



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 1 מתוך 28

אגף הרוקחות

בתוקף מתאריך

01/09/2023

נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים

נוהל מספר PUB-003/09





המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 2 מתוך 28

תוכן העניינים

3.....	הבסיס החוקי.....
3.....	1. היקף.....
3.....	2. הקדמה.....
4.....	3. הגדרות.....
5.....	4. תוכן הנוהל.....
5.....	4.1 כללי.....
6.....	4.2 הודעה על פגם בתכשיר.....
8.....	4.3 קבלת החלטה על ידי צוות פגם (פגם לתיעוד קבלת החלטות על פגם בתכשיר).....
9.....	4.8 תיעוד ההחלטה.....
10.....	4.9 הודעה על החזרה מן השוק.....
10.....	4.10 הודעה לצינורות השיווק.....
11.....	4.11 ביצוע ההחזרה.....
12.....	4.12 חקירה.....
13.....	4.13 סיום טיפול בהחזרה מהשוק.....
13.....	4.14 ביצוע הדמיה להחזרה מהשוק (Mock Recall).....
15.....	4.15 דיווח על פגם בחומר גלם וחומרי ביניים.....
15.....	4.16 המשך מעקב על ידי יחידת ה-GMP.....
15.....	5. אחריות ליישום.....
15.....	6. נספחים.....
16.....	7. מסמכים ישימים.....
16.....	8. תחולה.....
16.....	9. תפוצה.....
16.....	10. היסטוריית שינויים.....
17.....	טופס 1: דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים וקבלת החלטות על פגם.....
26.....	נספח 1: נוסח הודעה כללי להחזרה מצינורות השיווק, למילוי ע"י המדווח.....
27.....	נספח 2: נוסח הודעה פומבית אזהרה לציבור להחזרה מהשוק של תכשיר.....
28.....	נספח 3: טופס לתיעוד סקירת סיכונים ונתונים מקושרים.....



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 3 מתוך 28

הבסיס החוקי

הבסיס החוקי לפרסום הנחיות אלו: תקנות הרוקחים תנאי ייצור נאותים לתכשירים, תשס"ט, 2008, סעיף 5ב.
המסמך מהווה הנחיות לטיפול במקרה של חשש לפגם במוצר או בחומר פעיל ומבוסס על מדריך ה-Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information במהדורתו האחרונה.
ה-Compilation מהווה חלק מהנחיות ה-Eudralex Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines להן מחויבת מדינת ישראל מכוח תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים) בנושא טיפול בפגמי איכות.
סטטוס המסמך: מהדורה 9, מחליף מהדורה קודמת: נוהל הודעה על פגם PUB-003/08
סיבה לשינוי: עדכון ההנחיות האירופאיות בנוגע לטיפול בפגמים-Compilation גרסה 18 :
EMA/224865/2022 Rev 18 Corr
כניסה לתוקף: 31 ביולי 2023

1. היקף

- 1.1. הנוהל מתייחס להודעה ע"י בעל חובת דיווח על פגם.
- 1.2. לקבלה, טיפול וסיווג של הודעות על פגם וחשד לפגם באיכות על ידי יחידת ה-GMP במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, של:
 - 1.2.1. תכשירים רפואיים המיועדים לשימוש בבני אדם או בבעלי חיים, כולל תכשירים בניסויים קליניים בייבוא וייצור מקומי.
 - 1.2.2. חומרי גלם פעילים (להלן חומר גלם) וחומרי ביניים (בכל מקום בנוהל בו מוזכר חומר גלם, ההתייחסות היא לחומרי גלם פעילים וחומרי ביניים) המשמשים לייצור של תכשיר רפואי ומיוצרים בישראל, לשימוש מקומי ו/או לייצוא, וכן לחומרי גלם/חומרי ביניים מיובאים.
- 1.3. לקבלת החלטות בדבר דרך הטיפול בהודעה כגון החזרה מן השוק, תיוק, מעקב, הודעה מהירה לרשות אחרת וכדומה.
- 1.4. לביצוע החזרה מהשוק
- 1.5. לביצוע חקירה לגורם השורש שהוביל לפגם, כולל ביצוע פעולות מתקנות ומונעות ובדיקת יעילותן
- 1.6. לדיווח על סיום ההחזרה והמאזן של הפריטים המוחזרים מהשוק.
הערה: הנוהל איננו מתייחס לדיווחים על אירועי פריצה וגניבת תרופות.
במקרים אלו יש לפעול על פי נוהל 130.

2. הקדמה

- 2.1. על פי תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים), התשס"ח – 2008 ועל פי ההנחיות בנוהל זה, חייב בעל אישור יצרן/יבואן תכשירים, יצרן/יבואן של חומר גלם, בעל רישום, לדווח למנהל על פגם בתכשיר רפואי או חומר גלם העלולים לגרום להחזרה מהשוק או עצירה באספקה. הנ"ל כולל ייצור שגוי, חריגה ממפרטי תיק הרישום (כאשר יש), זיהוי תכשירים מזויפים או בעיות איכות חמורות אחרות במוצר. ההנחיה תקפה גם עבור מוצרים המיוצרים בארץ ומשוקים בחו"ל.



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 4 מתוך 28

2.2. חובת הדיווח חלה גם על

- 2.2.1. יצרני/יבואני חומרי ביניים- ראה נוהל 167-תנאי הפצה נאותים לחומרי גלם פעילים המיועדים לשמש לתכשירים הומאניים ווטרנריים
- 2.2.2. מוסד רפואי המייבא תכשיר באישור ע"פ תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986 (להלן תקנה 29).
- 2.3. כל אחד מהגופים הרשומים לעיל מכונים בנוהל זה "בעל חובת דיווח".
- 2.4. הודעות/תלונות מהציבור על פגמים באיכות יכולות להגיע ליחידת ה-GMP גם דרך "קול הבריאות" (תיבת דוא"ל המתקשרת לציבור הרחב דרך אתר משרד הבריאות), דרך צוות רפואי, דרך מעבדות המכון לביקורת ותקנים כתוצאה מבדיקת תכשירים וחומרי גלם הנמצאים בשוק (בתהליך חידוש/post marketing/דוגמאות שהובאו כחלק מביקורות GMP) או דרך דיווח מרשות רגולטורית אחרת (Rapid Alert).

3. הגדרות

- 3.1. "אישור יצרן/יבואן" - כמשמעותו בתקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים) - התשס"ט - 2008 (להלן תקנות תנאי ייצור נאותים).
- 3.2. "אצווה" - כמשמעותה בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986 (להלן : תקנות תכשירים).
- 3.3. "בעל רישום" - כמשמעותו בתקנות תכשירים.
- 3.4. "הודעה מהירה (Rapid Alert)" - הודעה מהירה מרשות מפקחת אחת לרשויות מפקחות אחרות על תהליך החזרה מן השוק.
- 3.5. "החזרה מן השוק (Recall)" - פעולה של החזרת תכשיר מהשוק המתבצעת בתגובה למידע, בטיחותי ו/או איכותי, למניעת השלכה על בריאות הציבור. ההחזרה הינה פעולה המתבצעת לאחר שחומר גלם/תכשיר עזבו את בקרת היצרן, כלומר לאחר שחרור ו/או הפצה. החזרות מן השוק של תכשירים רפואיים מסווגות על פי הדירקטיבה האירופאית לשלוש רמות לפי הסיכון היחסי (על פי ה-Compilation):
- 3.5.1. **רמה I** - פגם העלול לסכן חיים או להוות סיכון חמור לבריאות. לדוגמא: תכשיר שגוי (תווית ותכולה הינם תכשירים שונים), תכשיר נכון אך חוזק שגוי עם השלכות רפואיות חמורות, זיהום מיקרוביאלי של תכשיר סטרילי להזרקה או תכשיר המיועד למתן עיני, זיהום כימי עם השלכות רפואיות חמורות, ערבוב של מספר תכשירים כאשר מעורבת יותר מאריזה אחת של תכשיר, מרכיב פעיל שגוי בתכשיר רב מרכיבים עם השלכות רפואיות חמורות, ערבוב צולב בין חומרי גלם עם השלכות רפואיות חמורות.
- 3.5.2. **רמה II** - פגם העלול לגרום לחולי או לטיפול לא מתאים, אך איננו פגם מרמה I. לדוגמא: העדר תווית, מלל או מספרים שגויים או חסרים, מידע חסר או שגוי על גבי עלונים או חומרי אריזה מודפסים אחרים המצורפים לתכשיר, חשד לזיהום מיקרוביאלי של תכשיר סטרילי להזרקה או תכשיר המיועד למתן תוך עיני, זיהום מיקרוביאלי של תכשירים שאינם להזרקה או למתן עיני, עם השלכות רפואיות, זיהום כימי פיזיקאלי (אי ניקיונות משמעותיים, זיהום צולב, חלקיקים), ערבוב תכשירים באריזות, העדר התאמה למפרט



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 5 מתוך 28

- (לדוגמא Assay, יציבות, משקל מילוי), סגירה לא בטוחה עם השלכות רפואיות חמורות (ציטוטקסיקה, הגנה מפני ילדים, תכשיר פוטנטי).
- 3.5.3 **רמה III** - פגם שאיננו מהווה סכנה משמעותית לבריאות ואינו מרמה I או II. לדוגמא: אריזה שגויה, מספר אצווה או תאריך תפוגה שגוי או נעדר, סוגר שגוי, זיהום מיקרוביאלי, לכלוך, חלקיקים.
- 3.6 **"חומר ביניים"** - חומר המיוצר בשלבי עיבוד חומר גלם פעיל והעובר שינויים מולקולריים או טיהור לפני הפיכתו לחומר גלם פעיל.
- 3.7 **"חומר גלם פעיל - API"** - כל חומר או תערובת חומרים המיועדים לשימוש בייצור תכשיר רפואי וכאשר משמש בייצור התכשיר, הופך להיות החומר הפעיל בתכשיר.
- 3.8 **"טופס הודעה על פגם"** - טופס מובנה, באמצעותו חברה מדווחת ליחידת ה-GMP על פגם באיכות המשליך על אצווה אחת או יותר של תכשיר מסוים או API לשימוש בבני אדם או שימוש וטרינרי.
- 3.9 **"סיווג על בסיס סיכון"** - סיווג פגם על בסיס הסיכון לבריאות הציבור או בע"ח.
- 3.10 **"רוקח אחראי"** - כמשמעותו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש] - 1981 (להלן: הפקודה) או כמשמעותו בתקנות תנאי ייצור נאותים.
- 3.11 **"רוקח ממונה"** - כמשמעותו בתקנות תכשירים.
- 3.12 **"תכשיר"** - כמשמעותו בתקנות תכשירים.
- 3.13 **"תכשיר החשוד בפגם"** - תכשיר/חומר גלם עבורו התקבל דיווח המציע שהוא איננו באיכות הנכונה, כפי שמוגדר ברישיון השייוק שלו.
- 3.14 **צוות טיפול בפגם** - נציגים מהיחידות הרלוונטיות באגף הרוקחות לקבלת החלטות בנושא סיווג פגמים ופעולות לביצוע בשוק, במידת הצורך.

