

WHO Technical Report Series 937

**WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS**

ANNEX 5

**GOOD DISTRIBUTION PRACTICES (GDP)
FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

© **World Health Organization 2006**

*הנוסח המקורי (בשפה האנגלית) פורסם ע"י ארגון הבריאות העולמי בשנת 2006
ומופיע ב- http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_937_eng.pdf*

ארגון הרוקחות
בישראל
The Pharmaceutical
Society of Israel



תנאי הפצה נאותים למוצרים פרמצבטיים

המנהל הכללי של ארגון הבריאות העולמי העניק את זכויות התרגום של המהדורה העברית
לארגון הרוקחות בישראל אשר הוא האחראי הבלעדי לנוסח המהדורה שלפניכם

תרגום: מוטי מרמונצ'יק *B.Pharm, MHA*

Email: mmotty@gmail.com

© 2011

ארגון הרוקחות
בישראל
The Pharmaceutical
Society of Israel



תוכן העניינים

עמוד

1	הקדמה	1
2	תחום המסמך	2
3	מונחים	3
9	ארגון וניהול	4
10	צוות העובדים	5
11	ניהול איכות	6
12	אתרים, מחסנים ואחסון	7
15	כלי רכב וציוד	8
17	אריזות משלוח ותיווי אריזה	9
17	משלוחים	10
19	הובלה ומוצרים במעבר	11
21	תיעוד	12
22	אריזה מחדש ותיווי מחדש	13
22	תלונות	14
23	החזרות מן השוק (recalls)	15
24	מוצרים שנפסלו (rejected) או הוחזרו	16
25	מוצרים פרמצבטיים מזויפים	17
25	יבוא	18
26	פעולות חוזיות	19
26	ביקורת עצמית	20

1. הקדמה

הפצה היא פעילות חשובה בניהול של שרשרת אספקה אינטגרטיבית (Integrated Supply Chain Management – ISCM) של מוצרים פרמצבטיים. בדרך כלל, מגוון רחב של עובדים וגופים הוא שאחראי לטיפול, האחסון וההפצה של מוצרים אלו. ישנם מקרים בהם עובד או גוף, המעורב בהפצה של מוצרים פרמצבטיים, נוטל אחריות על חלקים מוגדרים של תהליך ההפצה. מסמך זה מציג את הצעדים המתאימים אשר יסייעו לעמוד באחריות הכרוכה באספקטים השונים של תהליך ההפצה. קווים מנחים אלו מיועדים ליישום בכל השלבים של שרשרת ההפצה והאספקה. בעלי התפקידים השונים צריכים לבחון האם הסעיפים הרלוונטיים ניתנים ליישום עבור תפקידם בתהליך ההפצה. המסמך אינו עוסק במוצרים מוגמרים בתפזורת (צובר, bulk) ובהפצה של תוויות וחומרי אריזה, הואיל ונושאים אלו כלולים בקווים מנחים אחרים כמו ה-GMP.

פעילות של אריזה מחדש, כגון בבתי מרקחת ובמקומות אחרים, צריכה להתבצע בהתאם ל-Good Dispensing Practice.

האחסון, המסחר וההפצה של מוצרים פרמצבטיים מתבצע ע"י מגוון חברות, מוסדות, ויחידים. אולם אופיו של הסיכון הכרוך בפעולות אלו, דומה לזה הקיים בסביבת היצור, כגון, טעויות החלפה (mix-ups), זיהום וזיהום צולב (cross-contamination). לכן ישנם היבטים בהפצה בהם יש ליישם את עקרונות ה-GMP. זה כולל בין היתר, אחסון, הפצה, הובלה, אריזה, תיווי, תיעוד ושמירת רשומות (record-keeping practices).

איכות המוצרים הפרמצבטיים יכולה להיות מושפעת מהעדר בקרה מספקת במהלך הפעולות הרבות המתרחשות בתהליך ההפצה. יתר על כן, הצורך בביסוס, פיתוח, תחזוקה ובקרה של הפעולות הכרוכות בתהליך ההפצה - לא קיבל דגש מספיק. מטרת קווים מנחים אלו היא לעזור להבטיח את האיכות והתקינות של המוצרים הפרמצבטיים במהלך כל השלבים של תהליך ההפצה.

על מנת לשמור על האיכות המקורית של המוצרים הפרמצבטיים, כל פעילות בתהליך ההפצה צריכה להתבצע בהתאם לעקרונות של תנאי יצור נאותים (Good Manufacturing Practice - GMP), תנאי אכסון נאותים (Good Storage Practice - GSP), ותנאי הפצה נאותים (Good Distribution Practice - GDP). למרות שקווים מנחים אלו נועדו לעמוד בפני עצמם, הם אינם עוסקים בכל האספקטים של תקני האחסון עבור מוצרים פרמצבטיים, כפי שמופיעים ב- "WHO guide to good storage practices for pharmaceuticals" (1). קווים מנחים שבמסמך זה צריכים להיקרא בצמידות לקווים מנחים אחרים כמו:

"WHO good manufacturing practices: main principles" (2)

"Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce" (3)

"WHO pharmaceutical starting materials certification scheme (SMACS)" (4)

"Guidelines on import procedures for pharmaceutical products" (5)

2. תחום המסמך

מסמך זה קובע קווים מנחים להפצת מוצרים פרמצבטיים. בהתאם לחקיקה הלאומית והאזורית בנוגע לתרופות, מסמך זה יכול להיות ישים גם למוצרים וטרינריים הניתנים לחיות מאכל (food-producing animals).

מסמך זה לא עוסק בהפצה של חומרים כגון חמרי גלם פרמצבטיים (חומרים פעילים פרמצבטיים (Active Pharmaceutical Ingredients – APIs) וחומרים בלתי פעילים), ריאגנטים, ממסים, משפרי תהליך (process aids), מוצרי ביניים, חומרי אריזה ותוויות. עקרונות ההפצה של חמרי גלם פרמצבטיים נקבעו במדריך "Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials" (6).

במדינות שונות קיימים מודלים שונים להפצת מוצרים פרמצבטיים, ולעיתים המודלים שונים אף באותה המדינה, למשל בסקטור הציבורי והפרטי. קווים מנחים אלו נועדו ליישום עבור כל החברות והאנשים המעורבים בכל אספקט של הפצת המוצרים הפרמצבטיים, החל באתרי היצור וכלה בנקודת האספקה של המוסד הרפואי, כגון בתי מרקחת פרטיים, בתי חולים ומרפאות המספקים ללקוחות. זה כולל את כל הצדדים המעורבים במסחר ובהפצה, יצרנים פרמצבטיים, כולל היצרנים של מוצרים מוגמרים, מתווכים, ספקים, מפיצים, סיטונאים, סוחרים, חברות הובלה ושילוח. ישנם גופים הצריכים לשקול את היישום של חלקים רלוונטיים בקווים המנחים, ובכללם, ממשלות, גופי אסדרה (רגולציה), ארגונים בינלאומיים וקרנות צדקה, ארגוני התעדה (certifying bodies), וכן כל הארגונים הכוללים אנשי רפואה המעורבים בכל אספקט של הפצה או מסחר במוצרים הפרמצבטיים. הקווים המנחים יכולים גם לשמש ככלי למניעת הפצה של תרופות מזויפות או בלתי תקניות. יש לציין כי הקווים המנחים הינם כלליים ויתכן הצורך להתאימם לסיטואציה ולתנאים במדינות מסוימות.

3. מונחים

ההגדרות המופיעות להלן מתייחסות למילים ולביטויים המופיעים במסמך זה. למרות שנעשה מאמץ להשתמש במידת האפשר בהגדרות סטנדרטיות, יתכן ולהן משמעות שונה במסמכים והקשרים אחרים.

הסכם (agreement)

הסדר שהצדדים נטלו על עצמם וקושר אותם חוקית זה לזה.

ביקורת (auditing)

פעילות אובייקטיבית ועצמאית, שנועדה להוסיף ערך לארגון ולשפר את תיפקודו, על ידי עזרה לארגון להשיג את יעדיו, באמצעות גישה ממושמת ושיטתית, להערכה ושיפור היעילות של ניהול הסיכונים, הבקרה ותהליכי הפיקוח.

