PE 009-13 january 2017

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

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 6 מתוך 55**

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

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).

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

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

ייצור - חלק מרקיחת 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.

יציבות- משך הזמן המוגדר שבו הכנה שומרת על אותן תכונות ומאפיינים כמו במועד ההכנה.

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.

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. מנדף זה יכול לשמש למקרים כגון הרחפת תכשיר אספטי המכיל וירוס מוחלש/או חומר ביולוגי אחר העלול לזהם את הסביבה.

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

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

משמרת - פרק זמן מוגדר שבו קיימת הוכחה המראה שמתקיימים תנאי עבודה מתאימים, לרוב בכל מושב (מכניסה לביצוע הכנה ועד יציאה מהחדר הנקי) לא יותר מ-8 שעות.

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

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 7 מתוך 55**

שלוש שאלות עקרוניות העוזרות לנתח את הסיכון: מה יכול להשתבש?, מהי הסבירות לכך שהוא ישתבש?, מהן התוצאות (חומרה)?

עבודה בסדרות- ייצור סדרתי של מספר אצוות של אותו תכשיר באותו חוזק באופן רציף. הנ"ל באישור מנהל אגף הרוקחות.

עיבוד- השלב בתהליך הכנת התכשיר הרפואי היוצר את צורת המתן.

צובר תכשיר- כל תכשיר שהשלים את שלבי ההכנה שלו עד לאריזה סופית.

רוקח אחראי- רוקח אחראי כמשמעותו בפקודת הרוקחים תשמ"א 1981 לפי סעיף 10. האחראי הבלעדי לכל ההיבטים של ההכנה לרבות השחרור של פריטים אלו.

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 ייעודי סטרילי ללא חשיפת התמיסה לסביבה החיצונית.

תהליך פתוח- הכנה בה חומר מטופל או מועבר תוך שימוש בויאל פתוח החושף את ההכנה לסביבה.

תאריך תפוגה/תאריך אחרון לשימוש- תקופת סיום חיי המדף שלאחריה אין להשתמש בתכשיר.

תאריך אחרון לשימוש לאחר פתיחה- סוף תקופת השימוש, שבו ניתן לקחת תכשיר או להשתמש בו אחרי שהאריזה נפתחה. בהתאמה, לאחר שהמנה הראשונה נלקחה מהאריזה.

תכשיר מוגמר- תכשיר רפואי שעבר את כל שלבי ההכנה כולל אריזה במיכל הסופי.

תכשיר ביניים- חומר המוכן חלקית, שעליו לעבור שלבי הכנה נוספים.

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: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 8 מתוך 55**

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 להכינם באופן שיתאים למטרה שלשמה הם נועדו ואיכותם 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 הכנות רוקחיות מתוכננות ונרקחות 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 אחראי שחרורים.

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

3.1.3.5 תתקיים מערכת תיעוד מתוחזקת.

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

3.2.1 תנאי הכנה נאותים הינם החלק של מערכת האיכות, המבטיח כי הכנות ירקחו בקביעות בהתאמה לסטנדרטי איכות.

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

3.2.2.1 העובדים 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 ויוערכו באופן תקופתי להתאמתם.

3.2.2.4 תהליכים הקשורים להכנה של הכנות רוקחיות יבוצעו על פי עקרונות ה-GPP כפי שמתוארים בנוהל זה. רשומות יראו כי כל השלבים הנדרשים הושלמו. הרשומות יציגו את ההיסטוריה המלאה של התכשיר.

3.2.3 איכות ההכנות הרוקחיות תוערך. 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: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 9 מתוך 55**

3.2.4 ההכנות ישוחררו רק לאחר שאחראי שחרורים , אישר כי ההכנות עומדות בדרישות, על פי הנוהל.

3.2.5 הכנות רוקחיות, חומרי מוצא 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 בצעדים למניעת הכנות לא מתאימות וינקטו אמצעי זהירות למניעת הישנות הפגמים באמצעות קביעת פעולות מתקנות ומונעות.

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 הנמצאות באחריות הרוקח האחראי (לדוגמא פיקוח על ייצור, אחראיות על 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 (כתוב) שיתאר את חובותיו ומטלותיו.

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 הנדרשות לצורך הכשרה מתמשכת יתועדו. ההדרכות יכולות להתבצע בתוך הארגון או מחוצה לו.

3.4 היגיינה

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 ולמיקום הפעילויות.

3.4.2 יש לצמצם את הסיכון לזיהום התכשיר על ידי עובדים באמצעות שיטות מתאימות. עובדים שידוע להם שהם חולים או שיש להם פצע פתוח באזורים חשופים של הגוף, יודיעו לאחראי הייצור. האחראי יחליט על התאמת העובד הרלוונטי לביצוע פעילויות ההכנה או על הצעדים הספציפיים הנדרשים להגנה על ההכנה הרוקחית ולמניעת הזדהמותה. במידה ולא ניתן לנקוט באמצעי הגנה מתאימים, לא תתאפשר השתתפות העובד בפעילויות ההכנה.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 10 מתוך 55

3.4.3 יש להבטיח כי לא קיים סיכון לזיהום לעובד או להכנה רוקחית.

3.4.4 אין לאכול, לשתות או לעשן באזור ההכנה, אלא באזור ייעודי שהוקצה לכך מחוץ לאזור ההכנות.

3.4.5 יש לנקוט אמצעי זהירות למניעת זיהום התכשיר באמצעות מגע עם העובד. יש לנקוט באמצעי הגנה נוספים בטיפול בהכנות הרגישות לזיהום מיקרוביאלי (כגון: חיטוי ידיים, לבישת כפפות, מסכת פנים, משקפי מגן וכדומה.

3.4.6 יש להשתמש בציוד נדרש למניעת זיהום והגנה על העובד כגון: משקפי עבודה, כפפות מתאימות, חלוקים חד פעמים, כיסוי ראש, כיסוי נעלים וכו'.

3.5 מתקנים וציוד

3.5.1 עקרונות

מתקנים וציוד יתאימו לפעילויות המיועדות ולא יסכנו את איכות ההכנה הרוקחית או את 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 נדרש ביצוע שימוש בטכניקות עבודה מתאימות וזהירות.

3.5.2.3 יש לנקות ולחטא את הציוד והמתקנים לאחר פעולות תיקון או תחזוקה.

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

3.5.2.5 פעילויות שטיפה וניקיון לא יהוו בעצמם מקור לזיהום.

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

3.5.2.7 תנאים סביבתיים במהלך האחסון והייצור יוגדרו וינוטרו, (בקרת טמפרטורה, ניטור לחות (לפי הצורך), לחצים, 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 המנהל.

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

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 11 מתוך 55

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

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

3.5.4 **אזורי אחסון**

3.5.4.1 ככלל אזורי האחסון של חומרי גלם וחומרי אריזה יהיו מחוץ לחדרים הנקיים (לדוגמא מבואה לחדר ההכנה, חדר הכנה) על מנת להימנע מהפרעה לזרימות האוויר בחדרים ולהימנע מצבירת אבק ומזהמים.

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

3.5.4.3 העברת חומרים ופריטים הנחוצים לצורך ביצוע ההכנה, לאזור הייצור תתבצע באופן מבוקר, דרך מנעל אוויר (Pass through) לאחר ביצוע חיטוי חיצוני על הפריטים וללא הכנסת חומרי אריזה שניונית (כגון קרטונים).

3.5.4.4 חומרים ותכשירים הנמצאים בהסגר, דחויים, מוחזרים או שנקראו מהשוק יאוחסנו באזורים נפרדים עם סימון ברור לגבי הסטאטוס שלהם.

3.5.4.5 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.

3.5.5 **אזורי בקרת איכות**

3.5.5.1 פעילות בקרת איכות תתבצע באזור ייעודי. במידה ולא ניתן, ינקטו צעדים למניעת טעויות וזיהום.

3.5.6 **אזורים משניים**

3.5.6.1 חדרי מנוחה והתרעננות יהיו נפרדים מאזורים אחרים.

3.5.6.2 חדרי הלבשה ושירותים יהיו נגישים ויתאימו למספר המשתמשים. מספר חדרי השירותים לא יפחתו ממספר המוגדר על פי תקנות הרוקחים (תנאי פתיחה וניהול). לא תתאפשר גישה ישירה מאזורי ייצור או אחסון לשירותים.

3.5.7 **ציוד**

3.5.7.1 ציוד ההכנה יתוכנן, ימוקם ויתוחזק בהתאם לשימוש בו.

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

3.5.7.3 ציוד מדידה, שקילה ובקרה יהיה בדיוק הנדרש. הוא יכויל וייבדק לתפקוד מתאים ויכויל מחדש באמצעות סטנדרט ייחוס, בפרקי זמן מתאימים על-פי הוראות היצרן או בהתאם לניהול סיכונים .

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

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 12 מתוך 55

3.6 תיעוד

3.6.1 עקרונות

תיעוד נאות באמצעות רשומות פיזיות על גבי ניירת או בצורה אלקטרונית מהווים מרכיב הכרחי של מערכת האיכות. תיעוד מובן ונהיר מונע טעויות ומאפשר עקיבות אחר ההכנה. רישום אלקטרוני יתקבל רק אם הרישום מאפשר שמירת עקיבות השינויים שבוצעו ברשומות (Audit trail).

3.6.2 דרישות כלליות

3.6.2.1 יש לתעד נתונים הנוגעים לאיכות, כולל ניהול סיכונים.

3.6.2.2 המונח תיעוד כולל בעיקר:

3.6.2.2.1 מפרטים: מפרטים מאושרים חתומים ומתוארכים לחומרי מוצא, חומרי אריזה והכנות סופיות. במידה וישים יהיו מפרטים גם עבור חומרי ביניים וצוברי תכשיר

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 הרוקחית 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, כיול, ניקיון, חיטוי, היגיינה, הדרכת עובדים והפעלת ציוד.

3.6.2.3 על הרוקח האחראי או רוקח שמונה לכך מטעמו לאשר את כל המפרטים, ההוראות והנהלים בחתימתו המתוארכת.

3.6.2.4 כל הנהלים יהיו קריאים, ברורים, בלתי משתמעים לשני פנים ומעודכנים.

3.6.2.5 מסמכים אלקטרוניים יהיו מוגנים כנגד שינויים לא מאושרים וכנגד איבוד נתונים. יש להבטיח את יכולת הקריאה של נתונים המאוחסנים אלקטרונית במהלך כל תקופת שמירת המסמכים. מסמכים אלו יבטיחו את העקיבות השלמה לתהליך ההכנה של התכשיר.

3.6.2.6 כל שינוי שנעשה למסמך יהיה חתום ומתוארך. השינוי יאפשר לקרוא את המידע המקורי. הסיבה לשינוי תהיה ברורה. מדדים אקוויולנטיים יישמו לגבי רישומים אלקטרוניים.

3.6.2.7 רשומות (כולל מרשמים) ישמרו לפחות לשנה אחרי תאריך התפוגה של התכשיר המוגמר.

תיעוד הכנות לשימוש מידי

3.6.3 הדרישות המינימאליות לתיעוד הכנות לשימוש מידי הינן פירוט שם ההכנה, מרכיביה, החוזק ותאריך התפוגה. במידה ונעשה שימוש בתמיסת מיהול, יש לציין את שם תמיסת המיהול ומספר האצווה שלו. יש להשתמש בחומרי מוצא מאושרים ויהיה על כך תיעוד מתאים.

3.6.3.1 המרשם יכול לייצג את הוראות ההכנה והאריזה. אם אין הוראה ספציפית תהיה הוראה כללית לכל סוג של הכנה כגון זריקות, משחות וכדומה.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 13 מתוך 55**

3.6.3.2 ישמר מסמך המראה את שלבי המפתח בעיבוד ובאריזה כולל שם האדם האחראי לכל שלב וחתימה של מבצע ובודק לשלבים קריטיים (ראה 3.8.1.3 במדריך).

3.6.4 **תיעוד הכנות שאינן לשימוש מידי המוכנות באופן רגיל או למלאי.**

3.6.4.1 להכנות רוקחיות, אין לרוב תיק רישום ולכן במידה והכנות לשימוש שאינו מיידי מיוצרות בתדירות גבוהה יותר או עבור המלאי (תכשירים העוברים עיקור בלבד), יש לשמור את המסמכים הספציפיים להכנה (תיק הכנה רוקחית). תיק ההכנה רוקחית יכלול: מפרטים, הוראות ותהליכי הכנה כולל חומרים וכמויות , ספרות מקצועית תומכת מקובלת (הכוללת פירוט תהליך ההכנה ונתוני יציבות) ורשומות נוספות על פי הצורך.