4. תוכן הנוהל

4.1. כללי

- 4.1.1 הודעה על פגם תבוא בעקבות גילוי מידע חדש הנוגע לאיכות התכשיר, היכול להוביל להחזרה מן השוק או הגבלת אספקה. מקרים כגון: פגם בייצור, תוצאות מחוץ למפרט ביציבות, הרעה במופע התכשיר, זיוף, שלילת אישור GMP/GDP (ממפעל, מעבדת שירות, בית מסחר וכדומה), כישלון ב-Aseptic Process Simulation (APS/MF) או כל בעיית איכות חמורה אחרת.
- 4.1.2 ההודעה יכולה להגיע בעקבות תלונה המגיעה מצוות רפואי, תלונה מהציבור, תוצאות שהתקבלו ממעבדות המכון לביקורת ותקנים או מרשות רגולטורית אחרת (Rapid Alert).
- 4.1.3 דיווח יתבצע גם כאשר מתקבל מקבץ של תלונות או חריגות באותו עניין.
- 4.1.4 דוגמאות לפגמי איכות, הנדרשים בדיווח, מתוארים בהגדרות תחת רמות סיכון כמוגדר להלן בפרק הגדרות.
- 4.1.5 דיווח על פגם יעשה על פי ההנחיות המפורטות בנוהל, טרם ביצוע החזרת התכשיר/חומר הגלם מהשוק (תקנות הרוקחים, תכשירים, 26 יא'). במקרים



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 6 מתוך 28

בהם יש חשש מידי לבריאות הציבור, ניתן לפעול לביצוע פעולה (הודעה על עצירת שימוש והכנסת מלאי סחיר להסגר) במקביל לשליחת ההודעה.

4.1.6 חובת דיווח על פגם בעקבות תופעת לוואי החשודה כקשורה לפגם באיכות התכשיר. לפי נוהל זה אינה מחליפה את החובה לדווח על תופעות לוואי ע"פ נוהל דיווח תופעות לוואי – נוהל 6.

4.1.7 באחריות החברה לבצע את הפעולות המומלצות על ידי צוות טיפול בפגם, לרבות פעולות בשוק במידת הצורך.

4.1.8 במקרה שהוסכם על ביצוע החזרה, באחריות החברה לבצע את ההחזרה ולהודיע לרשויות הנוגעות בדבר, לאנשי מקצוע בשרשרת ההפצה וללקוחות הרלוונטיים.

4.2 הודעה על פגם בתכשיר

4.2.1 נודע לבעל אישור יצרן/יבואן/בעל רישום של חומר גלם פעיל או תכשיר רפואי, יבואן על פי תקנה 29 (להלן בעל חובת הדיווח) על פגם בתכשיר/חומר פעיל משווק, יודיע מידית למשרד הבריאות על פי המפורט בהמשך.

4.2.2 באחריות בעל חובת הדיווח, להבטיח מנגנון לקבלת הודעות על פגמים גם מחוץ לשעות העבודה.

4.2.3 לבעל חובת דיווח, יהיה נציג ליצירת קשר במקרים של הודעות על פגם בשעות פעילות החברה וכן מחוץ לשעות פעילות החברה. שמות נציגים אלו ופרטי ההתקשרות עמם ידווחו למשרד הבריאות והמשרד יעודכן על שינויים באנשי הקשר בהתאם לצורך. רשימת הנציגים תתוחזק על ידי המפקחים ביחידת ה-GMP ותעודכן מעת לעת על פי דיווחי החברות ולפחות אחת לשנה (GMP-056).

4.2.4 על בעל חובת דיווח לתעד ולבצע חקירה של כל חריגה וכל תלונה ו/או מידע שמתקבל בנוגע לתכשירים/חומרים פעילים שבאחריותו ובמקרה שלמידע השלכה על איכות התכשיר לדווח למשרד, למלא הערכת סיכונים להשלכה על בריאות הציבור וכן לקבוע פעולות מתקנות ומונעות. החקירה המלאה בצירוף ציון גורם השורש תשלח ליחידת ה-GMP, עם השלמתה. ובהמשך בצירוף האפקטיביות של ה-CAPAs שיושמו.

4.2.5 על בעל חובת הדיווח, להעביר דיווח למשרד לפי לוח הזמנים המצוין בנוהל, על כל פגם העלול להתבטא בהחזרה, תוך פירוט מדינות היעד של המוצר הפגום.

4.2.6 ההודעה תישלח באמצעות טופס דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים בהתאם לנמענים ברשימת פרטי הקשר בסוף הטופס. בהודעות ברמה 1 ו-2, יש להודיע גם טלפונית עם משלוח ההודעה. רשימת טלפונים של גורמים אחראים ביחידת ה-GMP לקבלת הודעות על פגמים מופיעה בטופס ההודעה וגם באתר משרד הבריאות (אגף הרוקחות/המכון לביקורת ותקנים/יחידת ה-GMP).

4.2.7 טופס ההודעה הראשי וכן כל ההתכתבויות הקשורות אליו ישלחו במייל, כשבשורת הנושא יש לציין את סוג התכשיר - הומאני/וטרנרי, שם התכשיר ושם החברה המדווחת.



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 7 מתוך 28

- 4.2.8. טופס דיווח על פגם בתכשיר ימולא לרוב ע"י הרוקח האחראי (QP) של בעל אישור יצרן/יבואן או רוקח אחראי/מנהל הבטחת איכות של בעל חובת הדיווח.
- 4.2.9. מסגרת הזמן להודעת בעל חובת הדיווח למפקחים ביחידת ה-GMP על הפגם ממועד גילוי:
- 4.2.9.1. כאשר מדובר בפגם חמור ברמה 1, ההודעה תהיה מיידית, ברגע הגילוי בכל שעה משעות היממה, או בכל יום גם אם מחוץ לימי פעילות המשרד (חגים/שבבות). ההודעה תתבצע טלפונית, לגורם במחלקת GMP במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה. הדיווח למפקח יתבצע במקביל למשלוח ההודעה לקבוצת פגם, כולל הערכה ראשונית של הסיכון להשלכה על בריאות הציבור ונוסח הודעה מוצע להחזרה (על פי הפורמט המצורף בנוהל). יש להכניס את התכשירים החשודים במלאי שבפיקוח המדווח, להסגר מידי (ברמת בית מסחר) עד לקבלת החלטת משרד הבריאות.
- 4.2.9.2. פגם ברמה 2 - יש לדווח ליחידת ה-GMP באמצעות טופס מקוון וכן לדווח טלפונית מיידית ועד 24 שעות, ממועד גילוי הפגם. תוצאות מחוץ למפרט שהתגלו עבור תכשיר במהלך בדיקות יציבות חייבות בדיווח עד 72 שעות ממועד הגילוי וזאת לצורך בירור האם מדובר בטעות מעבדה או OOS אמיתי. יש להכניס את התכשירים החשודים במלאי שבפיקוח המדווח, להסגר מידי (ברמת בית מסחר) עד לקבלת החלטת משרד הבריאות.
- 4.2.9.3. פגם ברמה 3 - יש לדווח ליחידה באמצעות טופס מקוון, עד 72 שעות ממועד גילוי הפגם.
- 4.2.10. יש למלא במלואו את החלק הראשון של טופס הדיווח, לצרף את המידע המרבי הקיים במועד הדיווח מדו"ח החקירה ההתחלתי וכן חוות דעת מקצועית להערכת ההשלכה על בריאות הציבור (נספח A).
- 4.2.11. המידע שיש להתייחס אליו בהערכת הסיכונים בנספח A, נחוץ על מנת לאפשר למשרד לקבל את ההחלטה המושכלת ביותר בנוגע לאופן הטיפול בהודעה.
- 4.2.12. כאשר מדובר בתכשיר המשווק גם במדינות מחוץ לישראל, על בעל הרישום להודיע למשרד הבריאות וכן לפרט את ההגבלות שהוטלו בכל מדינה בה משווק התכשיר, כולל מידע לגבי מכתבי אזהרה שהוצאו על ידי רשויות אחרות.
- 4.2.13. כאשר מדובר בחומר גלם פעיל או תכשיר המיוצרים בישראל אך אינם רשומים בישראל, ומתבצעת החזרה מהשוק במדינת היעד, על היצרן לדווח ליחידת ה-GMP במייל לקבוצת פגם על אירוע זה ולצרף מידע רלוונטי (חקירה ופעולות מתקנות).
- 4.2.14. יש לשלוח את הטופס על כל נספחיו בדואר אלקטרוני לכתובת pgam@moh.health.gov.il.