אצווה (batch)

כמות מוגדרת של מוצרים פרמצבטיים המעובדת בתהליך אחד, או בסדרת תהליכים, כך שמצופה ממנה להיות הומוגנית (מבוסס על ההגדרה ב-GMP)

מספר אצווה (batch number)

קומבינציה ייחודית של ספרות וואו אותיות, אשר מזהה את האצווה באופן חד ערכי. לדוגמא, מספר האצווה על התווית מתאים לתעודות אנליזה ספציפיות.

משלוח (consignment or delivery)

הכמות של מוצרים פרמצבטיים, המסופקת בפעם אחת, בתגובה לבקשה או הזמנה מסוימת. משלוח יכול להכיל חבילה או אריזה, אחת או יותר, ויכול לכלול חומר השייך ליותר מאצווה אחת (מבוסס על ההגדרה ב-GMP).

חומר אריזה (container)

החומר בו משתמשים לאריזת המוצרים הפרמצבטיים. אריזה יכולה להיות ראשונית, שניונית, או אריזות הובלה. האריזה מוגדרת כראשונית אם היא

מיועדת להיות במגע ישיר עם המוצר. אריזה שניונית אינה מיועדת להיות במגע ישיר עם המוצר.

זיהום (contamination)

נוכחות בלתי רצויה של אי-ניקיון כימי או מיקרוביולוגי או זר אחר, בתוך חומר גלם, מוצר ביניים או מוצר פרמצבטי מוגמר, בזמן הטיפול, היצור, הדגימה, האריזה או האריזה מחדש, האחסון או המשלוח.

חוזה (contract)

הסכם עסקי לאספקת טובין או לביצוע עבודה, במחיר מסוים.

זיוף (counterfeit)

תרופה מוגדרת כמזויפת כאשר, במכוון ולצורך הונאה, מודבקת עליה תווית בלתי נכונה, המתייחסת לזהותה או למקורה. זיוף אפשרי הן בתרופות אתיות והן בגנריות. תרופה מזויפת יכולה להכיל חומרים פעילים נכונים, חומרים פעילים בלתי נכונים, ללא חומרים פעילים כלל, חומרים פעילים בכמות בלתי מספקת, או עם אריזה מזויפת.

זיהום צולב (cross-contamination)

זיהום של חומר גלם, מוצר ביניים או מוצר מוגמר, בחומר גלם אחר או מוצר, במהלך היצור.

הפצה (distribution)

המעבר והחלוקה של מוצרים פרמצבטיים מאתרי היצור שלהם, או נקודה מרכזית אחרת, אל משתמש הקצה, או אל נקודת ביניים, באמצעות שיטות תובלה שונות, מחסנים ומוסדות רפואיים.

חומר בלתי פעיל (excipient)

חומר או תרכובת, אשר אינו החומר הפרמצבטי הפעיל או חומר האריזה, המיועד לשימוש בתהליך היצור של המוצר הפרמצבטי.

תאריך תפוגה (expiry date)

התאריך המופיע על כל אריזה בנפרד (בד"כ על התווית) של מוצר, המציין את התאריך האחרון (כולל) בו צפוי המוצר לשמור על תכונותיו, במידה ונשמר בתנאי אחסון נכונים. תאריך זה מחושב לכל אצווה בנפרד ע"י הוספת זמן חיי המדף לתאריך היצור.

(first expiry/first out) FEFO

נוהל הפצה המבטיח הפצה או שימוש במלאי עם תאריך תפוגה מוקדם יותר, לפני הפצה או שימוש במלאי זהה עם תאריך תפוגה מאוחר יותר. משמעות דומה יש למונח EEFO (earliest expiry/first out).

(first in/first out) FIFO

נוהל הפצה המבטיח הפצה או שימוש במלאי ישן יותר, לפני הפצה או שימוש במלאי זהה חדש יותר.

תנאי הפצה נאותים (good distribution practices - GDP)

תנאי הפצה נאותים הינם אותו חלק באבטחת האיכות אשר מבטיח כי איכות המוצר הפרמצבטי נשמרת, באמצעות בקרה מספקת, במשך הפעולות הרבות המתרחשות בתהליך ההפצה.

תנאי יצור נאותים (good manufacturing practices - GMP)

אותו חלק באבטחת האיכות אשר מבטיח כי המוצרים הפרמצבטיים מיוצרים ומפוקחים בעקביות, על מנת שיעמדו בתקני האיכות המתאימים לשימוש המיועד של המוצרים, וכפי שנדרש באישור השווק (marketing authorization).

תנאי אחסון נאותים (good storage practices - GSP)

תנאי אחסון נאותים הינם אותו חלק באבטחת האיכות אשר מבטיח כי איכות המוצרים הפרמצבטיים נשמרת, באמצעות בקרה מספקת, בכל משך האחסון.

תנאי מסחר והפצה נאותים (- good trade and distribution practices)
(GTDP)

תנאי מסחר והפצה נאותים הינם אותו חלק באבטחת האיכות אשר מבטיח כי איכות המוצרים הפרמצבטיים נשמרת, באמצעות בקרה מספקת, במשך הפעולות הרבות המתרחשות בתהליך המסחר וההפצה.

מוסד רפואי (health establishment)

מוסד רפואי הינו מתקן שלם או חלקי, ציבורי או פרטי, במבנה או במקום, המנוהל למטרת רווח או כמלכ"ר, הפועל למתן שרותי רפואה ובכללם אספקת מוצרים פרמצבטיים למשתמש הקצה.

יבוא (importation)

פעולת ההבאה הישירה או העקיפה של טובין לתוך טריטוריית המכס הלאומית (customs territory), למעט אזורי סחר חופשי.

מוצר ביניים (intermediate product)

מוצר בעיבוד חלקי, החייב לעבור תהליכי יצור נוספים בטרם יהפוך למוצר בתפזורת (צובר, bulk).

תיווי, הדבקת תוויות (labelling)

תהליך זיהויו של מוצר פרמצבטי, הכולל את המידע הבא, כאשר הוא רלוונטי: שם, מרכיב(ים) פעיל(ים), סוג וכמות, מספר אצווה, תאריך תפוגה, תנאי אחסון מיוחדים או אמצעי זהירות בטיפול, אופן השימוש, אזהרות ואמצעי זהירות, שמם וכתובתם של היצרן ו/או הספק (מבוסס על ההגדרה ב-GMP).

יצור (manufacture)

כלל הפעולות של רכישת חומרים ומוצרים, הפקה, בקרת איכות, קבלת מוצר מוגמר, אחסון, הפצת המוצרים הפרמצבטיים, ואמצעי הפיקוח הקשורים להם.

חומר (material)

מונח כללי המשמש לציון חמרי גלם פרמצבטיים (חומרים פעילים פרמצבטיים (Active Pharmaceutical Ingredients – APIs) וחומרים בלתי פעילים (excipient), ריאגנטים, ממסים, משפרי תהליך (process aids), מוצרי ביניים, חומרי אריזה ותוויות.

מוצר פרמצבטי (pharmaceutical product)

כל תרופה שנועדה לשימוש הומאני, או מוצר וטרינרי הניתן לחיות מאכל (food-producing animals), המופיע בצורת המתן הסופית, ותחת פיקוחה של החקיקה הפרמצבטית, במדינה המייצאת ובמדינה המייבאת כאחד (מבוסס על ההגדרה ב-GMP).

החזרת מוצר מן השוק (product recall)

החזרת מוצר מן השוק, הוא תהליך בו מוצר פרמצבטי מורד מהמדפים ומוצא מהשוק בכל שרשרת ההפצה הפרמצבטית, עקב פגם במוצר או תלונות על תופעות לוואי קשות מהמוצר. ההחזרה יכולה להיעשות ביוזמת היצרן, היבואן, המפיץ או הסוכנות האחראית.

אבטחת איכות (quality assurance)

אבטחת איכות הינה קונספט רחב הכולל את כל הנושאים המשפיעים ביחד או לחוד על איכות המוצר. זהו מכלול הנהלים המבטיח כי המוצרים הפרמצבטיים הינם באיכות המתאימה לשימוש המיועד.

בקרת איכות (quality control)

בקרת איכות כוללת את כל האמצעים שנוקטים, ובכללם, קביעת הספציפיקציות, דגימה, בדיקה (testing) ו-analytical clearance, על מנת להבטיח שחומרי הגלם, מוצרי הביניים, חומרי האריזה והמוצרים הפרמצבטיים המוגמרים מתאימים לספציפיקציות שנקבעו בתחומי זהות, חוזק, טוהר ומאפיינים נוספים.