3.6.4.2 על מנת לקבוע מפרטים ספציפיים, הוראות ותהליכים להכנה רוקחית יש לבצע הערכה רוקחית לפני ההכנה. הערכה תכלול סקירה מהספרות הרלוונטית לגבי נתוני בטיחות, רעילות, היבטים ביופרמצבטיים, יציבות ותכנון התכשיר.

3.6.4.3 כאשר ההכנה משמשת באופן חוזר או לאורך פרקי זמן ארוכים, תיק ההכנה הרוקחית יכלול גם את סקירת ההכנה, נתוני בדיקת QC, נתוני יציבות וולידציה).

3.7 מפרטים

3.7.1 יהיו מפרטים מאושרים זמינים לחומרי מוצא וחומרי אריזה וכן עבור חומרי ביניים או הכנות סופיות (לדוגמא הפנייה לפרמקופיאה או לספרות רלוונטית אחרת).

3.7.2 מפרטים לחומרי מוצא וחומרי אריזה יכללו:

א. שם (כולל הפנייה לפרמקופיאה, במידה וישים או לספרות המקצועית הרלוונטית).
ב. תיאור חומרי המוצא והאריזה.
ג. תהליכי דיגום ובדיקה עם הפניות (במידה וישים).
ד. דרישות איכותיות וכמותיות עם גבולות קבלה.
ה. דרישות לגבי תנאי/אופן אחסון והוראות אזהרה.
ו. חיי מדף.

3.7.3 מפרטים לחומרי ביניים או הכנות רוקחיות מוגמרות יכללו:

א. שם.
ב. תיאור צורת המתן והחוזק.
ג. נוסחה.
ד. פרטי האריזה.
ה. הוראות לדיגום ובדיקה, או הפנייה לתהליכים.
ו. דרישות איכותיות וכמותיות עם גבולות קבלה.
ז. תנאי אחסון, דרישות מיקרוביולוגיות וכל הוראות טיפול מיוחדות כאשר ישים.
ח. חיי מדף.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 14 מתוך 55

3.8 הוראות עבודה SOP

3.8.1.1 הוראות הכנה יכללו:

א. שם ההכנה.
ב. תיאור צורת המתן והחוזק.
ג. גודל האצווה.
ד. סוג וכמות של כל חומרי המוצא לשימוש.
ה. ניצולת תיאורטית מצופה של חומרי ביניים והכנה סופית.
ו. הוראות מפורטות של שלבי הייצור.
ז. הוראות לבדיקות בתהליך (IPC) עם גבולות קבלה כאשר ישים.
ח. תנאי אחסון (גם עבור הכנות ביניים) ואמצעי זהירות במידה וישים.
ט. תוקף ההכנה מיום ייצורה ולאחר פתיחה.
י. הפנייה למונוגרף פרמקופיאלי וספרות מקצועית עליה מתבססת ההכנה.

3.8.1.2 הוראות אריזה יכללו:

א. שם ההכנה.
ב. תיאור צורת המתן והחוזק.
ג. גודל האריזה.
ד. תמליל התווית או תווית המאסטר.
ה. רשימת כל חומרי האריזה הנחוצים.
ו. הוראות מפורטות לשלבי האריזה כולל סוג, מפרט, גודל וכמות.
ז. הוראות לבקרות בתהליך (-IPC) עם גבולות הקבלה כאשר ישים.
ח. תנאי אחסון (גם עבור הכנות ביניים) ואמצעי זהירות במידה וישים.

3.8.1.3 רשומות הכנה ואריזה יכללו BR:

א. מידע איכותי וכמותי של כל החומרים ששימשו כגון, מספר אצווה של החומר ששימש או מספר ייחוס אחר, המאפשר עקיבות למסמכי איכות נוספים (כגון: תכשיר, מספר אנליזה, מספר תעודה).
ב. זיהוי התכשיר (כולל מספר אצווה ונוסחת הכנה) ותאריך הכנה.
ג. מידע על כל הפעילויות והתצפיות כגון תיעוד ניקיון, ניקיון קו, שקילה, ניצולות של שלבי ביניים, קריאות וחישובים וכן של דיגום.
ד. רשומות של IPC ספציפיים ושל תוצאות שהתקבלו כאשר ישים.
ה. ראשי תיבות או חתימה של המכין והבודק בשלבי הכנה משמעותיים ובבקרות.
ו. תיעוד של כל חריגה מהוראות הכנה מאושרות.
ז. ניצולת של ההכנה רוקחית המוגמרת.
ח. דוגמת תווית.
ט. מאזן תוויות (כמות שהתקבלה וכמות שנצרכה).
י. במידה וישים שם המטופל או מספר מזהה.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 15 מתוך 55

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

3.8.1.5 רשומות בקרת איכות יכללו:

א. שם התכשיר.
ב. צורת מתן וחוזק.
ג. מספר אצווה.
ד. שם מכין ההכנה או הספק.
ה. שיטת בדיקה – כל חריגה מהשיטה תתועד ותוצדק.
ו. תוצאות בדיקה: כאשר ישים תעודת האנליזה ממכין ההכנה או מהספק כולל תאריך ביצוע הבדיקה.
ז. תאריך תפוגה של חומר המוצא.
ח. תאריך הבדיקה.
ט. ראשי תיבות של מבצע הבדיקה.
י. החלטה על שחרור או דחייה כולל ראשי התיבות של אחראי שחרורים.

3.8.2 **נהלים כללים ותיעוד נוסף**

יש לדאוג לנהלים גם בנושאים הבאים לרבות:

א. קבלה, דגימה ושחרור של חומרי מוצא ואריזה.
ב. שחרור ודחייה של חומרי ביניים והכנות מוגמרות, כולל שחרורי חירום.
ג. החזרה מהשוק של הכנות מוגמרות על פי נוהל החזרה מהשוק של אגף הרוקחות (נוהל PUB-003/07).
ד. כיול והסמכה של ציוד (כגון אוטוקלבים, תנורי עיקור בחום יבש, מדי חום, מאזניים, ציוד לקביעת נקודת התכה)
ה. ולידציה של תהליכים
ו. ניקיון, חיטוי ותחזוקה של ציוד (ציוד לסילוק מינרלים ממים, ציוד זיקוק, מקרר) ומתקנים.
ז. הדרכות אנשים (כולל בנושא של היגיינה).
ח. הפעלת ציוד, במידה וישים.
ט. נהלים לניטור, כולל מגמות.
י. נהלים לפעולות מתקנות שיש לנקוט במקרה של חריגות ותלונות
יא. ביקורות פנימיות.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 16 מתוך 55

3.9 רקיחה

3.9.1 **עקרונות**

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

3.9.2 **דרישות כלליות**

3.9.2.1 רקיחה תתבצע על ידי עובדים מוסמכים בלבד.

3.9.2.2 חומרי מוצא יאושרו לפני השימוש בהם. הזהות, המשקל והנפח של כל חומרי המוצא ייבדקו באופן בלתי תלוי על ידי בודק שני או על ידי מערכת ממוחשבת מתוקפת (לדוגמא באמצעות קורא ברקוד, נוסחה בגיליון אקסל מתוקף לחישוב כמויות, צרוף פלט מאזניים לתיעוד משקלים וכדומה).

3.9.2.3 מלבד הכנות למטופלים פרטניים, הכנות יתבצעו על פי הוראה כתובה בה כל התהליכים הרלוונטיים מתוארים בפרוטרוט.

3.9.2.4 יש לנקוט בכל האמצעים הטכניים והארגוניים למניעת זיהום צולב ולהשתמש בסוג המנדף הנכון להכנה (מנדף בלחץ שלילי לחומרים פוטנטיים באבקות, מנדף ביולוגי לתכשירים ביולוגיים וכדומה).

3.9.2.5 יש לתעד את שלבי העיבוד שבוצעו.

3.9.2.6 הציוד והחומרים המשמשים 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 יש לנקוט בכל האמצעים הטכניים והארגוניים על מנת למנוע ערבוב צולב.

3.9.2.9 בכל עת במהלך הכנה, כל ההכנות יהיו מזוהות. תוויות או אינדיקציות על מיכלים וציוד יהיו ברורות ולא מעורפלות.

3.9.2.10 סטאטוס העבודה בחדרי ההכנה ועל גבי הציוד יהיה ברור (מסומן : בניקיון, בעבודה, בטיפול אחזקה וכדומה).

3.10 הערכת סיכונים לתכשיר והוכחת התאמה

3.10.1 פוטנציאל הסיכון לפגיעה בבריאות במקרה של כשל (פגמים באיכות) משתנה בסוגי הכנות שונים ולכן יש להעריך פוטנציאל זה ולתעד אותו באמצעות עובד המיומן בביצוע תהליך זה.

3.10.2 פוטנציאל הסיכון מושפע בעיקר על ידי :

א. ההסתברות של התרחשות טעות
דוגמאות לגורמים נלווים :

- ריכוז נמוך של חומר פעיל שאיננו מסיס (סיכון למינון לא נכון בעקבות חוסר הומוגניות).
- רגישות גבוהה לצמיחה מיקרוביאלית (סיכון לצמיחה מיקרוביאלית.
- תקופות ארוכות יותר של אחסון או שימוש (סיכון לדגרדציה כימית, שקיעה או צמיחה מיקרוביאלית).
- סוג המתקן בו מיוצר התכשיר (סיכון לזיהום במקרה של סביבת עבודה לא מבוקרת).
- טכניקת עבודה לא טובה (סיכון לערבוב צולב וזיהום).

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 17 מתוך 55

ב. ההסתברות לזיהוי של טעות אפשרית.
דוגמאות לגורמי סיכון נלווים:

- העדר מנגנוני בקרה, קרי: ניטור, בקרות בתהליך ובקרות סופיות (סיכון לאי גילוי טעויות או פגמים).

ג. התוצאה של טעות אפשרית (סיכון לבריאות).
דוגמאות לגורמי סיכון נלווים:

- סדר גודל של ההכנה (סיכון בהשפעה על מספר גדול יותר של מטופלים בעקבות שימוש נרחב).
- סוג התכשיר המיוצר ואופן מתן, קרי: הכנה סטרילית למתן תוך וריד (סיכון עקב זיהום מיקרוביאלי סיסטמי).

מידע נוסף לגבי ניהול סיכונים נמצא במדריך ה-ICH Q9 (ניהול סיכוני איכות)

3.10.3 יש לנקוט בצעדים הנחוצים על מנת לטפל בפוטנציאל הסיכון שזוהה ולהבטיח את האיכות הנדרשת.

3.10.4 הצורך להראות את התאמת הצעדים שננקטו תלוי בפוטנציאל הסיכון שזוהה ויש להעריך אותו.

3.10.5 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 (מסמך PE009). אם אותו תהליך משמש למספר הכנות רוקחיות (כגון: מילוי אספטי של הכנות דומות) ניתן לבצע את התיקוף על התהליך בעל התרחיש הגרוע, כשיש לקחת בחשבון את המאפיינים הרלוונטיים עבור כל ההכנות הדומות. עקרון זה מכונה bracketing .

3.10.6 יש להעריך את השפעתם של שינויים במתקנים מוסמכים, בציוד, בהרכב או באיכות חומרי מוצא ושינויים בתהליכים מתוקפים באמצעות עובד מתאים המסוגל לקבוע לפני ביצוע השינוי האם יש צורך בהסמכה מחדש או תיקוף מחדש בעקבות השינוי ואת היקף ההסמכה הנדרשת.

3.10.7 יש להעריך את התקפות של ולידציות קיימות בפרקי זמן מתאימים על פי נוהל. אם 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.

3.11 חומרי מוצא

3.11.1 חומרי מוצא המשמשים להכנות יעמדו במפרטים הקיימים ובדרישות נוהל 33 (יבוא ושיווק תרופות וחומרים פרמצבטיים) בסטנדרט פרמקופיאלי. חומרים שאין בנמצא עבורם מונוגרף פרמקופיאלי, יאושרו באופן חריג על ידי הרוקח האחראי ובתיאום עם המנהל.

3.11.2 החומרים ירכשו ממקורות מהימנים ויאוחסנו בתנאים נאותים על פי המלצת היצרן, או הפרמקופיאה.

3.11.3 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.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 18 מתוך 55

3.11.4 תאריך הפתיחה הראשונה יהיה מצוין על גבי האריזה עבור חומרי גלם עם תאריך תפוגה קצר אחרי פתיחה.

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

3.12 תהליכי רקיחת הכנה רוקחית

3.12.1 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 ייצור, 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.

3.12.2 חומרי ביניים יאוחסנו בתנאים נאותים ויתוו באופן ברור ושאיננו משתמע לשני פנים.

3.12.3 חומר עודף מיצור לרוב יושמד. יש להצדיק החזרה למלאי בהתאם להנחיות מתועדות . יש לשמור תיעוד זה.

3.13 חומרי אריזה

3.13.1 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.