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 8 מתוך 28

4.3 קבלת החלטה על ידי צוות פגם (טופס לתיעוד קבלת החלטות על פגם בתכשיר)

- 4.3.1 הצוות מחויב להבטיח כי מוצר יימשך מהשוק באם ישנו חשש לבריאות הציבור, למשל-הרכבו איננו כפי שמוצהר, והבקורות על המוצר המוגמר או במהלך ייצורו אינן מספקות או דרישות אחרות להן התחייב היצרן לא מולאו.
- 4.3.2 עם קבלת הדיווח על פגם, המידע יעבור הערכה בצוות לסיווג סיכון הפגם לאחת מארבע רמות הסיכון הבאות:
 - סיכון גבוה (רמה 1)
 - סיכון בינוני (רמה 2)
 - סיכון נמוך (רמה 3)
 - לא מוצדק (אין סיכון)
- 4.3.3 צוות הפגם ביחידת ה-GMP יחתום על סיווג מבוסס סיכון עבור כל דו"ח על פגם באיכות בסיכון גבוה ובינוני, ראה טופס חלק שני.
- 4.3.4 פרק הזמן המקסימלי לביצוע ההחזרה, והיקף ההחזרה ייקבע על פי מידת הסיכון לציבור וייקח בחשבון גם אפשרות של העדר מלאים והשלכות קליניות לפי מידת הסיכון, ההחלטות שיכולות להתקבל הן:
 - 4.3.5.1 תיוק ללא מעקב (אין צורך בפעולות נוספות).
 - 4.3.5.2 במידה ולא בוצע על ידי החברה, הכנסת המוצר לקרנטינה (ברמת בתי מסחר), כאמצעי זהירות ומדד ביניים, היעיל כאשר אין מידע מספק על מנת לבצע הערכה מבוססת סיכונים ולקבל החלטה. פעולה זו מונעת המשך הפצה של יחידות פגומות, עד לזמינות של מידע מספק לקבלת החלטה סופית בנוגע לפעולה בשוק.
 - 4.3.5.3 החזרת אצווה או מוצר מהשוק
 - 4.3.5.4 עצירת/הפסקת ניסוי קליני
 - 4.3.5.5 עצירת אישור ושחרור של אצוות חדשות החשודות כפגומות
 - 4.3.5.6 עצירת אספקה של יחידות נוספות של אצוות מושפעות
 - 4.3.5.7 מיון אריזות (בבית המסחר) להסרת הפריטים הפגומים
 - 4.3.5.8 ביצוע אריזה מחדש /תווי מחדש לסילוק הפגם
 - 4.3.5.9 הוצאת הודעה על זהירות בשימוש
 - 4.3.5.10 הצהרה לכלל הציבור
 - 4.3.5.11 ניטור תוצאות יציבות on-going
 - 4.3.5.12 הערכה של אצוות אחרות של אותו מוצר או מוצרים אחרים העלולים להיות מושפעים על ידי אותו פגם איכות
- 4.4 הערכת השלכות הפגם ודרכי הפעולה תיעשה על ידי צוות פגם ותתבסס על השיקולים הבאים:
 - 4.4.1 הסיכון למטופל: לדוגמה סיכון לחולים מאוכלוסיות מיוחדות, סיכון של אי קבלת התרופה הנכונה, סיכון של מינון לא נכון, אינדקס טיפולי צר, סיכון



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 9 מתוך 28

- לטווח ארוך וכן סיכון לטווח קצר, במקרה של פגם בחיסון, ביצוע הערכה לזיהום צולב עם נגיף.
- 4.4.2. השלכות מצב של העדר תכשיר בשוק, זמינות חלופות טיפוליות, השפעה קלינית של הפסקת הטיפול בתכשיר.
- 4.4.3. היקף התפוצה, מלאי שנותר אצל היצרן/יבואן, בית מסחר, הסתברות שאצוות אחרות/תכשירים אחרים מושפעים באותו אופן.
- 4.5. לאחר הערכת הפגם והשלכותיו, תתקבל החלטה שתסוכם על ידי המפקח הארצי לתנאי ייצור נאותים או נציג מטעמו בחלק השני בטופס ההודעה. במידת הצורך, יופעל נהל משברים (נוהל 84).
- 4.6. בתכשיר המשווק גם בחו"ל, במקרה והוחלט על החזרה מהשוק (מרמת סיכון I או II) משרד הבריאות יוציא הודעת Rapid Alert לרשויות הרלוונטיות. כאמור ברמה 1 ההודעה תשלח לכל הרשויות וברמה 2 לרשויות הרלוונטיות.
- 4.7. בתכשיר המשווק רק בחו"ל ומיוצר בישראל, המידע יתויק ויתבצע ניהול סיכונים האם בעקבות אירוע זה על יחידת הפיקוח להגיע לביקורת נקודתית.
- 4.8. **תיעוד ההחלטה**
- 4.8.1. עבור פגמים ברמה 1 ו-2, ההחלטה שהתקבלה על ידי צוות פגם, תתועד פורמלית, בהתבסס על ניהול הסיכונים של הפגם, לאחר עיבוד המידע, ללא המתנה למידע מלא, עקב פוטנציאל סיכון לציבור. עבור פגמים ברמה 3 ניתן לתעד את ההחלטה במייל לחברה. החברה תידרש לבצע חקירה למציאת גורמי השורש, לוודא הטמעת ה-CAPAs שנקבעו ולדווח ליחידת הפיקוח על החקירה ואפקטיביות הפעולות.
- 4.8.2. הניסוח המדויק של כל הודעה (כגון הודעה על החזרה או מכתב לצוות הרפואי DHCP) ייבדק, ובמידת האפשר יוסכם עם החברה. יש חשיבות מרבית לנכונות מספרי האצווה, תאריכי תפוגה, שמות התכשירים במדינות השונות, צורת מתן, חוזק ומספר הרישום של התכשיר (מספר אישור השיווק), תצורה תמונה של התכשיר, כאשר רלוונטי ותצוין האינדקס הצהר הרפואית ובמידה והחברה מבקשת להוסיף מידע נוסף, תתבצע הערכה על ידי המשרד למידע זה, טרם הוספתו ותתקבל החלטה האם לאשרו. הפעולות המוצעות יאושרו על ידי על ידי צוות פגם
- 4.8.3. יחידת ה-GMP, רשאת לבקש דוגמאות של המוצר המעורב בפגם. הדוגמאות ייבדקו במעבדת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, ובמקרים מסוימים יועברו ליצרן לאנליזה תחת פיקוח של נציג מהמכון לביקורת ותקנים (כאשר במכון לא קיים ציוד מתאים וכדומה).
- 4.8.4. באם יוחלט כי נדרשת ביקורת GMP באתר הייצור תתבצע ביקורת באתר. במסגרת הביקורת המפקחים רשאים לקחת לבדיקה דוגמאות מהאצווה הרלוונטית, אצוות וחומרי מוצא הקשורים לפגם. יחידת ה-GMP רשאית לפנות לרשות המפקחת על אתר ייצור כאשר הינו מחוץ לישראל על מנת שתפעל עבורה, כאשר קיים הסכם הכרה הדדית מולה.
- 4.8.5. כאשר מדובר בפגם בסיכון גבוה, המשרד יודיע לרשויות אחרות, במסגרת מערכת ה-Rapid Alert System, לגבי ההחזרה ויפרסם את ההחזרה באתר



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 10 מתוך 28

המשרד. עבור פגמים בסיכון בינוני הדיווח יתבצע לרשויות בהן המוצר רשום וכן יתבצע פרסום באתר המשרד. המשרד מחויב ליצור תיקיה לשמירת כל המידע והתכתובות השייכים לפגם ספציפי.

4.9. הודעה על החזרה מן השוק

- 4.9.1. במקרים בהם הוחלט על החזרה מהשוק, תנוסח הודעה כפי שהוסכם על ידי החברה והרשות, לגורמים הרלוונטיים על פי העניין:
- 4.9.2. למדווח, לרוקח מחוזי רלוונטי, מנהל המכון, מנהל אגף, מנהל יחידת ניהול סיכונים (Vigilance) וצוות פגם וגורמים נוספים על פי שיקול דעת.
- 4.9.3. נוסח ההודעה כפי שסוכמה תועבר לדוברות לפרסום באתר המשרד, כאשר הפגם ברמה 2, ולפרסום באתר ולעיתונאים כאשר הפגם מרמה 1. פגמים ברמה 3 לא יועברו לדוברות.

4.10. הודעה לצינורות השיווק

- 4.10.1. באם המשרד החליט שיש לבצע החזרה מן השוק בישראל, באחריות החברה בעלת חובת הדיווח:

4.10.1.1. להודיע במידית, בפרק הזמן שנקבע על פי רמת הסיכון (טבלה מספר 1), לנציגים הרלוונטיים בשרשרת ההפצה וללקוחותיה, לצוות הרפואי, וכאשר נדרש, גם למדיה ולציבור לגבי הצורך בהחזרה והסיבה לה, באמצעות העברת ההודעה שנוסחה אושר על ידי המשרד. לדרוש מהנציגים להפריד את המוצר החשוד ולהכניסו להסגר עד לאיסופו/החזרתו.

4.10.1.2. לבצע את ההחזרה ואת הפעולות שהומלצו על ידי המשרד במהירות האפשרית.

- 4.10.2. המדווח יפעל על פי המתואר לפי רמת הפגם שנקבעה:

4.10.2.1. הודעת החזרה מצינורות השיווק - המדווח יעביר לתיבת דוא"ל "קבוצת פגם" הצעת נוסח להודעה בדבר החזרת התכשיר מהשוק בהתאם לנספח 1. ההודעה תאושר על ידי מנהל אגף הרוקחות או מי מטעמו ותשלח על ידי המדווח, לאחד או יותר מהגורמים הבאים לפי הנדרש: לרוקחים המחוזיים (תמיד), לבתי מסחר לתרופות, בתי מרקחת פרטיים ומוסדיים ובתכשירים ללא מרשם למכירה מחוץ לבתי מרקחת, גם לנקודות המכירה בעסקים האחרים. במידת הצורך תשלח ההודעה גם לצוותים הרפואיים הרלוונטיים בבתי חולים ומרפאות בקהילה.