מערכת איכות (quality system)

תשתית מתאימה הכוללת את המבנה הארגוני, הפרוצדורות, התהליכים, המשאבים והפעולות המערכתיות, הנחוצות בכדי להבטיח ביטחון הולם, שמוצר (או שירות) יעמוד בדרישות איכות נתונות.

מחסן הסגר (quarantine)

הסטאטוס בו המוצרים הפרמצבטיים נתונים בבידוד פיסי, או בבידוד אפקטיבי אחר, בהמתנה לקבלת החלטה האם ישוחררו, יפסלו או יעובדו מחדש. (מבוסס על ההגדרה ב-GMP).

דגימה (sampling)

פעולות המתוכננות לקבלת חלק מייצג מהמוצר הפרמצבטי, המבוססות על הפרוצדורה הסטטיסטית המתאימה, ולמטרה מוגדרת, כגון אישור משלוח או שחרור אצווה.

חיי מדף (shelf-life)

משך הזמן בו מוצר פרמצבטי, אשר אוחסן בצורה נכונה, צפוי להתאים לספציפיקציות, כפי שנקבע במבחני יציבות הנעשים על מספר אצוות של המוצר. חיי המדף משמשים לקביעת תאריך התפוגה של כל אצווה.

נהלי עבודה אחידים (SOP - standard operating procedure)

נהלי עבודה רשמיים וכתובים, הנותנים הנחיות לבצוע פעולות, שאינן בהכרח ייחודיות למוצר מסוים, אלא בעלות אופי כללי (כגון הפעלת ציוד, תחזוקה וניקיון, תיקוף (validation), ניקיון האתר, איכות הסביבה (environmental control), דגימה ופיקוח). נהלי עבודה מסוימים משמשים להשלמת התיעוד של אצוות יצור ו-product-specific master.

אחסון (storage)

אחסון המוצרים הפרמצבטיים עד לנקודת השימוש בהם.

ספק (supplier)

אדם או חברה המספק, לפי דרישה, מוצרים פרמצבטיים. ספק יכול להיות מפיץ, יצרן או סוחר.

מעבר (transit)

משך זמן התהליך בו המוצרים הפרמצבטיים נישאים, מועברים, או מובלים, לאורך או דרך, מעבר או נתיב, על מנת להגיע ליעדם.

תיקוף (validation)

פעולת ההוכחה והתיעוד, המאשרת שכל תהליך, פרוצדורה או שיטה, מובילה בפועל ובעקביות לתוצאות הצפויות.

כלי רכב (vehicle)

כלי רכב כוללים משאיות, טנדרים, אוטובוסים, מיניבוסים, מכוניות, טריילרים, מטוסים, קרונות רכבת, סירות, ואמצעים אחרים המשמשים להעברת מוצרים פרמצבטיים.

4. ארגון וניהול

4.1 המפיץ, או הארגון אליו משתייך המפיץ, חייב להיות ישות המורשת לבצע את תפקידה המיועד, במונחי החקיקה המתאימה, ושנושאת באחריות לפעולותיה.

4.2 צריך להיות מבנה ארגוני הולם, המוגדר בעזרת תרשים ארגוני. האחריות, הסמכות והקשרים הפנימיים, של כל צוות העובדים, צריכים להיות מצוינים בברור.

4.3 לכל נקודת הפצה, יש למנות עובד, בעל סמכות ואחריות מוגדרת, אשר יבטיח כי מערכת ניהול האיכות (Quality Management System - QMS) מיושמת ומתוחזקת.

4.4 צוות העובדים הטכני והניהולי חייב להיות בעל הסמכות והמשאבים הדרושים על מנת לבצע את תפקידם, ולהפעיל ולתחזק מערכת ניהול איכות, וכן לזהות ולתקן חריגות ממערכת ניהול האיכות הקיימת.

- 4.5 אחריותו של עובד יחיד, לא תהיה רחבה, במידה המסכנת את איכות המוצר.
- 4.6 במקום צריכים להיות סידורים, אשר יבטיחו כי ההנהלה וצוות העובדים אינם נתונים ללחצים מסחריים, פוליטיים, כספיים ואחרים, או בניגוד עניינים, העשויים להשפיע לרעה על איכות השירות הניתנת.
- 4.7 אחריותו של עובד יחיד, תהיה מוגדרת היטב, מובנת לו, ומתועדת בעזרת תיאורי עבודה כתובים. יתכן ופעולות מסוימות ידרשו תשומת לב מיוחדת, כמו למשל הפיקוח על ביצועי פעולות, בהתאם לחקיקה המקומית.
- 4.8 לפי הצורך, פעילות מסוימת יכולה להיות מואצלת, או מסופקת במיקור-חוץ, על ידי אנשים או גופים ראויים. מכל מקום, אסור שיהיו פערים או חפיפות בלתי מוסברות בכל הקשור ליישום הנחיות ה-GDP. פעילויות אלו צריכות להיות מתועדות בהסכמי או חוזי איכות, וצריכה להיות להם ביקורת (auditing) תקופתית בכל הקשור ליישום הנחיות ה-GDP.
- 4.9 במקום צריכים להיות נוהלי בטיחות המתייחסים לכל האספקטים הרלוונטיים, וכוללים למשל את בטיחות צוות העובדים והרכוש, איכות הסביבה, ו-product integrity.

5. צוות העובדים

- 5.1 כל צוות העובדים המעורב בפעילות ההפצה, צריך לעבור הכשרה בדרישות ה-GDP, ולהיות בעל יכולת למלא דרישות אלו.
- 5.2 אנשי המפתח בצוות העובדים, המעורבים בהפצה של המוצרים הפרמצבטיים, צריכים להיות בעלי יכולת וניסיון המתאים לאחריותם, על מנת להבטיח שהמוצרים הפרמצבטיים מופצים כהלכה.
- 5.3 צריכים להיות די הצורך עובדים מוכשרים, המעורבים בכל השלבים של הפצת המוצרים הפרמצבטיים, על מנת להבטיח שאיכות המוצר נשמרת.
- 5.4 יש לציית לרגולציה הלאומית הנוגעת לכישוריהם וניסיונם של צוות העובדים.

- 5.5 צוות העובדים צריך לקבל הדרכה ראשונית ומתמשכת הרלוונטית לתפקידו, והתאמתו לתפקיד צריכה להבחן, בהתאם לתכנית הכשרה כתובה.
- 5.6 צוות העובדים המטפל במוצרים פרמצבטיים מסוכנים (כגון חומרים אקטיביים במיוחד, רדיואקטיביים, נרקוטיים, ומוצרים פרמצבטיים רגישים וואו מסוכנים אחרים, וכן מוצרים בעלי סיכון גבוה לשימוש לרעה, התלקחות או התפוצצות) צריך לקבל הדרכה ספציפית.
- 5.7 יש לשמור תיעוד של כל ההדרכות.
- 5.8 צוות העובדים המעורב בהפצת המוצרים הפרמצבטיים, צריך ללבוש בגדי עבודה או ביגוד מגן, המתאים לאופי עבודתו. צוות העובדים המטפל במוצרים פרמצבטיים מסוכנים, כגון מוצרים המכילים חומרים אקטיביים במיוחד, רעילים, מידבקים או גורמי רגישות, צריך לקבל ביגוד מגן לפי הצורך.
- 5.9 יקבעו וישמרו נהלים מתאימים המתייחסים להיגיינת צוות העובדים, בהתאם לפעילות המבוצעת. נהלים אלו יעסקו בנושאי בריאות, היגיינה, וביגוד של צוות העובדים.
- 5.11 נהלים ותנאי העסקה של עובדים קבועים וזמניים, ועובדים אחרים בעלי גישה למוצרים הפרמצבטיים, חייבים להיות מנוסחים ומיושמים, על מנת לסייע בהקטנת האפשרות, שמוצרים אלו יהיו בידי בלתי מורשים.
- 5.12 קוד התנהגות ונהלי משמעת, צריכים להיות במקום, בכדי למנוע ולטפל במצבים בהם אנשים המעורבים בהפצה של המוצרים הפרמצבטיים, חשודים או נמצאו מעורבים במעילה וואו גניבה.