3.13.2 תוויות יעמדו בדרישות התקנות ויכללו את כל המידע הנדרש לרבות:

1. שם ההכנה.
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. מינון/הוראות שימוש
9. שם מכין ההכנה.
10. תוויות זהירות במידה ונדרש.

3.13.3 חומרי אריזה ישנים או פגי תוקף יושמדו בהתאם לנוהל השמדות והשמדתם תתועד.

3.14 פעולות אריזה

3.14.1 אריזות/מיכלים יהיו נקיים לפני שימוש.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 19 מתוך 55**

3.14.2 על מנת להימנע מערבוב או מהעדר תיווי, יש לבצע את תהליך התווי מייד לאחר מילוי וסגירה, אחרת, יש לנקוט באמצעים להבטחת ביצוע התווי בתנאים נאותים.

3.15 חומרים והכנות דחויים מעובדים מחדש ומוחזרים

3.15.1 חומרים והכנות דחויים יסומנו ככאלה ויאוחסנו באזורים נפרדים.

3.15.2 לא יתבצע עיבוד מחדש בהכנות שאינן עומדות במפרטים אלא במקרים חריגים בלבד ורק לאחר אישורו של הרוקח האחראי. במקרים אלה, הדבר יתבצע בהתאם להוראות כתובות ולאחר שבוצע ניהול סיכונים שיכלול את ההשפעה האפשריות לאיכות ההכנה ולתאריך התפוגה של ההכנה כולל בדיקות נוספות הנדרשות בעקבות התהליך. יש לתעד את האישור, ניהול הסיכונים, ההוראות ותהליך הביצוע של ההכנה.

3.15.3 הרוקח האחראי או אחראי השחרורים יחליטו האם לשחרר הכנות שעברו עיבוד מחדש לאחר שיבצעו הערכה של המסמכים הרלוונטיים (ושל תוצאות הבדיקות הנוספות).

3.15.4 הכנות שנופקו והוחזרו לאחר שעזבו את הבקרה של מתקן ההכנות, יושמדו. במקרים חריגים ההכנות יאושרו לעיבוד מחדש , באישור המנהל בלבד תוך שמירת תיעוד מתאים.

3.15.5 אם קיים ספק כלשהוא לגבי איכות ההכנה הרוקחית, אין לעשות בה שימוש. כל פעולה שתינקט, תתועד כראוי.

3.16 בקרת איכות

3.16.1 **עקרונות**

3.16.1.1 מטרת בקרת האיכות להבטיח כי כל הדרישות המתייחסות לאיכות מתבצעות.

3.16.1.2 הבדיקות ההכרחיות מתבצעות וכי הכנות משוחררות רק במידה והם עונות לדרישות האיכות.

3.16.1.3 היקף בדיקות בקרת האיכות ייקחו בחשבון את אופי ההכנה (הכנה לשימוש מיידי או הכנת אצווה למלאי) מידע לגבי יציבות ותכונות פיזיקליות ויוגדר על בסיס ניהול סיכונים.

3.16.1.4 פעילויות בקרת איכות ושחרור הכנות יהיו בלתי תלויות מפעילויות הכנה ויבוצעו על ידי עובדים שונים.

3.16.2 **דרישות כלליות**

3.16.2.1 ציוד בדיקה יתאים לשימוש המיועד.

3.16.2.2 כל הפעילויות יתבצעו בהתאם להוראות מוגדרות ויתועדו.

3.16.2.3 תיעוד של בדיקות יישמר לפחות לשנה אחרי תאריך התפוגה של חומרי המוצא או של ההכנה המוגמרת, הארוך מבין השניים.

3.16.3 **דיגום**

3.16.3.1 דגימות הנלקחות לצורך אנליזה ייצגו את החומר הנבדק.

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

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 20 מתוך 55

3.16.4 **בדיקה**

3.16.4.1 בדיקה של חומרי גלם.

3.16.4.2 דרישות האיכות והבדיקות יהיו בהתאמה לפרמקופיאה 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.

3.16.4.3 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. לרוב אין צורך בבדיקה של תכשירים מוגמרים משוחררים המשמשים כחומרי מוצא, ניתן להתבסס על תעודת האנליזה של התכשיר.

3.16.5 **בדיקת הכנות סופיות**

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

3.16.5.2 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.

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

3.16.6 **ריאגנטים במעבדה המשמשים לבדיקה**

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

3.17 שחרור

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

3.17.1.2 שחרור הכנה יכלול סקירה של דפי המנה/ההכנה בדיקה שלא נפלו טעויות בהכנה, טעויות חישוב, טעויות שקילה, וידוא כי ההכנה עומדת במפרטים התקפים וכי ההכנה הרוקחית הוכנה בהתאם לתהליכים תקפים ועל פי עקרונות ה-GPP המתוארים בנוהל זה.

3.17.1.3 **שחרור במהלך תורנות**-במקרים חריגים בהם נקרא רוקח לביצוע הכנה בעת תורנות ובהעדר בודק שני, יבטיח הרוקח האחראי חלופה מספקת לבדיקה שניה ולשחרור. ייכתב נוהל עבודה פנימי המבטיח את איכות ובטיחות התכשיר באופן אקוויוולנטי.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 21 מתוך 55**

3.18 עבודה במיקור חוץ

3.18.1 **עקרונות**

עבודה במיקור חוץ יכולה לכלול פעילויות, המעורבות ישירות בהכנה, כגון רקיחה 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 כנ"ל שלרוב מועברים במיקור חוץ למחלקה, אחרת בארגון או מחוץ לארגון, יכולים לכלול:

1. תחזוקה של מערכת הטיפול באוויר, מערכות מים או מערכות אחרות.
2. תחזוקה של ציוד מפתח כגון איזולטורים, שולחנות עבודה עם זרימת אוויר למינרית, תנורי עיקור, מאזניים.
3. עיקור של פריטים וחומרים נצרכים כגון סחבות, בגדים, מגשים.
4. כיול וולידציה של ציוד ומערכות.
5. שירותי ניטור סביבתי.
6. אספקה של צלחות קרקע מזון וחומרים לצרכים מיקרוביאליים אחרים.
7. טיפול בפסולת.
8. הפצה ומשלוחים.
9. בקרת מזיקים.

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

באופן חריג, באישור המנהל, ניתן לקבל הכנה יחידה, לשימוש מיידי, ללא חוזה איכות.

3.18.2 **דרישות כלליות**

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

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

3.18.3 נותן החוזה

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

3.18.3.2 נותן החוזה יבטיח כי מקבל החוזה הינו כשיר בעל יכולות מתאימות ובמידת הצורך, מוסמך לבצע את השירות בהצלחה.

3.18.3.3 נותן החוזה ידריך במידת הצורך את מקבל החוזה לביצוע עבודתו.

3.18.3.4 היקף הביקורת שתבוצע למקבל החוזה יוגדר על בסיס ניהול סיכונים. ניהול הסיכונים יכלול הוכחה לכך שמקבל החוזה מתאים לחוזה ולדרישות החוקיות ובהתאם לנכתב בנוהל זה. הרוקח האחראי יבצע ביקורות מתועדות של מקבלי חוזה. נותן החוזה יסקור את דוחות סיכום התוצאות או העבודה שהתבצעה על ידי מקבל החוזה ויאשרם פורמאלית לאחר שווידא כי הם מתאימים למפרט הנדרש. תהליך זה יהיה מפורט בהוראת עבודה המפרטת בין היתר מי מאושר לסקור ולקבל דוחות אלו.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 22 מתוך 55

3.18.4 מקבל חוזה האיכות

3.18.4.1 כל עבודה תבוצע בהתאמה לחוזה האיכות.

3.18.4.2 יש לדווח לרוקח האחראי של נותן החוזה על כל שירות או תוצאה שאיננה עונה למפרט הנדרש.

3.18.4.3 מקבל החוזה לא יעביר עבודה שסופקה לו, על ידי נותן החוזה, לצד שלישי מבלי שנותן החוזה העריך ואישר את הסידור מראש.

3.18.4.4 כאשר קיים סידור כנ"ל, מידע קריטי יהיה זמין לצד השלישי באופן זהה לזמינותו בין נותן החוזה המקורי ומקבל החוזה.

3.19 תלונות והחזרה מהמטופל

3.19.1 **עקרונות**

3.19.1.1 יש לבצע סקירה על פי נוהל של כל הטעויות, הפגמים, התלונות וסימנים אחרים לבעיות איכות.

3.19.1.2 יהיה תהליך שיאפשר החזרה מהירה ויעילה של הכנות סופיות, ממקום שנשלחו אליו עד וכולל את פתח בית המטופל, שנמצאו בהם ליקויים חמורים. התהליך יהיה רשום בנוהל.

3.20 בעיות איכות

3.20.1 יש לחקור טעויות, פגמים, תלונות וסימנים אחרים המעידים על בעיות איכות. יש לוודא כי יתקיימו תהליכים שיבטיחו כי נעשו פעולות מתקנות, נחקרה סיבת השורש ותכולת החריגות , פעולות מתקנות שבוצעו ובדיקות שנעשו יהיו מתועדים בכתב ויוספו למסמכי ההכנה.

3.20.2 כאשר מדווח על פגם בתכשיר יש לבדוק באופן רוחבי האם הכנות רוקחיות אחרות היו יכולות להיות מושפעות ולעצור את אספקתם עד לחקירה מלאה של הבעיה.

3.21 החזרה

3.21.1 כאשר החריגות עלולות להשליך על בריאות המטופלים, יש להתחיל מיידית בתהליך של החזרת ההכנה רוקחית מהשוק וממחלקות המוסד. יש להודיע על הפגם למחלקת הפיקוח במכון לביקורת ותקנים למנהל ללא עיכוב ולמחלקה לניהול סיכונים שבאגף הרוקחות.

3.21.2 ההחזרה תהיה בהתאם לנוהל החזרה מהשוק המתאים לנוהל משרד הבריאות (נוהל PUB-003/07 - דיווח על פגם) ראה מסמכים ישימים.

3.21.3 ההכנות המוחזרות יסומנו ככאלו ויאוחסנו באזורים מופרדים. יש להבטיח שלא ניתן לספקם בטעות.

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

3.22 ביקורת פנימית

3.22.1 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 התאמתה לעקרונות תנאי הכנה נאותים כמתואר במסמך זה.

3.22.2 תבנה תכנית מבדקים פנימיים שנתית הלוקחת בחשבון את סוגי הפעילויות ומורכבותם. יש לתעד את המבדקים וכן את הפעולות המתקנות שננקטו בעקבות ממצאי הביקורות.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 23 מתוך 55**

3.22.3 ביקורות פנימיות יתבצעו באופן בלתי תלוי על ידי עובדים מתאימים של המוסד או במיקור חוץ

3.23 ביקורת חיצונית

מומלץ להתקשר עם גוף חיצוני אשר יסמיך את בית המרקחת והמעבדה בהתאם לתקנים מקובלים של איכות ועל פי נוהל זה.

3.24 תנאים לרקיחה

3.24.1 רקיחת תכשירים בבית מרקחת תתבצע בהתאם לתנאים המפורטים בהודעת המנהל לרבות:

- איסור רקיחת הכנות כאשר קיים תכשיר רשום באותו הרכב, צורת מינון וחוזק של החומר הפעיל.
- מספר הכנות רוקחיות מרבית לחודש

3.24.2 על אף האמור לעיל, המנהל רשאי לאשר לבית מרקחת העומד בתנאי נוהל זה לבצע הכנות בכמויות העולות על המצויין בהודעת המנהל

3.25 הובלה והפצה

הובלה והפצה של הכנות מבית מרקחת מכין לבתי מרקחת אחרים או לצורך ניפוק ישירות למטופלים תתבצע בהתאם לדרישות נוהל 126 פרק 3.6 "הובלת תכשירים"

4. <u>אחריות ליישום:</u>

בעלי בתי מרקחת המבצעים הכנות רוקחיות בסיכון גבוה.

רוקחים אחראים של בתי מרקחת ושל בתי חולים.

אגף הרוקחות.

5. <u>מסמכים ישימים</u>

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 33 : ייבוא ושיווק תרופות וחומרים פרמצבטיים.

נוהל 126 : תנאי אחסון והובלה של תכשירים עדכון מס' נובמבר 2015

הודעה בדבר הסכמת המנהל, לפי תקנות הרוקחים (תכשירים רפואיים), התשמ"ו- 1986.

הודעה על פגם ; החזרת תכשיר מן השוק (Recall)- נוהל מספר PUB-003/07.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 24 מתוך 55**

נוהל הוצאת אישור יצרן/יבואן תכשירים רפואיים GMP-055.

נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם התשע"ד 2014,משרד הבריאות, המחלקה לניסויים קליניים.

חוזר מנהל רפואה –טיפול בתכשירים ציטוטוקסים עדכון - הנחיות 5/2017.