4.10.2.2. הודעה פומבית - המדווח יעביר לתיבת דוא"ל "קבוצת פגם" הצעת נוסח ההודעה לציבור בהתאם לנספח 2. בטרם פרסום ההודעה לציבור היא תועבר לאישור האגף ובמידת הצורך לצוות ניהול משברים (נוהל 84) ותימסר לאחר אישור לבעל הרישום, לבית המסחר, לרוקחים המחוזיים, ליחידת ה GMP במכון ולגורמים נוספים על פי הנדרש. בעל הרישום יפרסם את נוסח ההודעה כאמור, בתקשורת הכתובה ו/או המדוברת בהתאם לדחיפות



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 11 מתוך 28

שתקבע. משרד הבריאות יפרסם פומבית את ההודעה באמצעות דוברו.

4.10.3. ההודעה תהיה בהתאם לרמה שנקבעה. ראה נספחים 1 (רמת בתי מרקחת, רמה 2) ונספח-2 (רמת מטופל, רמה 1) ותכלול את כל הפרטים הנדרשים תחת סעיף 2 טופס דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים, כולל הסיבה להחזרת התכשיר מן השוק, מתכונת ההחזרה מן השוק. במידת הצורך יש לציין את הסימפטומים הקליניים, חלופות טיפוליות ולייעץ למשתמש להיוועץ ברופא המטפל.

4.11. ביצוע ההחזרה

4.11.1. במקרים בהם מתעורר הצורך בהחזרת הכנה רוקחית מלקוחות שזהותם ידועה, יפעל הרוקח האחראי של בית המרקחת לאיתור המטופלים להם נופקה ההכנה הרוקחית לשם החזרתה ויתאם את הנושא מול הרוקח המחוזי הרלוונטי.

4.11.2. החזרה מן השוק תתבצע ע"פ נוהל של בעל הדיווח (בית המסחר לתרופות או מחסן מוסדי), התואם לנוהל זה. הנוהל יתייחס בין היתר לנושאים הבאים:

- 4.11.2.1. טיפול במלאי – הכנסה להסגר וסימון
- 4.11.2.2. איתור צינורות ההפצה והכמויות שהועברו לכל אחד מהם.
- 4.11.2.3. איתור אנשי הקשר בצינורות ההפצה
- 4.11.2.4. נוסח ההודעה לצינורות ההפצה ולוחות זמנים לשליחתה.
- 4.11.2.5. אופן איסוף התכשיר מצינורות ההפצה וספירת הכמויות
- 4.11.2.6. אופן תיעוד הכמויות המוחזרות בהשוואה לכמות ששווקה
- 4.11.2.7. לוח זמנים לביצוע ודיווח על סיום ההחזרה והמאזן לרוקח המחוזי וליחידת ה-GMP.

4.11.3. הרוקח המחוזי הוא זה שמדווח למכון על סיום ביצוע ההחזרה מהשוק, לאחר בדיקת המאזן.

4.11.4. מסגרת הזמן לטיפול בעל הדיווח בהחזרה מן השוק, ממועד קבלת ההחלטה לפעולה על ידי המשרד ועד להודעה לצינורות השיווק לא יעלה על המצוין בטבלה שלהלן:

טבלה מספר 1: זמנים לביצוע פעולת בשוק לפי רמת חומרה

רמת חומרה	פרק זמן ליישום החלטת המשרד בשוק (פרסום ההודעה, הכנסה להסגר, עצירת שיווק והודעות טלפוניות במידת הצורך)
רמה 1	מידי ועד 24 שעות.
רמה 2	מידי ועד 48 שעות
רמה 3	עד 72 שעות



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 12 מתוך 28

4.12. חקירה

- 4.12.1 על החברה הרלוונטית לחקור את הגורמים שהובילו לייצור והפצה של המוצר הפגום ולהבטיח כי מתבצעת כל פעולת תיקון נדרשת על ידי היצרן, בית המסחר, בעל הרישום לפי הצורך.
- 4.12.2 במקביל למשלוח ההודעה, על המדווח, לבצע חקירה למציאת סיבת השורש לפגם בתכשיר במהירות האפשרית ולבצע הערכת סיכונים הנובעים מהפגם.
- 4.12.3 גם כאשר הפגם סווג כסיכון נמוך, על החברה לחתור למציאת גורמי השורש לפגם ולהבטיח כי יושמו פעולות מתקנות ומונעות עבורו ולדווח ליחידת ה-GMP על אפקטיביות היישום.
- 4.12.4 יש להעביר למשרד הבריאות דו"ח חקירה סופי, תוך 60 יום.
- 4.12.5 דו"ח החקירה והערכת סיכונים יכלול בין היתר:
- 4.12.5.1 פרטי המקרה עם תאריכים ספציפיים לגבי תאריך ההתרחשות ו/או הגילוי
- 4.12.5.2 הגורם האפשרי לפגם (סיבת השורש) ופרטים אודותיו: לדוגמא גופים זרים (גודל והרכב); מזהם- (רמת זיהום ודפי המידע לגבי הבטיחות של המזהם); חריגה מגבולות מפרט - יש לצרף את המפרט ולדווח על כל תוצאות הבדיקה; בעיית תווית או פורמולציה – יש לצרף את התווית התקינה המאושרת ואת התווית הלא תקינה.
- 4.12.5.3 סקירה היסטורית (האם התרחש הפגם בעבר ומתי).
- 4.12.5.4 חקירה מקיפה הכוללת בין השאר: סקירת דיווחי התלונות למציאת מקרים דומים בעבר והטיפול בהם, סקירת דיווחי תופעות לוואי שהתקבלו בארץ ובעולם החשודות כקשורות לפגם, סקירת מסמכי הייצור, האריזה, הבדיקה, השחרור וההפצה למציאת סטיות באצוות השותפות לפגם, ביצוע בדיקה ו- retesting במידת הצורך של דוגמאות שמורות.
- 4.12.5.5 פעולות מתקנות ומונעות שיושמו לסילוק שורש הבעיה, כולל תאריכי יעד.
- 4.12.5.6 סיווג הפגם על פי הסיווג הנמצא בסעיף הגדרות בנוהל זה.
- 4.12.5.7 מידע המתייחס להיקף הפגם באצווה/באצוות נוספות/ תכשירים נוספים.
- 4.12.5.8 המלצה לטיפול באצוות החשודות/פגומות. באם יומלץ על ביצוע החזרה מן השוק יש לפרט את רמת החזרה: בדרך כלל אך לא גורף: בית מסחר (בכל הרמות I, II, III), בתי מרקחת (רמה I, II), בתי חולים, מטופל (רמה I).
- 4.12.5.9 מסקנות והמלצות.
- 4.12.6 יש לעדכן כאמור מידית בכל שינוי או מידע נוסף.



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 13 מתוך 28

4.13. סיום טיפול בהחזרה מהשוק

- 4.13.1. הדיווח לגבי התקדמות ההחזרה מתבצע הן לרוקח המחוזי והן ליחידת ה-GMP.
- 4.13.2. בתום שבועיים מיום החזרת תכשיר מהשוק יגיש המדווח באמצעות הרוקח האחראי/QP של החברה לרוקח המחוזי וליחידת ה-GMP, דו"ח ביניים הכולל עדכון נקודתי על התקדמות האיסוף מהשוק.
- 4.13.3. בתום שישה שבועות יוגש דו"ח סופי לרוקח המחוזי וליחידת ה-GMP, לסיכום יעילות האיסוף מהשוק ואופן הטיפול בתכשירים שהוחזרו. הדוח הסופי יכלול את הפרטים הבאים: תאריך ההודעה על פגם, תאריך התחלת האיסוף, תאריך סיום האיסוף, כמות שנקלטה לבית המסחר, הכמות שנופקה, מאזן הכמויות שהוחזרו, כמות הפריטים שנותרו במלאי כולל דוגמאות שמורות, וכיצד טופל המלאי. המדווח יצרף הצהרה על כך שבמקומות מהם נאסף התכשיר לא נותרו פריטים.
- 4.13.4. הרוקח המחוזי יבדוק את מאזן הכמויות שהוחזרו, את מלאי התכשיר ואת אופן טיפול החברה בתכשירים שהוחזרו, ויחליט יחד עם הרוקח האחראי/QP של החברה האם ההחזרה הסתיימה. החלטתו תשלח למדווח וליחידת ה-GMP לתיבת פגם.
- 4.13.5. עד 60 יום מהחלטת המשרד, על המדווח להגיש למכון דו"ח חקירה מפורט בהתאם למפורט בסעיף 4.12.5. כמו כן ידווח על סיום ההחזרה מהשוק.
- 4.13.6. כאשר מדובר בגופים שונים על המדווח לעדכן את כל הגורמים הנוספים (כגון: בעל האישור יצרן/יבואן, בעל הרישום, בית המסחר לתרופות) בפרטי ההודעה על הפגם, כולל בדבר החלטת משרד הבריאות ודו"ח הסיכום.
- 4.13.7. כאשר לפגם יש השלכה על תיק הרישום, תועבר בקשה על ידי בעל הרישום לעדכון התיק על פי השינוי.
- 4.13.8. באחריות המדווח לוודא כי נושא הטיפול בפגם נסגר מול יחידת ה-GMP. כל הפעולות המתקנות והמונעות בוצעו, דוח מסכם הכולל חקירה נשלח ליחידה והתקבל אישור לכך מהיחידה.