6. ניהול איכות

- 6.1 בתוך הארגון, אבטחת איכות משמשת ככלי ניהולי. בסיטואציות חוזיות, אבטחת איכות משמשת גם ליצירת אמון בספק. צריכה להיות מדיניות איכות (quality policy) מתועדת, המתארת את המטרה הכוללת והמדיניות של המפיץ בנוגע לאיכות, כפי שההנהלה ביטאה באופן רשמי ואישרה.
- 6.2 ניהול איכות צריך לכלול:
- תשתית מתאימה או "מערכת איכות" (quality system) הכוללת את המבנה הארגוני, הפרוצדורות, התהליכים והמשאבים; וגם

- הפעולות המערכתיות, הנחוצות בכדי להעניק ביטחון הולם, שמוצר (או שירות) ותיעוד, יעמדו בדרישות איכות נתונות. מכלול הפעולות הללו קרוי "אבטחת איכות".
- 6.3 המערכת צריכה לכלול לפחות את העקרונות העיקריים של אבטחת איכות, כפי שהם באים לידי ביטוי בקווים המנחים של ארגון הבריאות העולמי עבור GMP של מוצרים פרמצבטיים.
- 6.4 כל הצדדים המעורבים בהפצת המוצרים הפרמצבטיים, צריכים לחלוק באחריות עבור איכות ובטיחות המוצרים, על מנת להבטיח את התאמתם לשימוש המיועד.
- 6.5 כאשר ישנו שימוש בסחר אלקטרוני (electronic commerce), (e-commerce), נהלים מוגדרים ומערכות הולמות צריכים להיות במקום, על מנת להבטיח יכולת מעקב ובטחון באיכות המוצרים הפרמצבטיים.
- 6.6 במקום צריכים להיות נהלים רשמיים לרכישה ושחרור, על מנת להבטיח שמוצרים פרמצבטיים ראויים, מקורם בספקים מאושרים, והפצתם נעשית באמצעות גופים מאושרים.
- 6.7 כל הגופים בשרשרת האספקה צריכים להיות ברי מעקב ככל הניתן, בהתאם לסוג המוצר, לחקיקה, ולמדיניות הלאומית. צריכים להיות נהלים כתובים ותיעוד, על מנת להבטיח יכולת מעקב אחרי המוצרים המופצים.
- 6.8 מומלץ להנהיג פיקוח חיצוני, ולקבל תעודת תאימות (certification of compliance) למערכת איכות (דוגמת התקנים המתאימים של ארגון התקינה הבינלאומי (ISO), או קווים מנחים לאומיים או בינלאומיים) מטעם גופים חיצוניים. אולם אישור כזה אינו מהווה תחליף לתאימות עם מסמך זה, וישום עקרונות ה-GMP המתאימים למוצרים פרמצבטיים.
- 6.9 במקום צריכים להיות נהלי עבודה אחידים (SOP) רשמיים, לכל הפעולות הטכניות והמנהלתיות המבוצעות.

7. אתרים, מחסנים ואחסון

- 7.1 יש ליישם תנאי אכסון נאותים (GSP) בכל המקרים בהם מאחסנים מוצרים פרמצבטיים, ובמשך כל תהליך ההפצה. לצורך הדרכה נוספת בנוגע לעקרונות הכלליים של אחסון מוצרים פרמצבטיים, ראה "WHO guideline on good storage practices" (1).

אזורי אחסון

- 7.2 יש לנקוט באמצעי זהירות על מנת למנוע כניסת אנשים בלתי מורשים לאזורי האחסון.
- 7.3 אזורי האחסון צריכים להיות בעלי קיבולת מספקת, בכדי לאפשר אחסון מסודר של כל קטגוריות המוצרים הפרמצבטיים, דהיינו, מוצרים בתפזורת ומוצרים מוגמרים, מוצרים בהסגר (quarantine), מוצרים משוחררים (released), מוצרים שנפסלו (rejected), מוצרים שהוחזרו או שהתקבלו במסגרת החזרת מוצר מן השוק (recall).
- 7.4 אזורי האחסון צריכים להיות מתוכננים או מותאמים בכדי להבטיח תנאי אחסון טובים. בפרט, הם צריכים להיות נקיים, יבשים, ועומדים בטווח טמפרטורות מתקבל על הדעת. המוצרים הפרמצבטיים צריכים להיות מאוחסנים ברווח הולם מעל גובה הרצפה, בכדי לאפשר ניקיון והשגחה. משטחים (pallets) צריכים להישמר במצב נקי ושלם.
- 7.5 אזורי האחסון צריכים להיות נקיים, ללא מצבורי אשפה או מזיקים. תכנית תברואה כתובה צריכה להיות זמינה, ובה מצוינות תדירות ושיטות הניקיון של האתר ואזורי האחסון. בנוסף, צריכה להיות תכנית כתובה להדברת מזיקים. חומרי ההדברה שבשימוש צריכים להיות בטוחים, ואסור שיהיה סיכון לזיהום המוצרים הפרמצבטיים. צריכים להיות נהלים מתאימים לניקיון של כל שפך (spillage), על מנת להבטיח הסרה מוחלטת של כל סיכון לזיהום.
- 7.6 במידה ומבוצעת דגימה (sampling) באזור האחסון, היא צריכה להתבצע באופן שימנע זיהום או זיהום צולב. נוהלי ניקיון הולמים צריכים להיות במקום עבור אזורי הדגימה.
- 7.7 מפרצי החניה לקבלת ומשלוח סחורה צריכים להגן על המוצרים מפני פגעי מזג האוויר. אזורי קבלת הסחורה צריכים להיות מתוכננים ומצוידים על מנת לאפשר ניקיון, במידת הצורך, של אריזות המוצרים הפרמצבטיים הנכנסים, בטרם אחסונם.
- 7.8 כאשר סטאטוס הסגר מיושם באמצעות אחסון באזורים נפרדים, אזורים אלו חייבים להיות מסומנים בברור והגישה אליהם תוגבל לעובדים מורשים. כל מערכת המחליפה הסגר פיסי, צריכה לספק אבטחה שוות ערך. לדוגמא, ניתן להשתמש במערכת ממוחשבת בתנאי שעברה תיקוף המוכיח את יכולתה להגביל גישה.
- 7.9 הפרדה פיסית, או אחרת, שוות ערך (למשל אלקטרונית) שעברה תיקוף, צריכה להיות בין אזורי האחסון של המוצרים שנפסלו (rejected), שפג תוקפם, שהוחזרו, או שהתקבלו במסגרת החזרת

מוצר מן השוק. המוצרים והאזורים השונים צריכים להיות מזהים כראוי.

- 7.10 חומרים רדיואקטיביים, נרקוטיים, ומוצרים פרמצבטיים רגישים ו/או מסוכנים אחרים, וכן מוצרים בעלי סיכון גבוה לשימוש לרעה, התלקחות או התפוצצות (כמו נוזלים ומוצקים דליקים, או גזים דחוסים) צריכים להיות מאוחסנים באזורים ייעודיים, הנתונים לאמצעי זהירות ובטיחות נוספים.
- 7.11 מוצרים פרמצבטיים צריכים להיות מטופלים ומאוחסנים באופן כזה אשר ימנע זיהום, טעויות החלפה (mix-ups), או זיהום צולב.
- 7.12 במקום צריכה להיות מערכת המבטיחה כי מוצרים פרמצבטיים עם תאריך תפוגה מוקדם יותר, נמכרים ו/או מופצים ראשונים (FEFO). כאשר אין למוצרים תאריך תפוגה, יש ליישם את נוהל FIFO. ניתן לאפשר חריגים, בתנאי שישנה במקום בקרה הולמת המונעת הפצה של מוצרים פגי תוקף.
- 7.13 מוצרים פרמצבטיים שנפסלו (rejected), צריכים להיות מזהים ומבוקרים באמצעות מערכת הסגר, המתוכננת למנוע את השימוש בהם, עד שיוחלט באופן סופי מה יעלה בגורלם.
- 7.14 תרופות נרקוטיות צריכות להיות מאוחסנות בהתאם לאמנות הבינלאומיות, לחוקים הלאומיים, ולאסדרה (רגולציה) הנוגעת לנרקוטיקה.
- 7.15 פריטים שנשברו או ניזוקו צריכים להיגרע מהמלאי השמיש ולהיות מאוחסנים בנפרד.
- 7.16 אזורי האחסון צריכים להיות בעלי תאורה מספקת על מנת לאפשר ביצוע מדויק ובטיחותי של כל הפעולות.