חוזר מנהל רפואה- הכנת ומתן תרופות ציטוטוקסיות לחולים על ידי צוותי בתי החולים 04/1990.

PIC/s Guide to Good Practices for the preparation of medicinal products in Healthcare. Establishments 1 march 2014

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

Annex 3: Good practices for the preparation of radiopharmaceutical in healthcare establishment

Current USP <797> Pharmaceutical Compounding- Sterile Preparations.

Eudralex: Annex 13: Manufacture of Investigational Medicinal Products.

Current Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals , EANM (European association of nuclear medicine

6. <u>תחולה</u>

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

עדכון מספר 1 מאי 2016 יחול החל מ 1 ליולי 2016.

עדכון מספר 2 אפריל 2017 יחול מ 1 לאוקטובר 2017.

7. <u>נספחים</u>

נספח מספר 1 : הכנות סטריליות.

נספח מספר 2 : הכנות רוקחיות לשימוש בניסויים קליניים.

נספח מספר 3 : הכנות רוקחיות רדיו-פרמצבטיות

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 25 מתוך 55**

8. <u>תפוצה</u>

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 ושב"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

<u>כותבי הנוהל:</u>	**<u>תפקיד:</u>**	**<u>חתימה ותאריך:</u>**
מגר' רחל שימונוביץ מגר' בנצי רודל מגר' אלי מרום מר כמאל עמארנה	מנהלת יחידת פיקוח ארצי GMP עוזר בכיר לרוקח מחוזי ירושלים סגן מנהל אגף הרוקחות רוקח אחראי מרכז רפואי הלל יפה חדרה	
<u>מאשר הנוהל:</u>	**<u>תפקיד:</u>**	**<u>חתימה ותאריך:</u>**
דר' איל שורצברג	מנהל אגף הרוקחות	

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 26 מתוך 55**

נספח 1: <u>הכנות סטריליות</u>

נספח זה מפרט את הדרישות עבור הכנות רוקחיות סטריליות כמו גם הדרישות עבור אריזה מחדש של הכנות סטריליות.

1. הכנות סטרילית כוללת:
1.1 הכנות העוברות עיקור סופי.
1.2 הכנות בתנאים אספטיים.

הכנות סטריליות נחשבות להכנות ברמת סיכון גבוה עקב:
- הסיכוי המוגבר לזיהום מיקרוביאלי כאשר הכנות מיוצרות באווירה לא מבוקרת.
- הרמות הגבוהות של מזהמים מיקרוביאליים באווירה לא מבוקרת.
- הסיכון הגבוה לזיהום סיסטמי הקשור להזרקתם של הכנות שהוכנו באווירה לא מבוקרת.
- הסיכון המוגבר לטעויות במתן תרופות כאשר מכינים זריקות ללא השגחה רוקחית.

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

2. דוגמאות לגורמי סיכון לסוגי הכנות מסוימים הם:
חומרים ציטוטוקסים ורדיו פרמצבטיים: עקב חשיפה לחומרים המהוים סיכון לעובד המבצע את ההכנה וסיכון גבוה בטעויות הכנה.

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

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

אביזרים למתן תוך וריד ואמבולטורי (לדוגמא משאבות למתן הכנות לשיכוך 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 המתנה, המורכבות: סיכון של טעויות הכנה.

איריגציה (ללא טיפול לעיניים)- משך מתן ארוך

הכנות עיניים-עם משמר או ללא משמר- סיכון לצמיחה מיקרוביאלית, מורכבות, סיכון של טעות בהכנה.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 27 מתוך 55

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

3. סיווג הכנות אספטיות וסטריליות

3.1 סיווג הכנות סטריליות ואספטיות לצורך קביעת מועד אחרון לשימוש (BUD) הוא בהתאם ל Current USP <797> סיווג זה מתבסס על הסיכון הפוטנציאלי לזיהום מיקרוביאלי, כימי או פיזיקאלי

3.2 הכנות בסיכון נמוך Low risk Level. הכנות הנעשות בתנאים אספטיים. מיקום ביצוע ההכנה: בתוך תא הכנה Grade A, סביבה התומכת Grade B אליו צמוד חדר מבואה/הלבשה Grade C . אלו הכנות פשוטות המבוססות על העברה אספטית פשוטה של מרכיבים סטריליים בלבד ללא קיומם של גורמי סיכון נוספים. לדוגמא מיהול פשוט של בקבוקון סטרילי יחיד או הכנה פראנטרלית המכילה עד 3 מרכיבים.

3.3 **הכנות בסיכון נמוך לשימוש עד 12 שעות בלבד** הכנות אלו מבוצעות בתא הכנה Grade A, הסביבה תומכת ברמה פחותה מהנדרש לסוג זה של הכנות כגון **Grade** C ומטה לרבות אזור נפרד לא מסווג (segregated area)

3.4 **הכנות בסיכון בינוני** אלו הכנות הנעשות בתנאים אספטיים. מיקום ביצוע ההכנה: תא הכנה ברמה של Grade A, סביבה התומכת Grade B אליו צמוד חדר מבואה/הלבשה Grade C . הכנות אלו מכילות גורמי סיכון נוספים כגון הכנות אספטיות באצוות ללא תוספת משמרים, הכנת מרובות מרכיבים כגון TPN הכנות לעיניים המבוססות על חומרים סטריליים, הכנות רציפות באמצעות מכשור אוטומטי, מניפולציות מורכבות וארוכות במיוחד.

3.5 הכנות בסיכון גבוהה אלו הכנות המכילות מרכיבי סיכון נוספים כגון: מרכיבים לא סטריליים, או הוכנו במיכלים שאינם סטריליים או נחשפו לרמת ניקיון מתחת ל Grade A. אלו הכנות העוברות סטיריליזציה סופית, מיקום ביצוע ההכנה: תא הכנה ברמה של Grade A , סביבה תומכת Grade B אליו צמוד חדר מבואה/הלבשה Grade C .

3.6 **הכנות לשימוש** מיידי הכנות לשעת החרום כוגן הכנת למתן מיידי בחדר מיוד או הכנות קרדיופולמונריות . אלו הכנות לשימוש תוך שעה מרגע ההכנה.

הכנות סטריליות ציטוטוקסיות יעמדו גם בדרישות הייחודיות עבור הכנות מסוג זה בהתאם לחוזר מנהל רפואה 05/2017 "הטיפול בתרופות ציטוטוקסיות
הכנות רדיופארמצבטיות יעמדו גם בהנחיות הספציפיות המפורטות נספח 3 לנוהל זה להלן

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 28 מתוך 55

טבלה 1: **תנאי סביבה נדרשים לביצוע הכנות לשימוש שאינו מידי**

	שיטת הכנה	רמת ניקיון בתחנת העבודה	סביבת עבודה כאשר תחנת העבודה פתוחה (Laminar Flow Cabinet/Biological (Safety Cabinet	סביבת עבודה בשימוש באיזולטור
הכנות בסיכון נמוך Low risk Level	פתוחה אספטית	Grade A	B	D
	סגורה אספטית	Grade A	C בהתאם לניהול סיכונים	D
				D
הכנות בסיכון נמוך לשימוש עד 12 שעות	פתוחה אספטית	Grade A	Grade C ומטה	
הכנות בסיכון בינוני Medium Risk	פתוחה אספטית	Grade A	B	
	סגורה אספטית	Grade A	C על פי ניהול סיכונים	
הכנות בסיכון גבוה High risk	פתוחה אספטית	Grade A	B	
	סגורה אספטית	Grade A	C על פי ניהול סיכונים	
	פתוחה עיקור סופי	Grade A	D	
הכנה לשימוש מיידי				
	הכנה לשימוש (מיידי ועד שעה)	ללא קלסיפיקציה	לא רלוונטי	לא רלוונטי

<u>הכנות לשימוש מיידי</u>

הכנות לשימוש מיידי על מיטת החולה- יש להשתמש בהכנה מיידית ועד שעה מתחילת ביצוע ההכנה.
הכנות לשימוש מיידי הן למתן מיידי למטופל. אי מתן מיידי של ההכנה חושף את המטופל לסיכונים נוספים, דוגמאות להכנות לשימוש מיידי: הכנת תרופות לטיפול על מיטת החולה או מתן חומרים דיאגנוסטיים, טיפול חירום בחדר מיון. במצבי חירום, במקרים קיצוניים, במקרה שאי מתן מיידי של ההכנה חושף את המטופל לסיכון נוסף בעקבות עיכוב בטיפול (לדוגמא לצורך החייאה של מטופל יחיד),

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 29 מתוך 55

לרוב ניתן להכין הכנה כזו לשימוש מיידי גם בסביבה שאיננה ברמת איכות של Grade A . עדיין יש לשמור על תהליכי עבודה רציפים אספטיים בהכנת התכשיר ולהזריקו מיידית ועד שעה ממועד הכנתו. התהליכים ימזערו את הסיכוי למגע עם משטחים לא סטריליים, הכנסת חלקיקים או נוזלים ביולוגיים וערבוב צולב.

אין להכין הכנות לשימוש שאינו מיידי באותו אופן כפי שמכינים הכנות לשימוש מיידי.
תהליך ההכנה בשימוש מיידי ולשעת חירום כולל העברה פשוטה של לא יותר משלוש אריזות ראשוניות מסחריות סטריליות של הכנות מהמכלים המקוריים של היצרן ולא יותר משתי כניסות למיכל אחד או אריזה אחת (שקית. ויאל), תמיסת אינפוזיה סטרילית או אביזר מתן. במהלך ההכנה יעשה שימוש בטכניקות אספטיות.

4. קביעת תאריך אחרון לשימוש להכנות (BUD)

4.1 קביעת תאריך אחרון לשימוש להכנות יהיה בהתאם למפורט להלן בטבלה מס 2 עבור הכנות לשימוש מיידי ושאינו מיידי . תאריך אחרון לשימוש המצוין בטבלה מפרט את השעות או מספר הימים המקסימלי שבהם ניתן להשתמש בהכנה. תאריך התפוגה נקבע משעת התחלת ביצוע ההכנה עד לסוף תאריך השימוש. תאריך אחרון לשימוש המפורט בטבלה זו מבוסס על הסיכון לזיהום מיקרוביאלי (ולא על היציבות הכימית/פיזיקלית). ההנחות שעל בסיסם נקבע תאריך התפוגה :

א. אין פירוק כימי או פיזיקלי במהלך תאריך התפוגה שנקבע.
ב. אין פרמטרים נוספים העלולים לגרום לזיהום ולפגיעה ביציבות המיקרוביאלית של ההכנה.
הפרמטרים המשפיעים על קביעת יציבות המיקרוביאלית של ההכנה הם :

א. שיטת העיקור (עיקור בקיטור, סינון מיקרוני)
ב. ניקיון חומרי המוצא (סטריליים או לא)
ג. ביצוע בדיקת סטריליות להכנה

4.2 המנהל רשאי לאשר תאריכי תפוגה בזמנים ארוכים מן המפורט בטבלה מס׳ 2 להלן, במידה והוגשו נתונים להנחת דעתו התומכים בזמנים אלו. על נתונים אלו להתבסס על ספרות מקצועית תומכת ו/או תוצאות מבחני יציבות מיקרוביאלית, כימית ופיזיקלית בהתאם לעקרונות המפורטים בהנחיות ICH guidelines Q1A-Q1F stability .

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 30 מתוך 55

טבלה 2 : **תאריכי תוקף להכנות**

תאריך תוקף (BUD) להכנות ע"פ current USP 797				
סוג הכנה	טמפרטורה חדר	קרור 2^0-8^0	הקפאה> -10^0	
בסיכון נמוך	48 שעות	14 ימים	45 ימים	
בסיכון נמוך לשימוש עד 12 שעות	12 שעות	12 שעות	N/A	
בסיכון בינוני	30 שעות	9 ימים	45 ימים	
בסיכון גבוהה	24 שעות	3 ימים	45 ימים	בהיעדר sterility test
לשימוש מיידי	1 שעה	N/A	N/A	

- **עבור הכנות בסיכון גבוהה באצוות מעל ל 25 יחידות יש לבצע לפני השחרור sterility test and bacterial endotoxin test (למעט עבור הכנות לעיניים ולאינהלציה להם אין צורך ב bacterial endotoxin).**
- **קביעת זמן תפוגה (BUD) מעבר למפורט בטבלה זו יקבע בהתאם לניתוח תוצאות בדיקות יציבות שיתבצעו ועל פי ניהול סיכונים**

5. משאבי אנוש

5.1 לרוקח האחראי יהיה ידע רלוונטי וניסיון עדכני בהכנות סטריליות ואספטיות וידע מתאים במיקרוביולוגיה.