4.14. ביצוע הדמיה להחזרה מהשוק (Mock Recall)

- 4.14.1. לבעל אישור יצרן/יבואן יהיה נוהל פנימי לביצוע החזרה מדומה מהשוק.
- 4.14.2. על בעל האישור לבצע פעם בשנה לפחות הדמיה להחזרת מוצר/ים מהשוק מתחנות בשרשרת האספקה (בית מסחר, בתי חולים ועד לרמת בית המרקחת), אלא אם הייתה החזרה אמיתית במהלך השנה.
- 4.14.3. ההדמיה הינה תרגיל פנימי לבדיקת אפקטיביות תהליך ההחזרה, לוודא התנהלות אנשי הקשר בחברה מחוץ לשעות פעילות החברה ווידוא קבלת תגובה מיידית /מתן מענה לפנייה.
- 4.14.4. אין צורך בהחזרה פיזית של המוצרים הנבחרים לצורך התרגיל. סעיף חשוב מאוד - מציעים כסעיף נפרד
- 4.14.5. תכנון ההדמיה יכלול את סיבת ההחזרה: תרגיל, שם המוצר/ים ומספר/י האצווה, האנשים שיהיו מעורבים בתרגיל, מידע שיש לאסוף כגון: תאריך



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 14 מתוך 28

- ההפצה של המוצר, כמות שהופצה, כמות במלאי, כמות שנמכרה, מספרי הזמנה, שמות לקוחות וכתובות וכדומה ורמת ההחזרה, זמנים לביצוע התרגיל (תאריך התחלה, תאריך יעד לסיום).
- 4.14.6. תתבצע פניה למרלו"ג/מרכז הפצה ובו הודעה על תרגיל החזרה מדומה ופניה לבצע החזרה מדומה של מוצר X, מספר אצווה: Y, תאריך תפוגה: Z. יש לציין סיבת ההחזרה ורמת הפגם.
- 4.14.7. הכנת מכתב טיוטה להודעה לבתי מרקחת/לקוחות אחרים (ההודעה לא תופץ) המודיעה לגבי ההחזרה המדומה ודורשת לעצור את מכירת התכשיר/שימוש בו, להחזיר את התכשיר מרמת בית מרקחת, לאחסן את המוצר המוחזר באזור מבוקר ובטוח ולהחזירו למרכז ההפצה, אישור כי המוצר ממספר האצווה הספציפי יועבר להסגר (לא יבוצע בפועל). יובהר כי מכתב טיוטה זה לא יופץ ללקוחות.
- 4.14.8. הפעולות לביצוע על ידי מרכז ההפצה:
- 4.14.8.1. החזרת תשובה לחברה על כך שקיבלו את ההודעה על התרגיל החזרת מייל המודיע ליוזם ההחזרה המדומה כי נעצר שיווק המוצר.
- 4.14.8.2. הספקת מאזן מלא (100%) של הכמויות של המוצרים המשתתפים בתרגיל של ההחזרה המדומה כולל: כמות כללית של פריטים שהתקבלו לאצווה זו, כמות תכשיר שנותרה במלאי מרכז ההפצה, רשימת לקוחות, פרטי קשר עדכניים של לקוחות וכמויות שסופקו לכל לקוח.
- 4.14.8.3. העברת מידע המפורט בסעיף 4.14.11 לבעל אישור יצרן יבואן.
- 4.14.9. לא נדרש לערב גורמים ממשרד הבריאות ולקוחות סופיים.
- 4.14.10. יש לתעד את כל הפעילות על גבי טפסי החזרה מהשוק המסומנים כ"תרגיל" וכי אין לבצע החזרה בפועל של המוצר אלא לבדוק את המלאים ולדווח למנהל התרגיל על מנת להעריך את יעילות התפקוד של המערכות המעורבות.
- 4.14.11. המידע שיש לקבל ממרכז ההפצה הינו: שרשרת ההפצה של התכשיר לרמת לקוחות בית החולים/בית המרקחת, מאזן כמותי מלא (כמויות שהוזמנו והופצו לבתי חולים/בתי מרקחת), ציון מקור המידע, צרוף רשימה מעודכנת של לקוחות מקומיים שרכשו את התכשיר המשתתף בתרגיל החזרה מדומה כולל שמות אנשי קשר, מספרי טלפון ומיילים.
- 4.14.12. בסיום התרגיל על יוזם התרגיל להודיע על סיומו למעורבים בו.
- 4.14.13. על יוזם התרגיל לזהות בעיות שעלו במהלך התרגיל ולקבוע פעולות מתקנות ומונעות.
- 4.14.14. המסמכים המתעדים את ההדמיה יהיו חשופים לבדיקת נציגי משרד הבריאות בעת ביקורות GMP.



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 15 מתוך 28

4.15. דיווח על פגם בחומר גלם וחומרי ביניים

- 4.15.1. ליצרן חומר גלם פעיל או חומר ביניים יהיו הנחיות ברורות המתייחסות למקרים בהם יש לשקול ביצוע החזרה מהשוק והכוללות הגדרת הגורמים המעורבים בהערכת המידע ודרכי הפעולה.
- 4.15.2. דיווח על פגם בחומרי גלם פעילים וחומרי ביניים ייעשה על פי ההנחיות בנוהל זה למעט הנקודות המפורטות להלן:
- 4.15.2.1. ההודעה בטופס דיווח על פגם עבור חומר גלם פעיל תמולא ע"י מנהל האיכות באתר.
- 4.15.2.2. הודעה לתיבת פגם תשלח במקרים חמורים וזאת בהתאם לנוהל החברה המבוסס על Part II של ה-Eudralex.
- 4.15.2.3. קבלת החלטה על המשך טיפול תתבצע בתיאום עם משרד הבריאות.

4.16. המשך מעקב על ידי יחידת ה-GMP

- 4.16.1. יחידת ה-GMP תשקול אלו פעולות ינקטו בהקשר לאישור השיווק או אישור הייצור ובעלי האישורים. הני"ל כולל הערכה לביצוע ביקורת יזומה כאשר נדרש.
- 4.16.2. יחידת ה-GMP תבצע הערכה של פעולות המעקב שנקבעו על ידי החברה, כולל מאזן של מלאים שנופקו, הוחזרו וכאלו שנותרו במלאי (על סמך דיווח מהרוקח המחוזי), החקירה לזיהוי גורם השורש ופעולות שבוצעו למניעת חזרתיות של האירוע. תיבדק השלמה של פעולות שנקבעו.
- 4.16.3. יישום פעולות מתקנות ייבדק במהלך ביקורת יזומה או שגריתית ו/או פעם בשנה, בהתאם לסיווג הפגם.
- 4.16.4. אנשי צוות המעורבים בקבלת דיווח על חשד לפגם ובקבלת החלטות מבוססות סיכון או בטיפול בהודעות מהירות עוברים הדרכות לגבי התהליכים הרלוונטיים ויש להם גישה לנהלים ולדוחות כולל מחוץ לשעות הפעילות.

5. אחריות ליישום

- 5.1. בעלי רישום, יבואנים, מפעלי התרופות בישראל, בתי מסחר לתרופות, מחסני תרופות מוסדיים, יצרני חומרי גלם, בתי מרקחת (הכנות רוקחיות).

6. נספחים

- 6.1. הטפסים הדרושים לדיווח נמצאים בדף המכון באינטרנט, gov.il. ניתן לדווח גם דרך פורטל QP.
- 6.1.1. טופס 1: טופס דיווח על פגם וקבלת החלטות על פגם.
- 6.1.2. נספח 1: נוסח הודעה כללי להחזרה מצינורות השיווק
- 6.1.3. נספח 2: נוסח הודעה פומבית אזהרה לציבור להחזרה מהשוק של תכשיר
- 6.1.4. נספח 3: ניהול סיכונים לפגמי איכות



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 16 מתוך 28

7. מסמכים ישימים

7.1. Handling of Reports of Suspected Quality Defects in Medicinal Products, Eudralex volume 4

7.2. פקודת הרוקחים [נוסח חדש] התשמ"א - 1981

7.3. תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

7.4. תקנות הרוקחים (מכירה של תכשיר בלא מרשם שלא בבית מרקחת או שלא בידי רוקח), התשס"ה-2004

7.5. תקנות הרוקחים (תנאי יצור נאותים לתכשירים) התשס"ט - 2008

7.6. נהל דיווח תופעות לוואי לטיפול תרופתי ע"י בעל רישום (נוהל 6)

7.7. נהל העברת מידע וניהול משברים הקשורים לתכשיר (נוהל 84)

7.8. נהל רוקח אחראי של אגף הרוקחות (נוהל 16)

7.9. רשימת אנשי קשר להודעות על פגם: GMP-056

8. תחולה

מיום הפרסום

9. תפוצה

מנכ"ל, משנה למנכ"ל, ראש חטיבת הרפואה, ראש החטיבה לטכנולוגיות ותשתיות רפואיות, ראש שירותי בריאות הציבור, מערך הרוקחות והאכיפה, מכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, רוקחים מחוזיים - ירושלים, ת"א, חיפה, מרכז, צפון, דרום, לשכת היועץ המשפטי, בתי מסחר לתרופות, התאחדות התעשיינים - ענף התרופות, איגוד לשכות המסחר - ענף התרופות, איגוד הרוקחים-ההסתדרות החדשה, ארגון הרוקחות בישראל הסתדרות הרוקחים - ענף בתי המרקחת, רשתות הפארמה, שירותי הרוקחות בבתי החולים, שירותי הרוקחות בקופות החולים.

10. היסטוריית שינויים

תאריך	גרסה	השינוי
26/01/2016	07	השינויים המהותיים: שינוי מספור הנוהל הוספת התייחסות ליצרני חומרי גלם, הוספת נספחים 1 ו-2 הנוגעים לנוסח ההודעה על פגם, שינויי ניסוח
יוני 2019	08	שינוי ניסוח ופירוט 2.4 שינוי ניסוח ופירוט 2.5 הוספת דיווח" כאשר מתקבל מקבץ של תלונות או חריגות באותו עניין. 4.1.1 אחריות בעל אישור יצרן/יבואן/בעל רישום. 4.2.3 הפנייה לנספח 3. 4.4.2 פרסום באתר מ. הבריאות כאשר ההחזרה ברמה 2. 4.7 Mock Recall פירוט תהליך. עדכון מספרי הטלפון שבטופס. הוספת נספח 3 לביצוע ניהול סיכונים לפגם
	09	נוסף סעיף "הבסיס החוקי" עדכון המסמך על פי השינויים ב- Compilation, 2021. חידוד תהליך Mock recall.