תנאי האחסון

- 7.17 תנאי האחסון עבור מוצרים פרמצבטיים צריכים להיות בהתאם להוראות שעל התווית, אשר מבוססות על תוצאות מבחני יציבות.

ניטור תנאי האחסון

- 7.18 רישום נתוני ניטור הטמפרטורה צריך להיות זמין לביקורת. הציוד המשמש לניטור צריך להיבדק במרווחי זמן מתאימים וקבועים מראש, ותוצאות הבדיקות הללו צריכות להירשם ולהישמר. כל רשומות

הניטור צריכות להישמר לפחות למשך זמן חיי המדף של המוצר הפרמצבטי המאוחסן בתוספת שנה אחת, או כפי שנדרש ע"פ החקיקה הלאומית. מיפוי טמפרטורה (temperature mapping) צריך להראות אחידות בטמפרטורה ברחבי מתקן האחסון. מומלץ שחיישני הניטור ימוקמו באזורים אשר קרוב לוודאי יראו תנודות.

7.19 הציוד המשמש לניטור תנאי האחסון צריך גם הוא לעבור כיוול במרווחי זמן מוגדרים.

בקרת מלאי

7.20 יש להכין דו"ח הפרשי מלאי (stock reconciliation) תקופתי, באמצעות השוואת המלאי הקיים בפועל מול זה הרשום.

7.21 יש לחקור כל אי התאמת מלאי משמעותית, על מנת לוודא שלא אירעו טעויות החלפה, הפצה לא נכונה וואו מעילה במוצרים פרמצבטיים.

8 כלי רכב וציוד

8.1 כלי רכב וציוד המשמשים להפצה, אחסון או טיפול במוצרים פרמצבטיים, צריכים להתאים לשימוש המיועד ולהיות מצוידים כהלכה, על מנת למנוע חשיפה של המוצרים לתנאים אשר יוכלו להשפיע על יציבותם ושלמות אריזתם, ולמנוע זיהום מכל סוג שהוא.

8.2 התכנון והשימוש בכלי רכב וציוד חייב לשאוף למזעור הסיכון לטעויות, ולאפשר ניקיון וואו תחזוקה יעילים, בכדי למנוע זיהום, הצטברות אבק או לכלוך, וואו כל השפעה מזיקה על איכות המוצרים הפרמצבטיים המופצים.

8.3 כאשר מטפלים במוצרים פרמצבטיים, יש להשתמש במידת האפשר, בכלי רכב וציוד יעודי.

8.4 במידה ונעשה שימוש בכלי רכב וציוד אשר אינם ייעודיים, חייבים להיות במקום נהלים אשר יבטיחו את איכות המוצר הפרמצבטי ללא פשרות. ניקיון מתאים צריך להיעשות, להיבדק, ולהירשם.

8.5 אין להשתמש בכלי רכב וציוד פגומים, אלא יש לסמנם ככאלה או להוציאם משירות.

8.6 במקום צריכים להיות נהלים להפעלה ותחזוקה של כל כלי הרכב והציוד המעורבים בתהליך ההפצה, כולל ניקיון ואמצעי זהירות.

- 8.7 כלי רכב, אריזות, וציוד צריכים להישמר נקיים, יבשים וללא מצבורי פסולת. תכנית ניקיון כתובה צריכה להיות זמינה, ובה מצוינות תדירות ושיטות הניקיון.
- 8.8 כלי רכב, אריזות, וציוד צריכים להיות נקיים ממכרסמים, חרקים, ציפורים ושאר מזיקים. צריכות להיות גם תכניות כתובות להדברת מזיקים אלו. חומרי הניקיון והחיטוי יהיו ללא השפעה שלילית על איכות המוצר.
- 8.9 יש לבחור ולהשתמש בציוד לניקיון כלי הרכב, באופן שהציוד לא יהווה מקור לזיהום.
- 8.10 תשומת לב מיוחדת צריכה להינתן לתכנון, שימוש, ניקיון ותחזוקה, של כל הציוד המשמש לטיפול במוצרים פרמצבטיים חסרי מארז או קרטון מגן.
- 8.11 כאשר תנאי אחסון מיוחדים (כמו טמפרטורה ו/או לחות יחסית), השונים או מגבילים את התנאים הסביבתיים הצפויים, נדרשים במהלך העברת המוצרים, הרי שיש לספקם, לבדקם, לנטרם ולתעדם. כל רשומות הניטור צריכות להישמר לפחות למשך זמן חיי המדף של המוצר המופץ בתוספת שנה אחת, או כפי שנדרש ע"פ החקיקה הלאומית. רישום נתוני הניטור צריך להיבדק ע"י מקבל המוצרים הפרמצבטיים על מנת לוודא שתנאי האחסון הנדרשים אכן נשמרו.
- 8.12 יש לכייל את הציוד המשמש לניטור התנאים, כמו טמפרטורה ולחות, הקיימים בתוך כלי רכב ואריזות.
- 8.13 כלי רכב ואריזות צריכים להיות בעלי קיבולת מספקת, על מנת לאפשר אחסון מסודר של מגוון קטגוריות המוצרים הפרמצבטיים, במהלך ההובלה.
- 8.14 כאשר הדבר ניתן, יש להשתמש במנגנונים המאפשרים הפרדה, במהלך ההעברה, בין מוצרים פרמצבטיים שנפסלו (rejected), הוחזרו, התקבלו במסגרת החזרת מוצר מן השוק (recall), או חשודים כמזויפים. סחורות כאלה חייבות להיארז היטב, לשאת תווית ברורה, ולהיות מלוות בתיעוד תומך מתאים.
- 8.15 במקום צריכים לנקוט באמצעים על מנת למנוע כניסה ו/או התעסקות של אנשים בלתי מורשים, בכלי הרכב ו/או הציוד, וכן צעדים למניעת גניבה או מעילה בהם.

- 9.1 כל המוצרים הפרמצבטיים צריכים להיות מאוחסנים ומופצים באריזות משלוח, חסרות השפעה מזיקה על איכות המוצרים, ואשר מציעות הגנה מספקת מפני השפעות חיצוניות לרבות זיהום.
- 9.2 אריזות המשלוח אינן חייבות לשאת תוויות בעלות תאור מלא של תכולת האריזה (בכדי למנוע גניבות), אולם התוויות צריכות לספק מידע מספיק בנוגע לתנאי האחסון והטיפול ואמצעי הזהירות, על מנת להבטיח שהמוצר מטופל כראוי בכל עת.
- 9.3 כאשר ישנו צורך בתנאי משלוח וואו אחסון מיוחדים, הרי שהם יופיעו על התווית. מוצר פרמצבטי המיועד למשלוח מחוץ לאזור המפוקח ע"י מערכת ניהול המוצרים (products management system) של היצרן, יכלול בתווית גם את שמו וכתובתו של היצרן, תנאי משלוח מיוחדים, וכל דרישה חוקית מיוחדת לרבות סמלי בטיחות.
- 9.4 רק קיצורים, שמות, וקודים בינלאומיים וואו לאומיים מוסכמים ישמשו בתיווי אריזות.
- 9.5 צריכה להיות זהירות מיוחדת כאשר משתמשים בקרח יבש בתוך האריזות. בנוסף לסוגיות בטיחות, חייבים להבטיח שהמוצר הפרמצבטי לא בא במגע עם הקרח היבש, הואיל והדבר עשוי להשפיע לרעה על איכות המוצר.
- 9.6 נהלים כתובים צריכים להיות זמינים עבור הטיפול באריזות שניזוקו וואו נשברו. יש לתת תשומת לב מיוחדת לאלו המכילות מוצרים העשויים להיות רעילים או מסוכנים.

10 משלוחים

- 10.1 מוצרים פרמצבטיים מותרים למכירה וואו הפצה, רק לאנשים או גופים הרשאים לרכוש מוצרים אלו, כפי שנקבע בחקיקה האזורית, הלאומית והבינלאומית המתאימה. הוכחה כתובה להרשאה זו חייבת להתקבל טרם משלוח המוצרים לאנשים או לגופים הנ"ל.
- 10.2 ספק של מוצרים פרמצבטיים צריך לוודא, טרם משלוח המוצרים, שהאיש או הגוף, כמו למשל מקבל החוזה להובלה של מוצרים פרמצבטיים, מודע וממלא את תנאי האחסון והמשלוח המתאימים.
- 10.3 המשלוח וההובלה של מוצרים פרמצבטיים יכול להתחיל רק לאחר קבלה של הזמנת משלוח תקפה, או תכנית חידוש מלאי (Material Replenishment Plan) מתועדת.