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

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

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

5.5 לפני ביצוע עבודה סטרילית, כל הצוות יעבור הדרכה וכשירותו תיבדק באמצעות Media Fill.

5.6 כל הצוות יקבל הדרכה שתספק לו :

5.6.1 ידע מתאים בנושא תנאי ייצור נאותים או תנאי הכנה נאותים

5.6.2 ידע על שיטות עבודה מקומיות כולל בריאות ובטיחות

5.6.3 הכשרה במיומנות סטרילית

5.6.4 ידע במיקרוביולוגיה פרמצבטית

5.6.5 ידע בנושא העבודה במחלקת הכנות ושירותים המסופקים על ידה.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 31 מתוך 55

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

5.8 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.

5.9 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 הסימולציות תהיה מתועדת. בנוסף יש לבצע תצפיות קבועות ומתועדות של הטכניקה האספטית על מנת להבטיח שהעובד יכול להכין יחידות מתן באופן מדויק ובטוח.

6. מבנים וציוד

6.1 **הסביבה 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.

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

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

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

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

6.6 הכנות סטריליות שאינם לשימוש מיידי יתבצעו באזורים ייעודיים ונקיים שיש להם מבואה airlocks על מנת לאפשר כניסה של עובדים, חומרים וציוד. יש לתכנן את חדרי הלבשה כ-airlocks .

6.7 יש לקחת בחשבון שכיורים מהווים מקור לזיהום מיקרוביאלי ולכן אין לשים כיורים או מתקנים לשטיפת ידיים ופתחי ניקוז בחדרי הכנות או בשלב הסופי של חדר ההלבשה.
במידה והם נמצאים באזורים סמוכים יש לנטרם ולחטאם באופן קבוע.

6.8 יש לכתוב נהלים וליישמם לכל הציוד המשמש להכנה.

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

7. דרישות מיוחדות להכנות העוברות עיקור סופי:

7.1 הכנה של רכיבים ומרבית ההכנות בקטגוריה זו, תתבצע באווירה של grade D על מנת להפחית את הסיכון לזיהום מיקרוביאלי וחלקיקי. כאשר יש סיכון חריג להכנה רוקחית, לדוגמא, כאשר הרכב ההכנה מעודד צמיחה מיקרוביאלית או כאשר היא מאוחסנת לזמן ארוך טרם עיקור או שאיננה מעובדת בכלים סגורים, ההכנה תתבצע באווירת grade C .

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 32 מתוך 55

מילוי הכנות לעיקור סופי יתבצע באווירה של לפחות grade C. כאשר ההכנה רוקחית בסיכון לזיהום לא רגיל מהסביבה, לדוגמא כאשר תהליך המילוי איטי או כשהמכלים בעלי צוואר רחב או שהם חשופים ליותר משניות בודדות לפני סגירה, המילוי יתבצע ב- Grade A עם לפחות סביבה תומכת של grade C .

7.2 הכנה ומילוי של משחות, קרמים, תרחיפים ואמולסיות תתבצע לרוב באווירת grade C לפני עיקור סופי.

8. דרישות מיוחדות לפעילויות להכנות אספטיות:

8.1 מאחר של והכנות אספטיות אינן עוברות עיקור סופי, הסביבה המיקרוביאלית בה הן 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 איזולאטורים האזור התומך יהיה לפחות Grade D.

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

8.2.1 משך זמן בין הכנה לשימוש

8.2.2 שימוש במערכת סגורה

8.2.3 טיב והרכב התכשיר (לדוגמא האם התכשיר מכיל משמר/אנטיביוטיקה)

8.3 אחרי שטיפה, רכיבים יטופלו לפחות באווירת grade D . הטיפול בחומרי מוצא סטריליים ומרכיבים, יתבצע תחת אווירת Grade A, אלא אם הם עוברים עיקור או סינון דרך מסנן מיקרוני (0.2 מיקרון) בשלב מאוחר יותר בתהליך,

8.4 הכנה של תמיסות שיסוננו באמצעות מסנן מיקרוני בתום ההכנה תתבצע ב-Grade A בסביבה תומכת של grade C.

אם לא יסוננו, ההכנה תתבצע ב-Grade A בסביבת Grade B.

8.5 טיפול ומילוי של הכנות אספטיות (תהליכים פתוחים וסגורים) יתבצע באווירת Grade A- בתא עם אוויר למינרי או איזולטור עם לחץ חיובי (כאשר לא מדובר בחומרים פוטנטיים) . 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.

8.6 הכנה תחת לחץ שלילי, המגנה על העובד והסביבה מזיהום, תשמש רק להכנות מסוכנות לעובד כגון הכנות ציטוטוקסיות, רדיופרמצבטיות והכנות של תאי/מרכיבי דם המסומנים רדיואקטיבית. יש לנקוט אמצעי זהירות מתאימים כנגד זיהום של ההכנה (קרי איכות אוויר מתאימה כסביבה תומכת, מערכות airlock בלחץ חיובי) . מנדפים בעלי 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.**

8.7 על מנת להקטין למינימום את הסיכון לזיהום צולב, המתקנים יהיו ייעודיים. יהיו חדרים ייעודיים להכנות מסוכנות לדוגמא ציטוטוקסיקה, פנצילינים, הכנות ביולוגיות, רדיו פרמצבטיקה ומוצרי דם.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 33 מתוך 55

במקרים יוצאי דופן ניתן לקבל עקרון של עבודה בסדרות בתנאי שננקטים אמצעי זהירות וניהול הסיכונים הנדרש בוצע.

8.8 לבוש

8.8.1 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.

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 ונעלים מתאימות או כיסוי נעליים. החליפה תהיה מסוג שאינו משיר חלקיקים או סיבים.

Grade A/B: כיסוי ראש סגור לחלוטין הכולל: 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 טחובים בתוך הכפפות. הבגדים המגנים לא ישירו סיבים או חלקיקים ויחזיקו חלקיקים הנושרים מהגוף

8.8.2 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 כיאות). יש לחטא כפפות באופן קבוע במהלך פעילות. כפפות ומסכות יוחלפו לפחות פעם במשמרת (session).

8.9 דרישות מיוחדות לפעילויות הכנה אספטית:

8.9.1 חשוב לבדוק כי הבגדים הינם תקינים והתפרים אטומים. יש לבצע בדיקה תקופתית של הביגוד לחלקיקים ועומס מיקרוביאלי באמצעות צלחות מגע. ההצדקה לתדירות של בדיקות תקופתיות אלו תתועד.

8.9.2 תדירות הכביסות תתאים לפעילות שמתבצעת. שטיפות ביוצידליות או קרינת גמא יהיו בשימוש לאזורי Grade C ו-Grade B בהתאמה.

9. ניקיון

9.1 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.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 34 מתוך 55

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

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

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

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

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

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

10. תיעוד

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

10.1 הוראות עיבוד ומסמכי עיבוד

10.2 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.

10.3 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.

10.4 הוראות עבודה (כולל מרשמים) יישמרו לפחות שנה לאחר תאריך התפוגה של ההכנה.

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

11. עבודה סטרילית

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

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

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

11.4 אין לבצע מספר הכנות שונות עם פורמולציה שונה במקביל באותה תחנת עבודה. לפני התחלת הפעילות הבאה יש לבצע 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 סיכון לטעויות ויש לנקוט בצעדים מתאימים למניעתם בנוהל נפרד.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 35 מתוך 55

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

12. רקיחה של הכנות רוקחיות העוברות עיקור סופי

12.1 ינקטו אמצעי זהירות להקטין זיהום לאורך כל שלבי ההכנה.

12.2 זיהום מיקרוביולוגי של חומרי מוצא יהיה מינימאלי.

12.3 יש להימנע משימוש בחומרים הידועים כמשחררי סיבים.

12.4 יש לנקוט באמצעים על מנת להקטין את זיהום החלקיקים של התכשיר הסופי.

12.5 רכיבים, מכלים וציוד יטופלו לאחר תהליך הניקוי הסופי באופן שלא יזוהמו.

13. עיקור באמצעות חום לח (קיטור):

13.1 רשומות עיקור לכל מעגל עיקור יתועדו. הפלטים יאושרו כחלק מתהליך השחרור האצווה/הכנה.

13.2 לקבלת עיקור יעיל, על כל החומר להיחשף לטיפול הנדרש, התהליך 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.

13.3 יש לקבוע מראש את אופן העמסת האוטוקלב. מומלץ כי הצילומים או שרטוטים מפורטים ישמשו בהוראות עבודה על מנת להבטיח שההעמסות מתבצעות באופן זהה ועקבי.

13.4 יש לתעד את הטמפרטורה, הלחץ והלחות במהלך כל מעגל העיקור ולבדוק את התאמתם לנדרש באופן תקופתי באמצעות טבלאות קיטור. יש לנתר את מדי הטמפרטורה והלחץ הנמצאים על גבי האוטוקלב ולתעד במחצית מעגל העיקור ולהשוות לפלט לצורך זהות.

13.5 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 קיטור נקי ישמש כאשר מצופה מגע של התכשיר עם משטחים קריטיים. מבחן איכות לקיטור יתבצע כולל דרגת ריווין, ערך יובש ומבדקים לגזים לא דחיסים.
אינדיקטורים לטמפרטורה ישמשו כאינדיקציה לכך שמעגל העיקור הושלם (לדוגמא באמצעות סרט המשנה צבע בעת העיקור, על מנת למנוע ערבוב צולב עם תכשיר לא סטרילי).

14. הכנה אספטית

עקרונות המפתח של התהליך האספטי כוללים :

14.1 שמירה על נקיון אזור ההכנה האספטי, תחנת העבודה והאווירה הסביבתית.

14.2 טיפול והכנה של חומרי המוצא.

14.3 אופן הכנסת חומרים לאזור ההכנה

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 36 מתוך 55

14.4 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.

14.5 הפרדה וזרימת חומרים הגיונית על מנת להבטיח שלא יהיה זיהום צולב או ערבוב מרשמים של הכנות.

14.6 סילוק של ההכנה הקודמת ופסולת מאזור ההכנה (Line Clearance).

14.7 כל ההכנות האספטיות יתבצעו על ידי צוות כשיר ומנוסה שאושר לביצוע עבודה זו על ידי הרוקח האחראי.

14.8 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).

14.9 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. הכנסת חומרים למתחם הנקי נעשית דרך חלון מעבר (Pass Through). לחילופין חומרים עוברים עיקור באוטוקלב/תנור ומוכנסים דרך הצד הנקי של האוטוקלב/תנור למתחם הנקי.

14.10 Media Fill 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.

14.11 בקבוקונים (ויאלים) של Media Fill יודגרו בטמפרטורה מתאימה. יש לוודא הפיכת המכלים 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 המכל.

14.12 יש לתעד כל הפרעה שהתרחשה במהלך ההכנה בדפי האצווה. יש לקבוע מדיניות עבור הפרעות, מאושרות הנבדקות במהלך Media Fills.

14.13 יש להצדיק את תאריך פג התוקף ממועד התחלת השימוש של כל תמיסת צובר ששימשה כמרכיב (לדוגמא: שקית אינפוזיה או ויאל של חומר ציטוטוקסי). אין להשתמש במכלים של הכנות ללא חומרי שימור המשמשים כחומר מוצא מעבר ל-24 שעות ממועד הפתיחה הראשונית. יש להגן עליהם כנגד זיהום ופגיעה באיכות בכל עת.

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

14.15 כאשר ממלאים מספר מכלים, 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.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 37 מתוך 55

14.16 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.

14.17 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),

14.18 תהליך הניקיון יסלק ביעילות שאריות תכשיר ממשטחי תחנת העבודה.

15. בקרת איכות

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 בד״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 הסופית, 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:

1. מהכנות שלא נעשה בהם שימוש
2. דוגמאות נוספות שהוכנו במיוחד
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.

15.8 דיגום המכל הסופי בתום הכנה ולפני הניפוק עלול לסכן את שלמות המכל ולכן איננו מומלץ. עם זאת מכלים 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 יוודא שלמעבדת הבדיקה יש את הידע הרלוונטי לבדיקות הנדרשות (לדוגמא עבור עובדי המעבדה המיקרוביולוגית, ידע מקיף במיקרוביולוגיה) ושמערכות האיכות נסקרות בקביעות. מעבדות בדיקה מחוץ לאתר יעברו ביקורות באופן קבוע.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 38 מתוך 55

16. ניטור

16.1 בנוסף על סימולציות Media Fill (פרק 14.10) יש לבצע ניטור תקופתי על מנת להבטיח שהתהליך, העובדים והמתקן פועלים בבקרה בהתאם לנדרש בכל רמת ניקיון שנקבעה. ניטור מורכב מפעילויות הסמכה (המתבצעות "במנוחה" "At rest") וניטור סביבתי של יחידות בשימוש (ניטור סביבתי המתבצע ב"פעולה" "In Operation"). הקריטריון העיקרי על פיו יש להעריך את המתקנים הסטריליים הוא הסיכון לזיהום מיקרוביאלי של התכשיר. אולם, בגלל חוסר הדיוק והשונות הקשור לשיטות בדיקה מיקרוביאלית יש להשלים את הבקרה המיקרוביאלית הסביבתית באמצעות ניטור פיזיקלי (בדיקת חלקיקים) שהינו יותר פרקטי.