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 17 מתוך 28

טופס 1: דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים וקבלת החלטות על פגם

הנחיות

- טופס זה משמש לצורך הודעה על פגם באיכות של תכשיר רפואי או חומר גלם פעיל המשמש בייצור תכשיר רפואי.
 - קהל היעד של הטופס הוא רוקח אחראי (QP) של בעל אישור יצרן/יבואן או רוקח אחראי/מנהל הבטחת איכות של בעל חובת הדיווח.
 - חובת הדיווח על פגם ע"פ נוהל זה חלה על בעל אישור יצרן/יבואן, בעל רישום, יצרן/יבואן חומרי ביניים וחומרי גלם פעילים או מוסד רפואי המייבא תכשיר באישור ע"פ תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) (התשמ"ו-1986) (להלן תקנה 29).
 - חובה זו נוספת ואינה מחליפה את החובה לדווח על תופעות לוואי ע"פ נוהל דיווח תופעות לוואי- נוהל 6.
 - כאשר מדובר בתכשיר המשווק גם במדינות מחוץ לישראל, על בעל הרישום להודיע למשרד הבריאות וכן לפרט את ההגבלות שהוטלו בכל מדינה בה משווק התכשיר, כולל מידע לגבי מכתבי אזהרה שהוצאו על ידי רשויות אחרות.
 - במקרה שהחברה ממליצה על החזרה יזומה, העתק יישלח גם לרוקחים המחוזיים.
 - טופס זה נכתב בלשון זכר, אך מתייחס לשני המינים כאחד.
- חשוב ביותר!**
- בעת מילוי הודעה על פגם, על ממלא הטופס לשלוח למכון את כל הנספחים כולל חלק שני וטופס לתיעוד קבלת החלטות על פגם בתכשיר ולוודא הגעת הטופס טלפונית.
 - בהודעה על פגם ברמה 1 על המדווח להודיע טלפונית ליחידת ה-GMP עוד טרם מילוי הטפסים.

חלק ראשון- ההודעה			
1. מקור הדיווח Origin of report			
פרטי החברה/ארגון			
סוג המוסד	☐ בית מרקחת ☐ בית מסחר לתרופות ☐ מפעל לתרופות ☐ יצרן חריג		
שם המוסד	פרט	אחר	
כתובת			
פרטי המדווח			
שם פרטי	שם משפחה		
תפקיד	מספר רישיון (במידה ורלוונטי)		
טלפון נייד	טלפון נוסף	מספר פקס	
כתובת דוא"ל			
פרטי גילוי ודיווח			
תאריך המקרה	תאריך הדיווח	שעה	
2. פרטי התכשיר Product Details			
פרטי התכשיר			
שם מסחרי ושם גנרי INN			
צורת מתן התכשיר	חוזק	התוויה	
מספר אצווה	גודל וסוג אריזה		
מרכיבים פעילים			
תאריך ייצור	תאריך תפוגה		
שם בעל הרישום	כתובתו		
מספר רישום תכשיר	לשימוש	☐ הומאני ☐ בעלי חיים	
שווקים נוספים (במידה ויש)			
רמת סיווג הפגם (סמן) כולל הצדקה	☐ I ☐ II ☐ III		
זיוף - Falsification/Fraud, פרט			
פרטי היצרן			
שם היצרן	שם אתר היצרן		



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 18 מתוך 28

3. סוג הפגם (פגמים) Nature of defect(s)
3.1 מקור ההודעה
☐ מטופל ☐ בית חולים ☐ בית מרקחת ☐ יצרן ☐ אחר
3.2 תיאור הפגם
☐ איכות ☐ בטיחות ☐ יעילות/תופעות לוואי
תיאור מדויק של הפגם
3.3 מהם חיי המדף הנותרים לאצווה הפגומה
3.4 אם הפגם מלווה בתופעות לוואי (פרט וציין האם התקבלו דיווחים על תופעות לוואי בישראל או בחו"ל)
3.5 עדות או חשד לסכנה לבריאות הציבור (תופעות לוואי או חוסר יעילות)
3.6 ממדי הבעיה (מספר אצוות, מספר תכשירים, מספר מטופלים)
3.7 מידע על רמת ההפצה של התכשיר/אצווה (בתי מסחר, בתי חולים, בתי מרקחת וכדומה, כולל ייצוא)
3.8 מה הם תאריכי ההפצה הראשונית של האצווה הפגומה
3.9 השפעה של החזרת התכשיר מהשוק, בהתאם לרמת פגם, על זמינות התכשיר, ציין האם קיימות במלאי אצוות תקינות של התכשיר ולכמה זמן יספיקו.
3.10 רשויות בריאות שדווח להן על הפגם
3.11 האם מדובר בפגם חוזר (האם דווח בעבר פגם בנושא זה בתכשיר)?
☐ לא ☐ כן
3.12 בתכשיר מיובא/תכשיר לייצוא, ציין צעדים ננקטו במדינות אחרות לגבי אותו תכשיר ע"י היצרן והרשויות בגין אותו פגם או אותה סכנה
3.13 פעולות שננקטו עד כה (אם בכלל) ופעולות מתוכננות או מוצעות
3.14 הוטל הסגר על המלאי הנותר עד להשלמת חקירה נוספת או ביצוע פעולות וקבלת החלטת משרד הבריאות
☐ לא ☐ כן



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 19 מתוך 28

ניהול סיכונים לפגמי איכות - למילוי על ידי המדווח	
שם התכשיר	תאריך המקרה
פרטי המקרה (רשום תאריכים ספציפיים לגבי תאריך ההתרששות ו/או הגילוי)	
הגורם האפשרי לפגם יש לרשום תיאור מדויק של הפגם. לדוגמא גופים זרים (גודל והרכב); מזהם (רמת זיהום ודפי המידע לגבי הבטיחות של המזהם); חריגה מגבולות מפרט - יש לצרף את המפרט ולדווח על כל תוצאות הבדיקה; בעיית תווית או פורמולציה - יש לצרף את התווית התקינה המאושרת ואת התווית הלא תקינה האם יש אינדיקציה שהפגם יכול להיגרם מפעילויות זיוף?	
א. היקף הפגם (כמה הפגם נפוץ)	
האם הפגם נמצא ביחידה בודדת באצווה בודדת, האם כל האצווה מושפעת, האם ייתכן כי מספר אצוות יושפעו מהפגם, מינונים נוספים של אותו מוצר, האם מוצרים נוספים על אותו קו ייצור?	
כאשר הפגם קשור ליציבות התכשיר לדוגמא האם הפגם עלול לגדול לאורך חיי המדף הנוטרים של האצווה.	
האם נבדקו דוגמאות שמורות	
האם נבדקו אצוות נוספות שיוצרו לפני החריגה המדווחת	
במידה ויש, דווח על אחוז היחידות הפגומות ממספר היחידות ששוחזרו או שנבדקו	
האם השפעת הפגם תגדל במהלך מחזור החיים של המוצר (למשל: פגם ביציבות)?	
ב. הפצה	
האם התקבלו אצל היצרן/בעל הרישום הודעות דומות על פגמים בנושא זה?	
האם התקבלו אצל היצרן/בעל הרישום תלונות מהשוק לגבי הפגם	
האם התקבלו אצל היצרן/בעל הרישום דיווחים של תופעות לוואי הקשורות לפגם?	
כמה זמן מצויה האצווה הפגומה בשוק?	
עד לאיזו רמה הגיעה האצווה הפגומה בשרשרת ההפצה וכמה יחידות הופצו?	
האם האצווה הפגומה הופצה לשוק אחר?	
האם מוצרים אחרים המיובאים/מופצים במקביל עלולים להיות מושפעים?	
ג. אופי הפגם	
האם יש עדות תומכת בכך שהפגם נובע מזיוף?	
האם המוצר סטרילי או מצופה להיות סטרילי? אם סטרילי, האם מעוקר סופית או בהכנה אספטית?	
האם מאוחסן/מופץ בקירור?	
מהי דרך המתן והאם יש לה השלכה על הסיכון? (אוראלי, פרנטרלי, intrathecal וכדומה)	
מהו השימוש הרפואי (האם לשימוש ארוך טווח במחלות כרוניות)?	
האם המוצר ניתן באופן עצמאי או במרכזים רפואיים/על ידי צוות רפואי?	
האם מסובך לתת (administer) את המוצר?	
האם התכשיר משוחרר במנגנון שחרור מושהה או מידי (יכול להיות קשור בפגמי יציבות או הרכב)?	
האם האינדיקציות צרות או מרובות? (אינדקס תרפואתי צר)	



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 20 מתוך 28

	האם המוצר משמש לטיפול ארוך טווח של מחלות כרוניות?
	האם יש סיכון למטפל הנותן את התכשיר לדוגמא במקרה של הזרקה מקרית, שאיפה, מגע עם העור (לדוגמא ציטוטקסין וכדומה)
	האם מדובר במוצר מציל חיים/טיפול חרום והפגם מהווה סכנה קריטית למשתמש?
	במידה והמוצר לשימוש וטרינרי: האם ניתן לחיות שמייצרות מזון אדם? האם קריטי לבריאות החיות מבחינה קלינית?
	ד. המטופלים שייטלו את התרופה הפגומה
	האם מדובר בקבוצות סיכון (כגון ילדים, חולים אימונו-סופרסיביים, עוברים וכד')?
	האם מטופלים הנטלים תכשיר זה מנטרים רוטינית על ידי צוות רפואי
	עד כמה המטופלים מכירים ומנסים בשימוש במוצר?
	האם המטופלים מנטרים באופן קבוע במרכזים רפואיים?
	למוצר וטרינרי – האם החיות הן 'מיוחסות' (כגון מרצני סוסים, חיות להכלאה וכד')?
	ה. הפגם עצמו
	כיצד הפגם יגרם לפגיעה – עלול להוביל לתת מנה, עודף מנה, השפעות טוקסיות, טעויות במתן מזהמים
	האם המוצר יזיק למטופל הנטל את המוצר?
	מהן השלכות הפגם (מחלה, העדר יעילות, זיהום, פציעה, מוות)? אין השלכה
	מהו הסיכוי שיתרחש נזק כתוצאה מהפגם?
	האם ניתן לזהות את הפגם (דטקציה)?
	האם יש הוכחה שהתרחש פגם, האם דיווחה תופעת לוואי שניתן ליחסה לפגם
	האם במידה ויתרחש נזק – ניתן יהיה ליחס אותו לשימוש במוצר (כגון תופעות לוואי מדווחות)?
	מהו הסיכון למטופל במידה ולא יצרוך את המוצר? חולי, העדר טיפול, העדר יעילות, דלקת, פגיעה, מוות וכדומה.
	האם הפגם קשור ב non compliance כגון אי עמידה בתיק הרישום, אי עמידה ב-GMP במידה וכן, עד כמה חמור כשל זה
	יש לסווג את חומרת הפגם על פי ההגדרות מטה
סמן	גבוה
	בינוני
	נמוך
	פגם לא מוצדק

הערה: לא תמיד יש להתייחס לכל השאלות מעלה בכל חקירת פגם באיכות- הרלוונטיות שלהם תלויה באופי הפגם.