- 10.4 יש לחבר נהלים כתובים עבור המשלוח של מוצרים פרמצבטיים. נהלים אלו צריכים להתחשב באופיו של המוצר ובאמצעי הזהירות המיוחדים הנוגעים לו.
- 10.5 יש לתעד משלוח של מוצרים פרמצבטיים, ורשומת המשלוח תכלול לפחות את המידע הבא:
- תאריך המשלוח;
 - שם וכתובת הגוף האחראי להובלה;
 - שם, כתובת וסטאטוס הנמען (כמו בית מרקחת קמעונאי, בית חולים, קליניקה קהילתית);
 - תיאור המוצרים, כמו, שם, צורת מתן וחוזק (אם יש);
 - כמות המוצרים, כלומר, מספר האריזות והכמות לאריזה;
 - מספר אצווה ותאריך תפוגה שניתנו למוצרים;
 - תנאי הובלה ואחסון המתאימים למוצרים;
 - מספר ייחודי המאפשר זיהוי של הזמנת המשלוח.
- 10.6 רשומות המשלוח צריכות להכיל מספיק מידע כך שניתן יהיה לעקוב אחרי המוצר הפרמצבטי. רשומות אלו צריכות לסייע בתהליך החזרת מוצר מן השוק מאצווה מסוימת, אם אכן נדרש הדבר. כל צד המעורב בשרשרת ההפצה, נושא באחריות להבטחת יכולת מעקב זו.
- 10.7 יש לבחור בזהירות את שיטות ההובלה, לרבות כלי הרכב בהם ישתמשו, ויש להתייחס לתנאים המקומיים כמו אקלים וכל השינויים העונתיים המתגלים תוך כדי ניסיון. משלוח של מוצרים הדורשים טמפרטורה מבוקרת, יעשה בהתאם לתנאי האחסון וההובלה המתאימים.
- 10.8 בקביעת לוחות זמנים למשלוח ותכנון מסלולי נסיעה, יש לקחת בחשבון צרכים ותנאים מקומיים. לוחות הזמנים ותוכניות אלו, צריכים להיות מציאותיים וסיסטמטיים. יש לשים לב על מנת להבטיח שנפח המוצרים הפרמצבטיים שהוזמנו אינו עובר את קיבולת מתקני האחסון הקיימים ביעד.
- 10.9 העמסת כלי רכב ואריזות צריכה להיעשות בזהירות ובעקביות, ככל הניתן בשיטת ראשון-יוצא \ אחרון-נכנס (first-out/last-in), בכדי לחסוך זמן בפריקה ולמנוע נזק פיסי. יש לתת תשומת לב מיוחדת בזמן פריקה וטעינה של קרטונים על מנת למנוע שבר.

10.10 מוצרים פרמצבטיים לא יסופקו או יתקבלו לאחר תאריך תפוגתם, או קרוב מאד לתאריך תפוגתם, כאשר סביר שהתאריך יגיע בטרם הצרכן ישתמש במוצרים.

11 הובלה ומוצרים במעבר

- 11.1 תהליך ההובלה יעשה מבלי להתפשר על שלמות ואיכות המוצרים הפרמצבטיים.
- 11.2 היצרן צריך להעביר אל הגופים האחראים להובלת המוצרים הפרמצבטיים, את כל התנאים הנוגעים לאחסון והובלה. הגופים הללו צריכים להבטיח היצמדות לדרישות האלה במשך כל ההובלה, ובכל שלבי הביניים של האחסון.
- 11.3 מוצרים פרמצבטיים צריכים להיות מאוחסנים ומובלים בהתאם לנהלים הקובעים בין היתר כי:
- זהות המוצר אינה אובדת;
 - המוצר אינו מזהם ואינו מזוהם ע"י מוצרים אחרים;
 - ננקטים אמצעי זהירות מספיקים כנגד הישפכות, שבר, מעילה, וגניבה; ו-
 - תנאים מתאימים של טמפרטורה ולחות יחסית נשמרים, במקרה של מוצרים פרמצבטיים, למשל באמצעות שרשרת הקירור (cold chain) עבור מוצרים רגישי חום.
- 11.4 יש להשתמש במערכת מעקב אצוות (batch tracking system) על מנת לאפשר מעקב אחרי אצוות מסוימות במשך תהליך ההפצה.
- 11.5 תנאי האחסון הנדרשים למוצרים פרמצבטיים, צריכים להישמר בתוך גבולות מקובלים במהלך ההובלה. אסור שתהיה חריגה גדולה מתנאי האחסון הספציפיים של המוצר, או חריגה למשך זמן לא מקובל במשך זמן ההעברה. כל חריגה מתנאי האחסון אשר נחשבת כמקובלת, צריכה להיקבע לאחר התייעצות עם בעל הרישום (marketing authorization holder) ו\או היצרן.
- 11.6 כאשר תנאים מיוחדים (כמו טמפרטורה, לחות), השונים או מגבילים את התנאים הסביבתיים הנתונים, נדרשים במהלך ההובלה, הרי שיש לספקם, לנטרם ולתעדם.

- 11.7 במקום צריכים להיות נהלים כתובים לחקירה וטיפול בכל הפרה של דרישות האחסון כמו חריגות טמפרטורה.
- 11.8 מוצרים המכילים חומרים פעילים במיוחד, רדיואקטיביים, וכן חומרים ותרופות מסוכנים אחרים בעלי סיכון גבוה לשימוש לרעה, התלקחות או התפוצצות (כמו נוזלים ומוצקים דליקים, או גזים דחוסים) צריכים להיות מאוחסנים באזורים בטוחים, ייעודיים ומאובטחים, ולהיות מובלים באריזות וכלי רכב בטוחים, ייעודיים ומאובטחים. בנוסף, יש לציית להסכמים הבינלאומיים ולחקיקה הלאומית המתאימה.
- 11.9 מוצרים המכילים נרקוטיקה וחומרים ממכרים אחרים, צריכים להיות מאוחסנים באזורים בטוחים ומאובטחים, ולהיות מובלים באריזות וכלי רכב בטוחים ומאובטחים. בנוסף, יש לציית להסכמים הבינלאומיים ולחקיקה הלאומית המתאימה.
- 11.10 שפך (spillage) יש לנקות בהקדם האפשרי, על מנת למנוע זיהום, זיהום צולב, וסכנות אפשריות. צריכים להיות במקום נהלים כתובים לטיפול באירועים כאלה.
- 11.11 הפרדה פיזית, או אחרת, שוות ערך (למשל אלקטרונית), צריכה להיות עבור האחסון וההפצה במהלך ההעברה של מוצרים פרמצבטיים שנפסלו (rejected), שפג תוקפם, שהוחזרו, שהתקבלו במסגרת החזרת מוצר מן השוק, או החשודים כמזויפים. המוצרים צריכים להיות מזוהים כראוי, ארוזים היטב, נושאים תווית ברורה, ומלווים בתיעוד תומך מתאים.
- 11.12 מוצרים המכילים חומרים רעילים ו/או דליקים, צריכים להיות מאוחסנים ומובלים באריזות ייעודיות, נפרדות וסגורות כראוי, בהתאם לחקיקה הלאומית ולהסכמים הבינלאומיים.
- 11.13 פנים כלי הרכב והאריזות צריך להישאר נקי ויבש במהלך העברת המוצרים הפרמצבטיים.
- 11.14 חומרי האריזה ואריזות ההובלה צריכים להיות מתוכננים כראוי על מנת למנוע הינזקות המוצרים הפרמצבטיים במהלך ההובלה.
- 11.15 יש לספק אבטחה הולמת בכדי למנוע גניבה או מעילה במוצרים. יש לנקוט בצעדים על מנת למנוע גישת בלתי מורשים למוצרים הפרמצבטיים במהלך ההובלה.
- 11.16 נזק לאריזות וכל אירוע אחר או בעיה המתרחשת במהלך ההובלה, חייבת להיות מתועדת, נחקרת, ומדווחת למחלקה, לגוף או לרשות הרלוונטית.
- 11.17 מוצרים פרמצבטיים במעבר חייבים להיות מלווים בתיעוד מתאים.