16.2 היקף ביצוע הניטור יוגדר ויתבסס על הערכת סיכונים (פרק 3.10 בנוהל הכללי). להלן תדירויות הניטור המומלצת (טבלה 4) . תהליכים מקומיים לאחר ניהול סיכונים יכולים לחרוג מהמלצות אלה. בנוסף על פקטורי הסיכון המופיעים בפרק 3.10, המצבים הבאים עלולים להוביל להגדלת תדירות הניטור (כלומר לעיתים תכופות יותר מהמומלץ בחלק זה):

- גילוי חריגות (תוצאות ניטור מחוץ למפרט).
- שינויים בתהליך.
- הפרעות בסביבה (לדוגמא עבודות בניין).
- עליה בעומס העבודה (יש צורך לתצפת יותר פעילויות).

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

- שימוש במערכות סגורות במהלך ההכנה.
- שימוש מידי בהכנה.
- עיקור סופי של הכנות.
- ירידה בעומס העבודה (פחות פעילויות לתצפת).

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.

<u>סיווג "במנוחה" At Rest</u>

16.5 כל האזורים הקשורים לתהליך הכנת ההכנה הרוקחית יעברו הערכה על ידי הרוקח האחראי להתאמה לרמת הניקיון הרלוונטית במצב מנוחה (ללא עובדים):

א. בהסמכה הראשונית.
ב. לאחר שינויים או פעולות אחזקה.
ג. באופן קבוע על בסיס תדירות מוסכמת.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 39 מתוך 55

16.6 בדיקות סיווג
תדירויות מומלצות לבדיקות סיווג (טבלה 4):

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

<u>ניטור סביבתי "בפעולה"</u>

16.7 הניטור הסביבתי "בפעולה", ניטור קבוע של הסביבה, של התהליך וההכנה הרוקחית הסופית הוא חלק הכרחי בהבטחת האיכות של כל הכנה רוקחית סטרילית. קיימים סטנדרטים ומדריכים לרבים מהאספקטים הפיזיקליים והמיקרוביולוגיים (cf. PIC/S and EU GMP Guide for Manufacture industrial)

16.8 הרוקח האחראי ואנשי המפתח יכירו מסמכים אלו ויבינו אותם עם דגש מיוחד על הפרקים הדנים בהכנה סטרילית.

16.9 יש לשים לב למקרים בהם מתקבלות תוצאות בעלות משמעות. יש לעקוב אחר מגמות ניטור ותוצאות מחוץ לגבולות המפרט הפנימי וגבולות פעולה. המידע יעבור הערכה באופן פעיל ולא ירשם לצורך תיעוד בלבד.

16.10 לכל יחידה תהיה תכנית בדיקה תקופתית (כגון: עונתי, יומי, שבועי, חודשי, רבעוני ושנתי) כשכל התוצאות מתועדות ושמורות לביקורת.

16.11 תדירויות מומלצות לניטור.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 40 מתוך 55

16.12 התדירות האופטימאלית תלויה בתנאי הסביבה ובפעילויות המבוצעות . תכנית הניטור תאשר שהסביבה עומדת בסטנדרטים המתאימים. דבר זה איננו מהווה תחליף לערנות העובדים שיבטיחו את התפקוד התקין של כל הציוד.

ניטור פיזיקלי

תדירות מומלצת של ניטור פיזיקלי טבלה 5 :

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

16.13 ניטור מיקרוביאלי- תדירויות מומלצות לניטור מיקרוביאלי טבלה 6

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

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 41 מתוך 55

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

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

16.15 יש לקבוע גבולות התרעה ופעולה הנמצאים בתוך גבולות הנוהל. הטבלאות הבאות מבוססות על הדרישות של-Annex 1 of the PIC/S and EU GMP Guide for industrial manufacture and in EN/ISO14644.

16.16 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.

16.17 ניטור פיזיקלי

גבולות לניטור פיזיקלי של אזורים מבוקרים. טבלה 7

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 5200 000	29 000	>20	N/A	>10
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 $1m^3$ לכל נקודת דגימה.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 42 מתוך 55**

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 יניקה 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.

16.18 ניטור מיקרוביאלי

גבולות מומלצים לניטור מיקרוביאלי של אזורים נקיים בפעולה. טבלה 8

	Recommended limits for microbial contamination (a)			
Grade	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.

16.19 בדיקות שחרור

בדיקות נדרשות לצורך שחרור ההכנה. טבלה 9

	הכנות לשימוש מיידי (בסיכון נמוך עד 12שעות, לשימוש מיידי 1 שעה)	**הכנות לשימוש שאינו מידי**
Physical inspection	נדרש	נדרש
Sterility testing	לא נדרש	כתלות בתאריך תפוגה
Endotoxin testing	לא נדרש	נדרש עבור הכנות להזרקה במידה והוכן ממרכיבים לא סטריליים
BUD- תאריך אחרון לשימוש	עד 12 שעות בטמפ' החדר עד 24 שעות בקירור, עד שעה, עד שעה בהתאמה	מעל 12 שעות בטמפ' החדר מעל 24 שעות בקירור

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 43 מתוך 55**

17. <u>הכנות של אלרגנים</u>

הכנות של מיצויי אלרגנים לטיפולים של אימונותרפיה מבוצעות כמנות בדידות (single dose) או כהכנות רב מנתיות (multiple dose) להזרקות intradermal או subcutaneous . ההכנות יכולות להתבצע בבית מרקחת, במרפאת רופא אלרגיה על ידי רופא שעבר הכשרה מתאימה לכך או צוות המרפאה שעבר הכשרה מתאימה לכך תחת השגחתו הישירה של רופא המרפאה ובאחריותו.
ניתן להכין הכנות של מיצויי אלרגנים גם ללא ציוד, תשתית, תנאי סביבה ואחסון כנדרש עבור הכנות סטריליות ואספטיות רגילות כמפורט לעיל בנוהל זה, **במידה ומתקיימים כל התנאים המפורטים להלן**:

1. קיים תיעוד נאות כמפורט בסעיף 3.6 בנוהל העיקרי לרבות: הוראות עבודה, רשומות לתיעוד ההכנות, נהלים.
2. תהליך ההכנה כולל העברה פשוטה באמצעות ציוד סטרילי של אלרגן מסחרי סטרילי לתוך תמיסת מיהול סטרילית.
3. כל תמיסות האלרגן מכילות ריכוזים יעילים של משמרים למניעת צמיחה של מיקרואורגניזמים . הכנת תמיסות מיצוי אלרגנים ללא משמרים יטופלו **כהכנות אספטיות סטריליות רגילות** כמפורט בנספח זה לעיל.
4. לפני תחילת ביצוע הכנה יש לשטוף ידיים וזרועות ביסודיות עם מים וסבון לכל הפחות למשך 30 שניות
5. יש ללבוש כיסוי ראש, מסכת פנים, כיסוי זקן ושפם (במידת הצורך) וחלוק.
6. יש לחטא ידיים עם תמיסת חיטוי מבוססת אלכוהול
7. יש ללבוש כפפות סטריליות (נטולות אבקה) העמידות בפני isopropy alcohol 70% (IPA)
8. במידה ומכינים הכנה הכוללת מספר העברות עוקבות יש לחטא את הכפפות לסירוגין עם תמיסת IPA 70% סטרילי.
9. יש לחטא את צווארי האמפולות ופקקי הבקבוקונים (vial) עם פדים סטריליים של IPA 70% ולהמתין לייבוש לקבלת חיטוי יעיל.
10. תהליך ההכנה האספטי ימנע ככל האפשר מגעים ישירים העלולים לזהם את ההכנה (כגון מגעים של הכפפות עם מרכיבים או אזורים לא סטריליים)
11. תאריך תוקף של הכנות אלרגנים לאחר דילול יהיה בהתאם להוראות היצרן.
12. סימון הכנת אלרגן multiple dose (MDV) בהתאם להוראות סעיף 3.13.2. בנוהל וכן יכלול את שם המטופל (שעבורו הוכנה ההכנה) הוראות אחסון (טמפרטורה) ותאריך תוקף בהתאם להוראות היצרן.
13. הכנת אלרגן single dose ישמש להזרקה בודדת ולא תאוחסן לשימוש נוסף.

הכנת אלרגנים במרפאות אימונותרפיה הינן באחריות הרופא המטפל.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 44 מתוך 55**

<u>נספח מספר 2 הכנות רוקחיות לשימוש בניסויים קליניים</u>

הכנות לניסויים קליניים ביוזמת החוקר ללא השתתפות התעשייה הפרמצבטית, יעמדו בתנאים המפורטים בנוהל זה ואו בנוהל הכנות (פשוטות) בהתאם לסוג ההכנה הנדרש הכנות לניסויים קליניים החל מפאזה 3 ניסויים ביוזמת התעשייה החל מפאזה שלוש יעמדו בתנאים המפורטים בנוהל הוצאת אישור יצרן/יבואן תכשירים רפואיים GMP-055 וכמפורט ב:

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 אשר הוכן בהנחיית החוקר.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 45 מתוך 55**

נספח מספר 3: הכנות רוקחיות רדיו-פרמצבטיות

1. מטרה

מטרת נספח זה, לספק הוראות עדכניות להכנתם של תכשירים רדיו-פרמצבטיים בבתי מרקחת גרעיניים (בתי מרקחת המכינים הכנות רדיו-פרמצבטיות). הוראות אלו באות להוסיף על הדרישות הכלליות להכנות אספטיות וסטריליות המפורטות בנוהל העיקרי (135) ובנספח מס׳ 1. הוראות אלו באות להחליף את ההוראות המפורטות בנוהל 31 ״תנאים מיוחדים להפעלת בית מרקחת גרעיני״ משנת 2000 ומבטלות אותו. הוראות אלו אינן חלות על ייצור תכשירים רדיו-פרמצבטיים רשומים וייצור תכשירים רדיו-פרמצבטיים לניסויים קליניים מפאזה שלישית ואילך. על יצרנים של תכשירים אלו לעמוד בדרישות המפורטות ב - Eudralex volume 4 Annex 3 עבור אישור יצרן, מהמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה.

2. הגדרות

2.1. ״**עמדת עבודה**״: אזור מוגדר בסביבה מוגנת בו ניתן לבצע הכנות, כגון isolator, או תא ״חם״ האטום לחלוטין כלפי הסביבה החיצונית, או תא עבודה מטיפוס safety cabinet, שאינו אטום באופן מוחלט אלא פתוח לסביבה כלפי החזית

2.2. ״**עבודה בשיטה פתוחה**״: שיטת הכנה בה במהלך ההכנה החומר נחשף לסביבה החיצונית.

2.3. ״**עבודה בשיטה סגורה**״: שיטת הכנה ללא חשיפת החומר המטופל לסביבה החיצונית, כגון אלוציה (״חליבה״) של תמיסה מתוך קולונה של גנרטור ישירות לוויאל אטום סטירילי.

2.4. ״**רוקח אחראי**״ רוקח אחראי לעניין נספח זה, הוא רוקח העומד בדרישות לרוקח אחראי, בהתאם לנוהל 135, ובנוסף עומד בדרישות השכלה וניסיון הולמים בתחום ההכנות הרדיו-פרמצבטיות בהתאם לאישורו של ״המנהל״. הרוקח האחראי יהיה בעל ניסיון של שנתיים לפחות בתחום הכנות רדיו-רוקחיות ובעל השכלה מדעית הולמת בתחום הכנות הרדיו-רוקחיות ובתחומים הנלווים. תכנית הלימודים המפורטת של ה EANM להסמכה ברדיו-רוקחות מכסה את מרבית תחומי הידע הנדרשים לרוקח אחראי, תינתן הכרה גם על לימודים אחרים שווה ערך. הרוקח האחראי הינו הסמכות המקצועית האחראית לכל ההיבטים של ההכנות הרדיו-רוקחיות לרבות שחרור ההכנות. הרוקח האחראי רשאי להאציל מסמכויותיו לרוקח אחר העומד בדרישות השכלה וניסיון מתאימים

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 46 מתוך 55**

2.5. **"בית מרקחת גרעיני"** – בית מרקחת המאושר לביצוע הכנות של תכשירים רדיורוקחיים עבור מחלקות ומכונים לרפואה גרעינית ומוסדות רפואה

2.6. **תכשיר רדיורוקחי"** – תכשיר המשמש ברפואה המכיל איזוטופ רדיואקטיבי (אחד או יותר). בקטגוריה זאת נכללים חומרים רדיואקטיביים מהולים בחומרי עזר ו/או מולקולות/תכשירים מסומנים בחומרים רדיואקטיביים.