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 21 מתוך 28

סיווג הפגמים לפי חומרה

סיכון גבוה – פגם מסכן חיים או שעלול לגרום לסיכון חמור לבריאות המטופל
דוגמאות: מוצר שגוי (תווית ותכולה הינם מוצר שונה), מוצר נכון אך מינון שגוי עם השלכות רפואיות חמורות, זיהום מיקרוביאלי של מוצר סטרילי להזרקה, מוצר למתן עיני או כל מוצר המיועד לחולים אימונו-דפריסיביים, זיהום כימי עם השלכות רפואיות חמורות, ערבוב באריזה (כגון שני בליסטרים שונים באותו הקרטון, או 2 טבליות שונות באותו בליסטר), רכיב פעיל שגוי במוצר בעל מספר רכיבים עם השלכות רפואיות חמורות, תופעות לוואי חמורות הקשורות לאצווה או תכשיר, מצב בו לא ניתן להשתמש בתכשיר מציל חיים עקב הפגם (כגון אדרנלין, אינסולין וכדומה), הפגם מהווה סיכון גבוה לאלו הנוטלים את התכשיר למטופל, הפגם מהווה סיכון גבוה לסביבה, נוכחות חלקיקים במוצר להזרקה

סיכון בינוני – עלול לגרום מחלה או טיפול לא אופטימלי (לא קריטי)
דוגמאות: העדר טקסט/מספרים על תווית, העדר או אינפורמציה מוטעית בתווית, בעלון, או תוספות לאריזה. זיהום במוצר לא סטרילי עם פוטנציאל השלכות לא חמור, זיהום כימי/פיזיקלי (אי ניקיונות משמעותיים, זיהום צולב, חלקיקים), ערבוב צולב (ערבוב אריזות של שני מוצרים דומים כגון גרסאות גנריות של אותו המוצר) והערבוב איננו מציג סיכון קליני, אי התאמה למפרט (Assay, יציבות, משקל מילוי) עם סיכון להעדר יעילות המוצר או טוקסיות, סגירה לא מאובטחת עם השלכות רפואיות לא חמורות, תוצאות OOT משמעותיות ביציבות כאשר האצוות עדיין יהיו בשוק בעת השפעת הפגם, תקופת withdrawal שגויה במוצר וטרינרי

סיכון נמוך – ככל הנראה לא יגרום משמעותי לבריאות
דוגמאות: תווי לא ברור או טעויות תווי מינוריות, Over labeling של תאריכי תפוגה או מידע אחר שיצא לפועל באופן לא נכון, סגירה פגומה כאשר אין סיכון לאיכות המוצר, תקופת withdrawal שגויה במוצר וטרינרי, מכלים מלאים פחות או יותר מיד, תוצאות OOS בסוף חיי המדף

פגמים לא מוצדקים – מקרים בהם החקירה גילתה שלמעשה אין פגם איכות
דוגמאות: over labelling של מוצרי יבוא שהתברר כעונה לצורך של אישור יבוא במדינת היעד, תוצאות OOS שהינן במפרט חיי המדף, התגבשות של מוצר כאשר מדובר בתופעה ידועה וקיימות הנחיות (למשל: בעלון) כיצד להתמודד עמה, שימוש לא נכון במוצר.



נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים	המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה
עמוד 22 מתוך 28	נוהל מספר PUB-003/09

תפוצה

קבוצת פגם
הטיפול מסתיים כאשר כל המאמצים נעשו להסיר את האצווה/ות הפגומה/ות ונעשתה כל פעולה מתקנת
למנוע התרחשות מחדש של המקרה.

כתובת מייל להעברת הטופס <mailto:pgam@moh.health.gov.il>

רשימת אנשי קשר להודעה טלפונית

בשעות הפעילות של
המשרד ראשון עד
חמישי 8:00-17:00
(מלבד ערבי חגים וחגים)

טלפון	פקס	טלפון	מחוז לשעות הפעילות
050-6243564 052-8664365 050-6242472 050-6905611 050-6242452 050-6242359 054-8883818	02-6551781	02-6551769 02-6551721 02-6551794 02-6551875 02-6551795 02-6551739 02-6551772	מכון – מפקחי GMP
		02-6551792	מזכירות המחלקה
	02-6517777	02-6551717	מזכירות המכון

פרטי קשר רוקחים מחוזיים

מחוז	טלפון	פקס	מייל
צפון	04-6557809	04-6557886	pharmacy@zafon.health.gov.il
חיפה	04-8632920		rochut@lbhaifa.health.gov.il
תל אביב	03-5634709	072-2447928	rokchut@telaviv.health.gov.il
מרכז	08-9788625	08-9214936	pharmacy@lbn.health.gov.il
ירושלים/אשקלון	02-6217361 02-6217340	02-5310020	rokchut@lbn.health.gov.il
דרום	08-6263464	08-6263460 08-6263587	lbsh.pharmacy@moh.health.gov.il



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 23 מתוך 28

חלק שני	
למילוי על ידי מחלקת GMP במכון לביקורת ותקנים	
4. קבלת החלטה על ידי משרד הבריאות	
רמת סיווג הפגם	I ☐ II ☐ III ☐
הפגם/הסיכון מחייב	
☐ אין צורך בהחזרת האצוזה/תכשיר. ☐ המשך חקירה נוספת לאצוזה אחרות או תכשירים אחרים. ☐ יש להטיל הסגר על המלאי הנותר אצל היצרן עד להשלמת חקירה נוספת או ביצוע פעולות: ☐ החזרת האצוזה מהשוק ו/או מצינורות השיווק. פרט את הרמות: ☐ החזרה מרמת בית המסחר ☐ החזרה מרמת בית המרקחת ☐ החזרה מרמת המרפאה/מחלקה, בית החולים ☐ החזרה מרמת המטופל ☐ הפצת הודעה "dear Dr. Letter" לסגל הרפואי או מכתב אזהרה/הבהרה אחר. רצ"ב נוסח ההודעה. ☐ פרסום הודעה פומבית לציבור באמצעות הודעה לתקשורת ואפשרות לפרסום במדיה החברתית (בהחזרה מרמת מטופל). רצ"ב נוסח ההודעה בהתאם לסטח 2* לפרסום ב-	
☐ טלוויזיה ☐ רדיו ☐ אינטרנט (ynet לדוגמה) ☐ עיתונות* (עברית, אנגלית, רוסית, עיתון לציבור החרדי). (יש לפרט את שמות העיתונים בהם תופץ ההודעה). ** מודעה בתשלום (קניית שטח פרסום בעיתון יומי) תפורסם בעיתונות לקהל הרחב באופן ברור ובולט: • גודל הפונט של המלל העיקרי בהודעה לא יפחת מ-11. • מיקום פרסום ההודעה יהיה בחלק העיקרי של העיתון (במדור החדשות) או לחילופין בסוף העיתון בחלק המיועד ל"הודעות לציבור". אין לפרסם הודעות על החזרת תכשירים מהשוק במוספים. • ההודעה תמוסגר במסגרת בולטת ומודגשת (בצבע אדום). יש לשלוח העתק לתיבת פגם עם הפרסום.	
נוסח ההודעה לפרסום הועברה לדובר (רמה 2-אתר המשרד בלבד) ☐ כן ☐ לא	
☐ מעקב באמצעות ביקורת GMP/GDP	
☐ בדיקה על ידי מעבדה. ציין את שם מעבדת הבדיקה וכמות הדוגמאות והסטנדרטים הנדרשים	
☐ פעולות נוספות לביצוע על ידי המדווח (מידע נוסף) לדוגמא: מיון לסילוק אריזות פגומות, החלפת אריזות, ניטור יציבות	
ההחלטה הועברה בכתב/בע"פ	
☐ לרוקח האחראי ☐ לרוקח הממונה ☐ אחר	
שם מעביר ההודעה	תפקיד
☐ מפקחת GMP ארצי ☐ אחר	☐ בתאריך
☐ בעל הרישום/מדווח, קבוצת פגם. תפוצה על ידי מחלקת GMP	☐ בשעה
באם הוחלט על החזרה מהשוק: רוקחים מחוזיים, מנהל אגף הרוקחות.	