- 12.1 הוראות כתובות ורשומות מידע, צריכות להיות זמינות, ובהן תיעוד כל הפעולות הקשורות להפצת המוצרים הפרמצבטיים, לרבות כל הקבלות והמסמכים (issues) המתאימים. שם הישות המתאימה צריך להופיע על כל המסמכים הרלוונטיים.
- 12.2 יש לחבר נהלים וליישם, עבור ההכנה, הבחינה, האישור, השימוש, ובקרת השינויים, של כל המסמכים הקשורים לתהליך ההפצה. במקום חייבים להיות נהלים לכתיבת מסמכים, בין אם מקור המסמכים פנימי ובין אם חיצוני.
- 12.3 מסמכים, ובפרט הוראות ונהלים הקשורים לכל פעילות העשויה להשפיע על איכות המוצרים הפרמצבטיים, צריכים להיות מתוכננים, כתובים, עוברים בחינה ומופצים בתשומת לב.
- 12.4 בכל מסמך צריכה להופיע כותרת, והסבר הנוגע לסוגו ומטרתו. תוכן המסמכים צריך להיות ברור ובלתי משתמע לשתי פנים. המסמכים צריכים להיות ערוכים בצורה מסודרת וקלים לבדיקה.
- 12.5 כל המסמכים צריכים להיות כתובים, מאושרים, חתומים (כפי שנדרש) ומתוארכים ע"י העובד (או העובדים) המוסמך המתאים, ולא יעברו כל שינוי ללא קבלת הרשאה מפורשת לכך.
- 12.6 האופי, התוכן והשמירה (retention) על התיעוד המתייחס להפצת המוצרים הפרמצבטיים, צריכים להתאים לדרישות החקיקה הלאומית. במקום בו דרישות אלו אינן קימות, יש לשמור על המסמכים לתקופה השווה לחיי המדף של המוצרים המתאימים בתוספת שנה אחת.
- 12.7 המפיץ חייב לחבר ולעדכן נהלים העוסקים בזיהוי, איסוף, אינדוקס, אחזור, אחסון, תחזוקה, השמדה וגישה לכל התיעוד המתאים.
- 12.8 כל הרשומות חייבות להיות בעלות יכולת לשליפה מהירה, מאוחסנות ושמורות באמצעים המגנים מפני שינויים בלתי מורשים, נזק, קלקול ו/או אובדן תיעוד.
- 12.9 מסמכים צריכים לעבור בחינה באופן קבוע, ולהימצא עדכניים. כאשר מסמך עובר שינוי, צריכה להיות מערכת המונעת שימוש שגוי בגרסא המוחלפת.
- 12.10 צריכים להיות מנגנונים המאפשרים מעבר מידע, כולל מידע בנוגע לאיכות או אסדרה (רגולציה), בין יצרן ללקוח, וכן מעבר מידע לרשות הרגולטורית הרלוונטית לפי הצורך.

12.11 רשומות המידע המתייחסות לאחסון המוצרים הפרמצבטיים, צריכות להישמר ולהיות זמינות בקלות לפי דרישה, בהתאם לקווים המנחים ב- "WHO guidelines on good storage practice" (1).

12.12 רשומות כתובות או אלקטרוניות ישמרו לצמיתות עבור כל מוצר מאוחסן, ובהן מצוינים תנאי אחסון מומלצים, כל אמצעי הזהירות שננקטו ו- retest dates. בכל עת יש למלא דרישות פרמקופיאליות ורגולציה לאומית עכשווית הנוגעת לתוויות ואריזות.

12.13 במקום צריכים להיות נהלים למיפוי טמפרטורה (temperature mapping), לשרותי אבטחה למניעת גניבה או מגע עם סחורות במתקני האחסון, להשמדה של מלאי אשר אינו ניתן למכירה, ולשמירת רשומות מידע.

12.14 במקרה של מוצרים פרמצבטיים רגישי טמפרטורה, רשומות של חקירות ופעולות, צריכות להישמר לפחות שנה אחת אחרי תאריך התפוגה של המוצר.

12.15 כאשר הרשומות נוצרות ומוחזקות במדיה אלקטרונית, יש ליצור גיבוי בכדי למנוע אובדן מידע בלתי צפוי.

13 אריזה מחדש ותיווי מחדש

13.1 אריזה מחדש (כולל תיווי מחדש) של מוצרים פרמצבטיים, יכולה להתבצע רק ע"י מפיצים המורשים לכך וואו בעלי רישיון לעשות זאת, ובהתאם לעקרונות ה- GMP. כאשר פעולות אלו מבוצעות, הן צריכות להתאים לקווים המנחים הלאומיים, האזוריים והבין לאומיים המתאימים, הנוגעים לאריזה מחדש ותיווי מחדש של מוצרים פרמצבטיים.

14 תלונות

14.1 במקום צריך להיות נוהל כתוב לטיפול בתלונות. צריכה להיעשות הבחנה בין תלונות הנוגעות למוצר או לאריזתו, ובין אלו המתייחסות להפצה. במקרה של תלונה על איכות המוצר או על אריזתו, יש להודיע בהקדם האפשרי ליצרן המקורי וואו בעל הרישום (marketing authorization holder).

14.2 כל התלונות ומידע אחר הנוגע לפגמים או זיופים אפשריים של מוצרים פרמצבטיים, צריך להיבחן בזהירות בהתאם לנהלים כתובים

המפרטים את הפעולה בה יש לנקוט, כולל הצורך לשקול החזרת מוצר מן השוק במקום שדרוש.

- 14.3 כל תלונה הנוגעת לפגם חומרי, צריכה להיות מתועדת ולהיבדק ביסודיות על מנת לזהות את מקור או סיבת התלונה (כגון נוהל האריזה מחדש או תהליך יצור מקורי).
- 14.4 אם מתגלה או קיים חשד לפגם הנוגע למוצר פרמצבטי, יש לשקול האם לבדוק גם אצוות אחרות של המוצר.
- 14.5 כאשר הדבר נחוץ, יש לבצע מעקב (follow-up) מתאים לאחר חקירה והערכה של התלונה.

15 החזרות מן השוק (recalls)

- 15.1 צריכה להיות מערכת הכוללת נוהל כתוב להחזרה מן השוק מהירה ויעילה, של מוצרים פרמצבטיים הידועים או חשודים כפגומים, על ידי איש (או אנשים) שנבחרו כאחראיים לבצוע החזרות מן השוק.
- 15.2 נהלים אלו צריכים להיבדק בקביעות ולהתעדכן לפי הצורך.
- 15.3 במקרה של החזרה מן השוק, יש ליידע את היצרן המקורי וואו בעל הרישום (marketing authorization holder). כאשר החזרה מן השוק נעשית ביוזמת גוף שאינו היצרן המקורי וואו בעל הרישום, יש להתייעץ, במידת האפשר, עם היצרן המקורי וואו בעל הרישום, טרם ביצוע החזרה מן השוק.
- 15.4 יעילות הסידורים עבור החזרה מן השוק, צריכה לעבור הערכה מחדש בפרקי זמן קבועים. כל המוצרים הפרמצבטיים שהוחזרו צריכים להיות מאוחסנים באזור מאובטח ונפרד עד שיוחלט מה יעשה בהם.
- 15.6 מוצרים פרמצבטיים שהוחזרו צריכים להיות בנפרד במהלך העברה, ולשאת תווית ברורה המציינת שהם מוצרים שהוחזרו. כאשר לא ניתן ליצור הפרדה במהלך העברה, סחורות כאלה חייבות להיארז היטב, לשאת תווית ברורה, ולהיות מלוות בתיעוד מתאים.
- 15.7 מוצר פרמצבטי שמוחזר מן השוק, צריך להישמר בתנאי האחסון המתאימים במהלך אחסונו והעברתו, עד שיוחלט מה יעלה בגורלו.
- 15.8 יש להודיע במהירות לכל הלקוחות והרשויות המוסמכות, בכל המדינות בהן יתכן והופץ המוצר הפרמצבטי המסוים, על כל כוונה להחזירו מן השוק, עקב היותו פגום או חשוד ככזה.