3. כללי

3.1. סיווג הכנות רדיו-פרמצבטיות :

3.1.1. תכשירים סטריליים בעלי תיק רישום. הכנות אלו משמשות לרוב למטרות דיאגנוזה ברפואה גרעינית. ההכנה הסופית מתקבלת על ידי קישור של חומר רדיואקטיבי כגון Technetium 99m המופק באמצעות חליבה מגנרטור, אל קיט רשום. (בד"כ קומפלקס כימי)

3.1.2. פרקורסורים רדיו-נוקלאידים בעלי תיק רישום, כגון Yttrium-90 משמשים כחומר מוצא לסינתזה.

3.1.3. תכשירים סטריליים ללא תיק רישום, המסונתזים ומסומנים רדיואקטיבית בחומרים כגון Fluorine-18, Oxygen-15, Carbon-11, מטוהרים ומשמשים בפורמולציה לדיאגנוסטיקה או לשימוש תרפויטי. הרדיו-נוקלאידים, הינם לרוב בעלי זמן מחצית חיים קצר כגון Fluorine-18, Oxygen-15, Carbon-11

ניתן בדרך כלל לייצר אותם באתר השימוש באמצעות ציקלוטרון. לחילופין, רדיו-נוקלאידים שהינם בעלי זמן מחצית חיים ארוך יותר ניתן לספקם ככימיקלים רדיואקטיביים כחומר מוצא לסינתזה , לדוגמא :

Iodine-123, Iodine-124, Luthetium-177. גם מערכת הגנרטור הרדיו-נוקלאיד-Germanium-68/ Galium-68 יכולה לספק רדיו-נוקלאוטיד המשמש כמוצא להכנת PET. הפרקורסור הכימי הקר מגיע כחומר גלם כימי מספקים חיצוניים. הוא זה שקובע בראש ובראשונה את ההתנהגות הפרמקוקינטית של החומר הפעיל המסומן רדיואקטיבית. לפיכך יש להקפיד על זיהויו של החומר ורמת הניקיון. נוכחות אי ניקיונות של הפרקורסור עלולה למסך את הפעילות של הרדיונוקלאידים.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 47 מתוך 55

3.1.4. כמוסות או תמיסות למתן אוראלי (לחלקם תיק רישום) למטרת דיאגנוסטיקה או לשימוש תרפויטי כגון יודין-131 לטיפול בבלוטת התריס.

3.1.5. תכשירים לאינהלציה (לחלקם תיק רישום) כגזים, אירוסולים, או חלקיקים (לדוגמא: [81m]Krypton, [99m[Tc]-DTPA, [99m[Tc]-Graphite).

3.2. תכשירים רדיו-פרמצבטיים שונים מתכשירים פרמצבטיים רגילים בכך שלתכשירים אלו ישנם היבטי בטיחות ייחודיים המחייבים, בנוסף על עמידה בדרישות ה-GMP, גם עמידה בדרישות רגולטוריות לבטיחות קרינה. השימוש בתכשירים רדיו-פרמצבטיים לדיאגנוסטיקה ולשימושים תרפויטיים מאתגר במיוחד, לאור העובדה כי ההכנה, הבקרה והמתן צריכים להתרחש בזמן קצר ביותר של מספר שעות, ולעיתים אף דקות, עקב זמן מחצית החיים הקצר של הרדיו-נוקלאידים.

3.3. **אשור הפעלה**-אישור להפעלת בית מרקחת גרעיני יינתן ע"י "המנהל" לאחר שהוכח שבית המרקחת עמד בדרישות המפורטות בנוהל 135 לרבות בנספח זה

4. משאבי אנוש

4.1. הרוקח האחראי הינו האחראי לאיכות ההכנות הרדיו-רוקחיות ולהתאמתן לדרישות המפורטות בנוהל 135, לרבות הדרישות הפרטניות שבנספח זה . על הרוקח האחראי להודיע למנהל על העדרו או על מינוי מחליף.

4.2. בבית מרקחת גרעיני יהיה כח אדם מספק לביצוע פעולות הייצור ובקרת האיכות והשחרור, כך שלא תפגע איכות המוצרים.

4.3. לעובדי בית המרקחת, לרבות אלו המועסקים בקבלנות משנה, יהיה ידע מפורט לגבי הסיכונים של עבודה עם קרינה מיוננת, וכן ידע מפורט על הדרכים להתגוננות מפני קרינה. העובדים ינוטרו בקביעות וחשיפתם לקרינה מיוננת תצומצם ככל האפשר.

4.4. ההכנה והשחרור של הכנות תתבצע על ידי עובדים מיומנים שהוסמכו לכך. לעובדים אלו יהיה ידע מפורט ומעמיק על תנאי הכנה נאותים , תהליכים אספטיים ורדיו כימיים.

4.5. יש להפריד בין פעילות בקרת האיכות לפעילות הייצור. אותו עובד לא יבצע את שתי הפעולות יחדיו עבור אותה הכנה.

4.6. תהיינה הוראת עבודה מפורטות להליך שחרור אצווה מחוץ לשעות העבודה הרגילות.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 48 מתוך 55**

הערה: כאשר מכינים הכנות מקיטים מסחריים יחד עם חומר רדיואקטיבי המופק מגנרטורים בהתאם להוראות היצרן, במקרים בהם בדיקות בקרת איכות אינן נדרשות על פי הוראות היצרן, עובד יחיד יוכל לבצע את ההכנה, אך השחרור למטופל יתבצע על ידי עובד נוסף בלתי תלוי.

4.7. באתרים בהם מתבצעת פעילות ייצור ופעילות מחקר, תהיה הפרדה פיזית בין הפעילויות. יהיו אזורים מובחנים לביצוע הכנות למטופלים, ואזורים שונים לביצוע הכנות לצורך מחקר.

5. מבנים וציוד

5.1. הכנות גרעיניות יוכנו במתקנים ייעודיים עם תשתית הולמת. המערכות לטיפול באוויר, משטר זרימת האוויר ומפלי הלחצים בין החדרים יתאימו לדרישות של עבודה אספטית בסביבת חומרים מסוכנים. (דרישות לאספקת הגנה על העובד ועל הסביבה)

5.2. הכנות להזרקה תבוצענה בסביבה הולמת שתמנע זיהום מיקרוביאלי של ההכנה. פירוט תנאי סביבה נדרשים להכנות מסוג זה מפורטים בנספח מספר 1 של מדריך זה. נוסף על כך, תנאי הסביבה יספקו גם הגנה לעובד ולסביבה מפני קרינה מיוננת.

5.3. כאשר באותו מתקן מתבצעות הכנות למתן למטופלים וכן הכנות למחקר תהיה הפרדה פיזית או ארגונית, כך שבקרת ה **GMP** תתמקד בפעילות הייצור למתן למטופלים.

5.4. במקום יימצא ציוד מתאים לגילוי וניטור חשיפה לקרינה מיוננת.

5.5. במקרים של חשיפת עובד לקרינה במהלך העבודה יש צורך בטיפול מיידי. לפיכך יש להטמיע שיטות מתאימות לניקוי וטיהור בעת אירוע זיהום קרינה, כגון כיורים ו/או מקלחות **בסמיכות** לחדרים הנקיים ולחדרי העבודה. יש לדאוג לתכנון ותחזוקה שוטפים של אמצעים אלה ולשמירה על כשירותם. ניתן להשתמש בשיטות טיהור נוספות על המפורט לעיל.

5.6. ככל האפשר, יש לבצע את ההכנות בציוד/ערכות סגורות למניעת חשיפת ההכנות לסביבה ולעובדים, או שימוש באמצעים כגון העברה ממיכל סטרילי אטום אחד למשנהו. הניקוב האספטי של פקק הבקבוקון יצומצם ככל הניתן.

5.7. פעולות הייצור/ההכנה יתבצעו במנדף למינרי, בתא חם, או בתחנת עבודה סגורה מוגנת מקרינה. במידה ונעשה שימוש בתחנת עבודה פתוחה, כגון במנדף בטיחות, סביבת העבודה תהיה ברמת ניקיון גבוהה יותר כתלות באופי ההכנה. (הליך אספטי או עיקור סופי)

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 49 מתוך 55**

5.8. לפני תחילת העבודה יש לבצע בדיקה ויזואלית של כפפות האיזולטורים וכן של שרוולי המפעיל (מניפולטור) בתאים החמים. כאשר ניתן לבצע בדיקת דליפה מתאים חמים (Leak test) ומאיזולטורים, יש לבצעה בתדירויות המוגדרות ב-Annex 1

5.9. הכנה של מוצרים אספטיים בשיטה פתוחה תיעשה בסביבת Grade A. במקרה של הכנה בשיטה סגורה, כגון מילוי של תכשיר מוגמר למיכל יחידי ולשימוש מיידי, ניתן לבצע את ההכנה גם בתנאי - Grade C ובהתבסס על ניהול סיכונים.

5.10. מוצרים הניתנים לעיקור סופי ימולאו בתנאי סביבה של Grade C. שלב הסינתזה הרדיוכימית שלפני המילוי והסינון, יבוצעו אף הם ב-Grade C . במידת הצורך ניתן לבצע את השלבים הנ״ל גם בתנאי סביבה פחות מחמירים במידה והוצדק התהליך על בסיס ניהול סיכונים.

5.11. על מנת לשמור על רמת הניקיון הנדרשת, חומרים יועברו לתחנות עבודה דרך תאי מעבר עם airlock

5.12. יש למקם גנרטורים בתחנות עבודה או באזורים הסמוכים לתחנת ההכנה. רמת הניקיון בסביבת הגנרטור תתבסס על ניהול סיכונים, שמטרתו לצמצם את הסיכון לזיהום במהלך החליבה.

5.13. כאשר נעשה שימוש באיזולטור להכנת תכשירים רדיו-פרמצבטיים, האוויר מהאיזולטור לא יסוחרר חזרה לחלל העבודה.

5.14. רמת הניקיון של החדר הסובב את תאי ההכנה תלויה במספר גורמים, אותם יש להעריך במסמך ניהול סיכונים מתועד הכולל את שיטת הייצור וסוג מערכת האיטום/הכלה בתחנות העבודה.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 50 מתוך 55**

טבלה מס׳1 רמת נקיון סביבת תאי ההכנה (grade) בהתאם למאפייני ההכנה

איזולטור סגור/תאים חמים שניתן לבדוק אותם במבחן דליפה	תחנות עבודה פתוחות- תאים עם זרימת אוויר למינרית הפתוחים בחלקם הקדמי	**שיטת הכנה**
D	B *הערה	פתוחה אספטית
D	C	סגורה אספטית
D	D	פתוחה עיקור סופי
D	D	סגורה עיקור סופי

*הערה: מתן מיידי יכול לאפשר סביבה תומכת של תאי ההכנה Grade C, על פי ניהול סיכונים.

5.15. בטבלה לעיל מפורטת רמת הניקיון המינימאלית הנדרשת מהסביבה התומכת של תא ההכנה כתלות בשיטת ההכנה ובמאפייני התא.

5.16. במידה ונדרש להכין תכשיר רדיואקטיבי באופן אספטי בשיטה פתוחה מחוץ לתחנת העבודה, יש לעשות זאת בחדר העומד לפחות בדרישות ל-Grade B.

5.17. יש לאחסן חומרים והכנות רדיואקטיביים במארזים מוגנים מקרינה, כגון מכלי עופרת/טונגסטן או אריזות מקבילות בעלי יכולת להגנה מקרינה.

5.18. הכנה של כמוסות ותכשירים לא סטריליים אחרים תתבצע באווירה מבוקרת עם הגנה רדיולוגית מתאימה, בהתאם לסיכון המיקרוביאלי הצפוי של המוצר.

6. תיעוד

6.1. הדרישות הכלליות לתיעוד המפורטות בחלק העיקרי של נוהל 135 תקפות גם עבור הכנות רדיו-רוקחיות בהתאמות הנדרשות.