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 24 מתוך 28

תיעוד קבלת החלטות על פגם בתכשיר למילוי על ידי מפקח GMP ארצי או ממלא מקומו		
1. הערכה ראשונית לסיווג הפגם צוות הערכה: מפקח ארצי GMP, נציג מחלקת רישום במכון כימיה ביולוגי לפי העניין, מנהל המכון/סגן מנהל מכון.		
תאריך	שעה	שמות המשתתפים בצוות להערכת סיכונים
מהו הסיווג שנקבע לפגם (לפי חומרה)		
האם הפגם חמור דיו ומצדיק הותרת השוק והמטופלים ללא תכשיר?		
האם ניתן לראות את הפגם ויזואלית		
האם הפגם עלול להחמיר עם הזמן (לשארית חיי המדף של האצווה)		
האם יובא במקביל / הופץ על ידי יבואנים/מפיצים אחרים		
האם התכשיר יוצא לשווקים אחרים מחוץ לישראל		
האם מעורב ניסוי קליני והאם הסיכון הינו מספיק על מנת לעצור את הניסוי		
מהי שיטת המכירה והאספקה של המוצר?		
מהם חיי המדף הנוגעים למוצר הפגום		
מתי התכשיר הופץ לראשונה האם עדיין קיימים אריזות בשוק? מהו הזמן המצופה ליחידות הנוגעות בשוק להגיע לתום תוקף חיי המדף		
האם יש להמתין לתוצאות המעבדה לפני קבלת החלטה על פעולה בשוק		
האם ראוי כי היצרן או בית המסחר יסקרו את המלאי בבקרתם לסילוק יחידות פגומות ושיווק היחידות התקינות (כאשר ניתן ויזואלית לראות את הפגם)		
במידה ולא נדרשת פעולה בשוק האם יש לדרוש מהיצרן לעצור שחרור אצוות חדשות של המוצר עד לטיפול פגם?		
האם ניתן לטפל באופן ראוי בסיכון למטופלים באמצעות מכתב לצוות רפואי או מכתב אזהרה		
סיווג הפגם לפי חומרה		
סמן רמת פגם	מסגרת זמן לטיפול	קבלת החלטות
☐ רמה I	מייד ורצוי עד 24 שעות	דרוש לזמן צוות ניהול משברים מורחב ☐ כן ☐ לא
☐ רמה II	תוך 48 שעות	הערה: אם יש פוטנציאל לסכנה לציבור או לבעיית ניתן לקבל החלטה ללא המתנה למידע מלא או למשתתפי צוות המשבר המורחב
☐ רמה III	תוך 72 שעות	קבל החלטות וסכם תוצאות דיון ופעולות למעקב



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 25 מתוך 28

2. הערכה מקצועית נוספת של הסיכון במידה ובוצעה
(מנהל אגף הרוקחות, מנהל רפואה, המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי, מנהל מחלקת ייבוא, בקרה ורישוי, האגף למשע פרמצבטי ומשתתפים נוספים לפי העניין)

תאריך	שעה	שם המשתתף	שם הארגון	טלפון	פקס

2.1 בהחלטה על החזרה קבע את עומק ההחזרה על פי הפרטים הבאים
לרוב, רמת מפיץ – רמות I, II, III, בית מרקחת - רמה I ו-II, מטופל - רמה I. (אין צורך למלא במידה ומדובר ברמה III),
סוג הסיכון (סיכוי והשלכות על בטיחות) ☐ לא ישום ☐ ישום

סוג התכשיר ☐ קיים תחליף ☐ תכשיר בלעדי

זמינות האצווה/תכשיר על סמך המדווח ☐ האצווה החשודה אולה ☐ נמצאת בבית המסחר ☐ נמצאת בבתי מרקחת ☐ אחר ☐ פרט:

משמעות והשלכות של העדר מלאים, השפעות קליניות בהעדר אספקת התכשיר ☐ לא ישום ☐ ישום
פרט:

האם קיימות זמיתות של תכשירים אלטרנטיביים? ☐ לא ישום ☐ ישום ☐ שם בעל רישום ☐ שם מסחרי

האם יש צורך למלא טופס Rapid Alert? ☐ לא ☐ כן

האם לפעולות שנקבעו או להחזרה מהשוק עלולה להיות השלכה על התוכן או התוקף של תיק הרישום? ☐ לא ☐ כן

הודע למחלקת הרישום ובקש מבעל הרישום להגיש בקשה לשינוי ☐ לא ☐ כן

האם נדרשות דוגמאות של המוצר הפגום לבדיקה במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה או במעבדה אחרת? ☐ לא ☐ כן

3. מסקנות הצוות (צוות הערכה ראשונית/שנייה, צוות ניהול משברים)

☐	אין צורך בפעולות נוספות
☐	יש להפעיל הסגר ברמות בתי מסחר כאמצעי זהירות זמני כאשר נעדיין אין מספיק מידע לביצוע ניהול סיכונים סופי והחלטה. מונע המושך הפצה של יחידות פגומות עד לקבלת מספיק מידע
☐	החזרת האצווה מהשוק
☐	עצירת אישור ושחרור של אצוות פגומות נוספות
☐	בדיקת אריזות לפגם (ברמות בית המסחר) לסילוק היחידות הפגומות
☐	אריזה מחדש של אריזות לסילוק הפגם
☐	עצירת הפצה של יחידות נוספות של אצוות מושפעות
☐	עצירת ניסוי קליני
☐	הוצאת DHPC לצוות רפואי הודעת זהירות בשימוש (Caution-in-Use Notification = CIUN)
☐	ניטור של מבחן יציבות on-going
☐	הצגה לציבור הרחב
☐	הערכה של אצוות נוספות של אותו מוצר או מוצרים אחרים העלולים להיות מושפעים על ידי אותו פגם



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 26 מתוך 28

נספח 1: נוסח הודעה כללי להחזרה מצינורות השיווק, למילוי ע"י המדווח

תאריך

לכבוד: צוות רפואי, רוקחים

דחוף!!!

איסוף מהשוק (Recall) של תכשיר¹
התוויה/אינדיקציה

חברת , משווקת התכשיר שבנדון בישראל החליטה בהנחיית משרד הבריאות על איסוף מהשוק של התכשיר/אצוות התכשיר עקב² .

ההחזרה תבצע ברמה , איסוף מרמת לקוח/בית מרקחת/בית מסחר³ .

באם ברשותכם מלאי מהתכשיר/מאצוות התכשיר המפורטות לעיל, הנכם מתבקשים באופן מידי להפסיק לנפק אצוות אלו, להעבירן להסגר ולהחזירן ל לצורך קבלת זיכוי.

אנא העבירו הודעה והנחיה זו לכל הגורמים הרלבנטיים במוסדכם.

לשאלות בנושא החזרות ונושאים לוגיסטיים, ניתן לפנות ל⁴

למידע נוסף ניתן לפנות ל⁵

יש לצרף תמונה של התכשיר באריזתו החיצונית והפנימית

¹ שם התכשיר בעברית ובאנגלית וכן מספרי האצוות לאיסוף ותוקפן (במידה ומדובר באיסוף של חלק מהתכשיר הנמצא בשוק)
² יש לציין את סיבת ה-recall
³ באם מדובר במעל 2 אצוות של אותו תכשיר, יש להוסיף טבלה בה יצינו מספרי האצוות וכן התוקף של כל אצווה עברה יש לבצע החזרה.
⁴ שם וטלפון של הגורם הרלוונטי – בעל רישום/יצרן/יבואן 24/7
⁵ שם וטלפון של הגורם הרלוונטי – בעל רישום/יצרן/יבואן.



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 27 מתוך 28

נספח 2: נוסח הודעה פומבית אזהרה לציבור להחזרה מהשוק של תכשיר

תאריך	אזהרה לציבור – החזרה מהשוק של התכשיר ¹	אצוות ²
	התוויה/אינדיקציה	
	עקב ³ בתכשיר , מאצווה ⁴ , תאריך תפוגה , חברת , בשיתוף עם משרד הבריאות הישראלי מבקשת ממטופלים להפסיק באופן מיידי את השימוש בתכשיר/באצוות אלה של התכשיר ולהחזירו/ן לבית מרקחת.	
	5	

יש לצרף תמונה של התכשיר באריזתו החיצונית והפנימית

- ¹ שם התכשיר בעברית ובאנגלית וכן מספרי האצוות לאיסוף ותוקפן (במידה ומדובר באיסוף של חלק מהתכשיר הנמצא בשוק)
- ² במידה וההחזרה מתייחסת לאצוות מסוימות
- ³ יש להסביר את סיבת ביצוע ההחזרה
- ⁴ באם ההחזרה מתייחסת לאצוות מסוימות
- ⁵ במידת הצורך ולאחר התייעצות עם גורמים מקצועיים (יו"ר איגודים מקצועיים או עפ"י הנחיית גורמי משרד הבריאות), יוספו הנחיות טיפוליות כגון: על המטופלים לפנות בהקדם לרופא המטפל על מנת לקבל הנחיות וחלופות טיפוליות.



המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל להודעה על פגם בתכשירים רפואיים ובחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/09	עמוד 28 מתוך 28

נספח 3: טופס לתיעוד סקירת סיכונים ונתונים מקושרים

סיום הטיפול באירוע
במידת האפשר, ימולא בתום כל שנה קלנדרית לפגמים בסיכון גבוה או בעת ביקורת בחברה
הנסיבות שהובילו להפצת האצווה הפגומה:
האם ההחלטות שהתקבלו בניהול פגם זה היו נכונות, בהתחשב במידע שהיה זמין באותו זמן
יעילות ההחזרה מהשוק (יש לוודא כי נעשו כל המאמצים להסיר את האצווה/ות הפגומה/ות)
במידה ובוצעה ביקורת נסיבתית, האם היצרן/יבואן נדרש ע"י מחלקת הפיקוח לנקוט צעדים נוספים על מנת לטפל בבעיה זו?
האם כל הפעולות המתקנות התבצעו ע"י היצרן ובעל הרישום כנדרש על מנת למנוע הישנות המקרה?
האם הפעולות להפחתת הסיכון שננקטו באותה עת (אם בכלל) היו בהתאם לרמת הסיכון שהפגם האיכותי הציג למטופלים, משתמשים או בעלי חיים
האם החלטות קבלת סיכון שהתקבלו באותה עת עדיין יכולות להחשב כמוצדקות
האם התקבל מידע חדש, ניסיון או מידע לאחר ביצוע הערכת הסיכון הראשונית, אשר עשויה לשנות את רמת הסיכון אשר נקבעה עבורה נושא ליקוי האיכות באותה עת
האם התרחשו אירועים מאז הערכת הסיכונים הראשונית שעלולים להשפיע ההחלטה המקורית לניהול סיכונים באיכות