15.9 כל הרשומות צריכות להיות זמינות בקלות עבור האיש (או האנשים) שנבחרו כאחראיים לבצוע החזרות מן השוק. רשומות אלו צריכות להכיל מספיק מידע על מוצרים פרמצבטיים אשר סופקו ללקוחות (כולל מוצרים שייוצאו).

15.10 יש לתעד את התקדמות תהליך ההחזרה מן השוק, ויש להפיק דו"ח מסכם, הכולל השוואה בין כמויות המוצרים שהופצו לבין אלו שהוחזרו.

16 מוצרים שנפסלו (rejected) או הוחזרו

16.1 מוצרים פרמצבטיים שנפסלו ואלו שהוחזרו למפיץ, יזוהו כיאות ויטופלו בהתאם לנוהל הדורש לפחות את הפרדתם הפיסית של מוצרים פרמצבטיים כאלה במחסן הסגר (quarantine) באזור יעודי, או הפרדה אחרת שוות ערך (למשל אלקטרונית), על מנת להימנע מבלבול ולמנוע הפצה עד לקבלת החלטה בנוגע להשמדתם (disposition). תנאי האחסון המתאימים למוצר פרמצבטי שנדחה או הוחזר, צריכים להישמר במהלך אחסון והעברה עד לזמן בו מתקבלת החלטה בנוגע למוצר בשאלה.

16.2 הערכת מצב והחלטה בנוגע להשמדתם (disposition) של מוצרים כאלה חייבת להתקבל על ידי אדם מוסמך מתאים. בהערכה זו יש לקחת בחשבון את סוג המוצר המוחזר למפיץ, תנאי אחסון מיוחדים הנדרשים, מצבו של המוצר, ההיסטוריה שלו, והזמן שחלף מאז שהופץ. כאשר מתעורר ספק בנוגע לאיכות המוצר הפרמצבטי הרי שאין לשקול את התאמתו להפצה או לשימוש חוזר.

16.3 יש לספק אמצעים להובלה מתאימה ובטוחה של מוצרים שהוחזרו, בהתאם לאחסון הרלוונטי ודרישות אחרות.

16.4 יש לספק אמצעים להובלה מתאימה ובטוחה של מוצרים שנפסלו וחומרי פסולת טרם השמדתם.

16.5 כאשר משמידים מוצרים פרמצבטיים, יש לעשות זאת בהתאם לדרישות הבינלאומיות, הלאומיות והמקומיות בנוגע להשמדה של מוצרים כאלה, ותוך התחשבות מתאימה בשמירת הסביבה.

16.6 יש לשמור את כל רשומות התיעוד של מוצרים פרמצבטיים שהוחזרו, נפסלו וואו הושמדו.

17 מוצרים פרמצבטיים מזויפים

- 17.1 כל תרופה מזויפת, או החשודה ככזאת, אשר מתגלית בשרשרת האספקה הפרמצבטית, יש להפרידה ללא דיחוי ממוצרים פרמצבטיים אחרים ולתעד את המקרה.
- 17.2 יש להודיע ללא דיחוי לבעל הרישום (marketing authorization holder), לגופים הרגולטורים הלאומיים וואו הבינלאומיים המתאימים, כמו גם לרשויות מוסמכות אחרות רלוונטיות.
- 17.3 מוצרים אלו יסומנו בתווית ברורה בכדי למנוע המשך הפצה או מכירה.
- 17.4 לאחר אישור שהמוצר הוא מזויף, צריכה להתקבל החלטה מתועדת רשמית בנוגע להשמדתו.

18 יבוא

- 18.1 יש להתחשב בקווים המנחים של ארגון הבריאות העולמי בנוגע לנהלי יבוא של מוצרים פרמצבטיים (5). תשומת לב מיוחדת צריכה להינתן לאספקטים הבאים.
- 18.2 מספר נמלי הכניסה במדינה לטיפול במוצרים פרמצבטיים מיובאים, צריך להיות מוגבל באמצעות חקיקה מתאימה.
- 18.3 יש לבחור כנמל(י) כניסה ליבוא מוצרים פרמצבטיים למדינה, בנמל הממוקם כיאות ומצויד היטב לשם טיפול במוצרים פרמצבטיים מיובאים.
- 18.4 בנמל הכניסה, משלוחים של מוצרים פרמצבטיים צריכים להיות מאוחסנים תחת תנאים מתאימים, ולמשך הזמן הקצר ביותר האפשרי.
- 18.5 יבואנים צריכים לנקוט בכל צעד סביר על מנת להבטיח שמוצרים לא יטופלו בצורה כושלת או יחשפו לתנאי אחסון חריגים ברציפים או בנמלי התעופה.
- 18.6 היכן שנחוק, אנשים בעלי הכשרה רוקחית צריכים להיות מעורבים בפרוצדורות המכס, או שניתן בקלות ליצור איתם קשר.
- 18.7 הקווים המנחים ב- "WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce" (3), צריכים לשמש מקור מידע בנוגע להערכת איכות של מוצרים פרמצבטיים מיובאים.

19 פעולות חוזיות

- 19.1 כל פעילות המתייחסת להפצת מוצר פרמצבטי, ואשר מואצלת לאדם או גוף אחר, צריכה להתבצע בהתאם לתנאים של חוזה בכתב, אשר הוסכם בין נותן ומקבל החוזה.
- 19.2 החוזה צריך להגדיר את האחריות של כל צד להסכם לרבות שמירה על עקרונות ה-GDP.
- 19.3 כל מקבלי החוזה צריכים למלא את הדרישות בקווים מנחים אלו.
- 19.4 קבלנות משנה יכולה להיות מותרת בתנאים מסוימים בכפוף לאישור בכתב של נותן החוזה.
- 19.5 כל מקבל חוזה צריך לעבור ביקורת (auditing) באופן תקופתי.

20 ביקורת עצמית

- 20.1 מערכת אבטחת האיכות צריכה לכלול ביקורות עצמיות. הן יבוצעו במטרה לפקח על היישום וההיענות לעקרונות ה-GDP, ובמידת הצורך להפעיל אמצעים מתקנים ומונעים.
- 20.2 ביקורת עצמית תנוהל באופן בלתי תלוי ומפורט, על ידי אדם ראוי ומתאים.
- 20.3 יש לתעד את כל תוצאות הביקורות העצמיות. הדו"חות יכילו את כל ההערות שנרשמו במהלך הביקורת, ובמקום שמתאים, הצעות לאמצעי תיקון. צריכה להיות תכנית מעקב אפקטיבית. ההנהלה צריכה לדון בדו"ח הביקורת ובתיעוד של כל פעולות התיקון שנעשו.

1. WHO guide to good storage practices for pharmaceuticals. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 9.
2. WHO good manufacturing practices: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4.
3. Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 10.
4. WHO pharmaceutical starting materials certification scheme (SMACS). In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report. Geneva, World Health Organization, 2004 (Technical Report Series, No. 917), Annex 3.
5. Guidelines on import procedures for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 12.
6. Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 917), Annex 2.

- A Model Quality Assurance System for Prequalification, Procurement, Storage and Distribution of Pharmaceutical Products. Geneva, World Health Organization, 2003 (unpublished draft).
- Australian code of good wholesaling practice for therapeutic goods for human use. Woden, Australia, Therapeutic Goods Administration, 1991.
- Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing or holding of drugs and current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Code of Federal Regulations Parts 210 and 211. Rockville, MD, US Food and Drug Administration, 1978 and subsequent updates.
- Guidance document: good manufacturing practice for medicine in South Africa. South Africa, Medicines Control Council, 2003.
- Guide to good manufacturing practices for medicinal products. Geneva, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2004.
- Guidelines on good distribution practice of medicinal products for human use (94/C 63/03). European Directive 2001/83/EC. Official Journal, 28/11/2001, L 311:67–128.
- Managing drug supply. The selection, procurement, distribution, and use of pharmaceuticals. 2nd ed. Connecticut, USA, Management Sciences for Health in collaboration with World Health Organization, Kumarian Press, Inc., 1997.
- Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products – a manual for a drug regulatory authority. Geneva, World Health Organization, 1999 (Regulatory Support Series, No. 5, WHO/DMP/RGS/98.5).
- Principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use. European Commission Directive 2003/94/EC. Official Journal, 14/10/2003, L 262:22–26.

Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Vol. 1. Geneva, World Health Organization, 1997.

Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, Vol. 2 (updated version). Geneva, World Health Organization, 2004.

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902).