6.2. כאשר נעשה שימוש בתכשיר רשום, לדוגמא, ויאלים של קומפלקס של תכשיר רשום אליהם קושרים חומר חם כגון טכנציום רדיואקטיבי, יש לעמוד בהוראות היצרן המפורטות בעלון המידע.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 51 מתוך 55

6.3. אם נעשה שימוש בתיעוד אלקטרוני יש לדאוג לשלמות הנתונים, (data integrity) לאחזור מסמכים בזמן סביר ולבקרת גישה ושינויים לנתונים. הדרישות הנ"ל תקפות גם עבור מסמכים פיזיים. (ניירת)

7. ייצור

7.1. חומרי מוצא להכנת תכשירים רדיו-פרמצבטיים

7.1.1. קבלה של חומרי מוצא כגון: מנוז, אצטוניטריל, רזינים להחלפת יונים וכדומה, מרכיבי אריזה ופריטים מתכלים כגון מחטים ומזרקים, תתבצע על פי תהליך קבלה פורמלי. התהליך יכלול בדיקת מסמכים, ווידוא כי החומר מתקבל מספק מאושר, וכי בוצעו עבורו בדיקות בקרת איכות מתאימות. יש לוודא כי לציוד המתכלה יהיו אישורי מדור אמ"ר מתאימים. על מנת לוודא עמידתם של הגנרטורים במפרט, על אף שהינם רשומים, יש לבצע בדיקות בקבלה, כגון בדיקות Molybdenum breakthrough ואלומיניום, גם אם בדיקה זו איננה מצויינת בעלון המידע של התכשיר.

7.1.2. פרקורסורים לסינתזה רדיופרמצבטית כגון mannose triflate, יכולים להתקבל כשהם ארוזים בקסטות או כצובר. יש צורך לבצע בדיקת זיהוי כימית לזיהוי/טוהר במקרה הנצרך.

7.1.3. במידה שלבית המרקחת יש מנגנון מבוסס לאישור ספקים ומעקב אחרי ביצוע ביקורת אצל הספק, אזי אין צורך בביצוע בדיקה של כימיקלים הארוזים בקסטות.

7.1.4. מאחר והפרקורסור הלא רדיואקטיבי קובע את ההתנהגות הפרמקוקינטית של המוצר המוגמר, יש להראות ולתעד את הזהות והטוהר של הפרקורסור הכימי בדרכים מתאימות, כגון הסמכת ספק, בדיקה בקבלה וכדומה.

7.1.5. עלון המידע מכיל מידע חשוב על הכנת התכשיר, ולכן בקבלת התכשיר יש לוודא כי לא בוצע שינוי בהוראות ההכנה. כאשר נחוץ מיהול, יש להשתמש בחומרי מיהול מתאימים ורשומים.

7.2. שלב הסינתזה נחשב לחלק הראשון בתהליך ההכנה של הכנות רדיו-פרמצבטיות אחדות. מאחר ויחידות הסינתזה יכולות לשמש לתכשירים שונים, יש להתחשב בסיכון לזיהום צולב. הדרך למנוע אותו היא שימוש בציוד ייעודי, או הערכה של יעילות ניקיון כאשר מתאפשר לבצע ניקיון.

7.3. תהליכי הסינתזה יפוקחו בעדיפות על ידי מערכות ממוחשבות ולידיות. אם תהליך הסינתזה הוא בבקרה ידנית, יש צורך בהוראות מפורטות וכתובות לכל שלב בתהליך.

7.4. יהיה תהליך מוסדר להעברה וחיטוי של הגנרטור וכל חומר אחר לאזור ההכנה, לשם הפחתת הסיכון לזיהום.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	**מספר: 135**	**עדכון מספר 1: מאי 2016** **עדכון מספר 2: אפריל 2017**	**עמוד 52 מתוך 55**

7.5. השימוש בגנרטורים יהיה בהתאם להוראות היצרן. במידה ומשתמשים בגנרטור לא רשום ניתן להתבסס על פרקטיקה מקובלת מתאימה לשמירת הסטריליות.

7.6. מספר הרכיבים או הפריטים הנצרכים המאוחסנים בתחנת העבודה יהיה מינימלי ככל האפשר למניעת הפרעות לזרימת האוויר.

7.7. כל הרכיבים המשמשים לתהליכים אספטיים, כגון צנרת, מסננים וכדומה, יהיו סטריליים לפני שימוש וחד פעמיים. רכיבים יחוברו ויעוקרו/יחוטאו טרם שימוש על מנת לצמצם את מספר החיבורים האספטיים.

7.8. אין להכין הכנות שונות באותה תחנת עבודה באותו זמן על מנת למנוע ערבוב צולב. יש להעריך את הפוטנציאל לזיהום צולב כאשר מכינים אבקות או גזים בחדר עם מספר תחנות עבודה.

7.9. תכשירים לרוב נחלבים או עוברים מילוי לתוך ויאלים סטריליים המסופקים על ידי היצרן או נרכשים לצורך זה. יש להבטיח את הסטריליות של ויאלים אלו באמצעות מסמכי הקבלה.

7.10. התיווי של תכשירים רדיורוקחיים יכלול לפחות את הפרטים הבאים:

אריזה ראשונית	**אריזת מיגון**
סמל קרינה	סמל קרינה
מספר ההכנה/אצווה	מספר ההכנה
שם התכשיר	שם התכשיר
	שם בית מרקחת
	תאריך ושעת הכיול
	אקטיביות לשעת הכיול
	תאריך ושעת התפוגה
	שם המוסד המזמין
	שיטת המתן

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 53 מתוך 55

7.11. ויאלים המשמשים להכנה יסומנו בתוויות במידה ונדרש. מכלי עופרת/טונגסטן יסומנו בתוויות עם המידע המתאים לאחר ההכנה. יש לוודא כי כל התוויות הקודמות הוסרו טרם שימוש. יש לנקות ולחטא את מכלי עופרת/טונגסטן לפני שימוש חוזר בתחנת העבודה.

7.12. החומר המועדף למיכלי אחסון של ההכנות הוא טונגסטן, מאחר וחלקיקי עופרת עלולים לחדור למוצר ולזהמו.

7.13. יש להבטיח את שלמות המסנן לאחר ביצוע סינון ומילוי אספטי, באמצעות בדיקות מתאימות (integrity test). לא ניתן לבצע בדיקת שלמות המסנן בשלב טרום הסינון pre filtration כאשר החומר עדיין חם, ובעיקר כאשר נעשה שימוש במסנן נשם. יש לבצע את בדיקת שלמות המסנן הסופי בתום תהליך המילוי.

7.14. כאשר משתמשים במערכת שילוח אוטומטית אחרי הכנה, לדוגמא עבור מוצרי PET, יש לוודא כי הויאל איננו פגום או נפגע במהלך העברתו למיכל. יש לוודא נוכחות אטמים בתחתית המיכל להגנת הויאל מפגיעה.

7.15. עובדי הייצור ינקו את האזורים הקריטיים כגון תחנות עבודה. ניתן להעביר את ביצוע ניקיון החדרים בקבלנות משנה על ידי אנשים שעברו הדרכת GMP מתאימה, ראה Annex 1 למידע נוסף בנושא תדירות ניקיון.

7.16. המכשירים לכיול מינון ייבדקו בתדירות יום יומית, או לפני שימוש תדיר. המכשירים ייבדקו גם מול סטנדרטים לאומיים, והליניאריות תיבדק בפרקי זמן קבועים.

8. הבטחת איכות

8.1. יש לבצע בדיקות מתאימות לגנרטורים לא רשומים, כגון בדיקת התפרקות של Molybdenum ו Aluminum. כמו״כ יש לבצע בדיקות לסטריליות במהלך חיי הגנרטור. תדירות ביצוע הבדיקות תיקבע בהתאם לתדירות השימוש, לרישומו/אי רישומו של הגנרטור ולפקטורים נוספים העלולים להשפיע על הסטריליות של הגנרטור..

8.2. במידה וישנו מונוגרף פרמקופיאלי מתאים, יש לבסס את בדיקות בקרת האיכות בהתאם למונוגרף. לחילופין, יש לקבוע את הבדיקות על סמך האי-ניקיונות הצפויים, שאריות הממיסים מתהליך הייצור והסיכון לחולה. יש לקחת בחשבון את שיטות ההכנה של הגנרטור, במידה והשיטה שונה מזו שבמונוגרף.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 54 מתוך 55

8.3. היות ולחומרים אלו יש זמן מחצית חיים קצר ביותר , לפיכך יש לבצע את בדיקות בקרת האיכות מיידית ובזמן הקצר ביותר. בדיקות בקרת האיכות הממושכות יותר, כמו הבדיקות לסטריליות, תסתיימנה לאחר זמן. (לאחר שחרור התכשיר והזרקתו לחולה) בדיקות הניטור המיקרוביאלי התקופתיות אינן זמינות לרוב במועד שחרור התכשיר, לכן יש לתעדם ולנתח ולהעריך את המגמות של תוצאות הבדיקות, כך שניתן יהיה לתת אמון בתוצאות הבדיקות ולשחרר את התכשיר לשימוש בטוח.

8.4. על מנת שלא לאבד זמן, שחרור התכשיר יעשה במספר שלבים : 1. שחרור למשלוח לאתר המתן 2. שחרור לצורך מתן לחולה לאחר קבלת תוצאות ה QC הראשוניות (radiochemical purity). 3. שחרור סופי (בדיעבד לאחר המתן) לאחר שמתקבלות כל תוצאות הבדיקות לרבות הבדיקות לסטריליות.

8.5. היות והתכשיר נשלח מאתר ההכנה לאתר המתן עוד בטרם השחרור, יש להבטיח מנגנון שימנע מתן התכשיר לפני קבלת אישור השחרור להזרקה.

8.6. הובלה של תכשירים רדיואקטיביים תהיה בהתאם לדרישות התקנות. במידה ומועסק בכך קבלן משנה, יש לחתום עמו על חוזה איכות בו מפורטת האחריות של הצדדים השונים לחוזה.

8.7. במקרים של OOS, (out of spec) מאחר ולרוב לא ניתן לבצע תחקירים עקב הזמן הקצר הנותר עד לשחרור האצווה, במצבים אלו בדרך כלל יש לדחות את האצווה ולהכין אצווה חדשה.

8.8. יש לקבוע בנהלים את הצעדים הנדרשים, אותם יש לנקוט במקרים שמתקבלים תוצאות חריגות (OOS) לאחר שחרור האצווה . יש לתעד את הצעדים שננקטו, לרבות את ההודעה לרופא המטפל, וכן את בדיקתו את ההשפעה של מתן תכשיר זה על בריאותו של המטופל. יש לחקור אירועים חריגים אלו, ובהתאם למסקנות החקירה יש לקבוע פעולות מונעות ופעולות מתקנות (CAPA) למניעת הישנות אירועים כאלו.

8.9. תכשירים הניתנים/המוזרקים למטופלים לפני השחרור הסופי, כגון תכשירי PET FDG: השחרור הראשוני של התכשיר יתבסס על ניטור הפרמטרים של תהליך הייצור וכן על תוצאות בקרת האיכות, (QC) על מנת להבטיח כי האצווה הינה בטווח הקבלה. יש לחקור כל שינוי במגמה (trend) של הפרמטרים של הייצור וכן שינוי במגמות של תוצאות בדיקות בקרת האיכות. יש להצדיק את השחרור כאשר מתקבלות תוצאות מחוץ למגמה out of trend. (OOT)

8.10. יש לאחסן דוגמאות שמורות בכמות מספקת ולפרק זמן מתאים, בו יש לכך יעילות לצורך ביצוע בדיקות. אין צורך לשמור דוגמאות מהכנות המבוססות על קיטים וגנרטורים רשומים.

שם הנוהל: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת -הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיות			
תאריך: : יולי 2013	מספר: 135	עדכון מספר 1: מאי 2016 עדכון מספר 2: אפריל 2017	עמוד 55 מתוך 55

9. בקרה/ניטור

9.1. אחת הבקרות החשובות על תהליך ההכנה של תכשירים אספטיים להזרקה היא מבחן media fill. המדיה תחקה ככל האפשר את כל תהליך ההכנה החל מסיום שלב הסינתזה, לרבות דקירות של מיכלים מהולים והעברת נוזלים ממיכל למיכל. במידה ובשלב הסינתזה קיים שלב מיהול נוסף, יש לקחת גם שלב זה בחשבון במהלך תכנון ה- media fill.

9.2. הקיף הניטור הסביבתי ותדירותו יהיה כמפורט בנספח 1 של מדריך זה (נוהל 135), ובהתאם ל- annex 1 של ה- pic/s guide of good practices for preparations העדכני

9.3. יש לבצע ניטור חלקיקים רציף במקרים בהם מתבצעים תהליכים מורכבים יותר ממילוי אספטי פשוט כגון: תהליכים הכוללים סינתזה מלאה או הכנות סטריליות/אספטיות המבוססות על חומרי גלם לא סטריליים.

9.4. במהלך הכנת תכשירים שאינם סטריליים יש לבצע ניטור סביבתי למניעת סיכונים אפשריים למטופלים .

10. מסמכים ישימים

10.1. PIC/s Guide to Good Practices for the preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments PE 010-4 1 March 2014 Annex 3

10.2. Current Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals , **EANM (European association of nuclear medicine)**