



אגף הרוקחות

המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי

דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש

נוהל מספר 6/04

טיוטה – יכנס לתוקף החל מ-01/09/2025

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
ד"ר עינת גורליק	מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי		
ד"ר אלה וישקאוצן	מנהלת תחום (ניהול סיכונים ומידע תרופתי)		
ד"ר מרים כהן-קנדלי	מנהלת הבטחת איכות אגף הרוקחות		
מגר' אלי מרום	סגן מנהלת אגף הרוקחות		
מגר' מירי טריינין	מנהלת אגף הרוקחות		



המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי	דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש
נוהל 6/04	עמוד 2 מתוך 26

תוכן

3.....	מבוא	
4.....	1. הגדרות	
6.....	2. מסמכים ישימים	
6.....	3. מהות	
7.....	4. אחריות	
8.....	5. יישום	
8.....	5.1 כללי	
8.....	5.2 סוגי הדיווח ולוחות הזמנים	
8.....	5.2.1 מידע בטיחותי מרשויות בריאות והודעות לצוות הרפואי	
9.....	5.2.2 דיווחי תופעות לוואי פרטניים לאחר שיווק	
12.....	5.2.3 סיגנלים	
14.....	5.2.4 דו"ח בטיחות תקופתי (PSUR או PBRER)	
16.....	5.2.5 דרישות דיווח נוספות	
16.....	5.3 דרישות מעקב תרופתי אחר תכשיר פטור מרישום	
16.....	5.4 אופן הדיווח	
17.....	5.5 תיעוד ושמירה של מסמכי מעקב תרופתי	
17.....	5.6 שמירה על סודיות רפואית ופרטיות המטופל	
17.....	6. תמיכה	
17.....	7. היסטוריית שינויים	
18.....	8. נספחים	
18.....	8.1 נספח 1 – הצהרה לדו"ח בטיחות תקופתי	
21.....	8.2 נספח 2 – בקשה לאישור מינוי אחראי מעקב תרופתי	
22.....	8.3 נספח 3 – אישור מינוי לאחראי מעקב תרופתי	
23.....	8.4 נספח 4 – בקשת פטור מהגשת דוח בטיחות תקופתי	
25.....	8.5 נספח 5 – הצהרה שנתית לתכשירים וטרינריים	
26.....	8.6 נספח 6 – תבנית להגשת סיגנלים למחלקה לניהול סיכונים	



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 3 מתוך 26	נוהל 6/04

מבוא

הבקרה על שימוש בתכשירים מחייבת איסוף נתונים מהשטח על תופעות לוואי כתוצאה מטיפול תרופתי. סעיף 47א(ב) לפקודת הרוקחים, התשמ"א-1981 (להלן- הפקודה) קובע כי "לא ייצר אדם ולא ישווק תכשיר, ולא יורה על שימוש בו, אלא אם כן הוא תכשיר רשום ובהתאם לרישום ולפקודה זו". תקנה 6(א) לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986 (להלן- התקנות) קובעת תנאים לרישום תכשיר, בהם שהמנהל שוכנע כי בעל הרישום מקיים מערכת של מעקב תרופתי. תקנה 7(ב)(2) לתקנות מחייבת את בעל הרישום להודיע למנהל מיידית באמצעות הרוקח או הרוקחת הממונה על כל מידע חדש הקשור לתכשיר שרשם. תקנה 26א לתקנות מחייבת את בעל הרישום לנהל מערכת מעקב תרופתי לתכשיר רשום, למנות אחראי או אחראית מעקב תרופתי ומסדירה את תפקידים.

נוהל זה מפרט את סוגי המידע הנדרשים לדיווח ואת לוחות הזמנים המחייבים.

עדכון מספר 4 לנוהל זה מטרתו, הטמעת דגשים בסוגיות שונות, כפי שהופצו לאורך השנים באמצעות חוזרי המחלקה לניהול סיכונים, לרבות מסמכי שאלות ותשובות.

המנהל הכללי (כהגדרתו בפקודה) רשאי לאשר שינוי או חריגה מהנוהל בהתאם לשיקול דעתו, לפי נסיבות העניין, לאחר ששוכנע כי יש הצדקה לכך.



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 4 מתוך 26	נוהל 6/04

1. הגדרות

- 1.1. "אחראי למעקב תרופתי QPPV" - כמשמעותו בתקנה 26א לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986.
- 1.2. "בעל רישום" - תושב ישראל או תאגיד הרשום בישראל שקיבל תעודת רישום של תכשיר בפנקס לפי תקנות הרוקחים (תכשירים).
- 1.3. "דו"ח בטיחות תקופתי" PSUR (Periodic Safety Update Reports) או PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) - דו"ח המוגש ע"י בעל הרישום על מנת לספק הערכה על מאזן סיכון תועלת של התכשיר בנקודות זמן מוגדרות. הנוהל הבינלאומי ICH-E2C מגדיר את הדרישות המקובלות למסמך.
- 1.4. "דיווח יזום" (Solicited report) - כהגדרתו בנוהל הבינלאומי ICH-E2D.
- 1.5. "דיווח ספונטני" (Spontaneous report/Unsolicited report) - כהגדרתו בנוהל הבינלאומי ICH-E2D.
- 1.6. "המנהל" - המנהל הכללי של משרד הבריאות, לרבות עובד משרד הבריאות שהמנהל אצל לו בכתב את סמכויותיו לפי פקודת הרוקחים ותקנותיה, כולן או מקצתן.
- 1.7. "סיגנל" - כפי שמוגדר על ידי ארגון הבריאות העולמי (WHO) - [Uppsala Monitoring Center](http://Uppsala.Monitoring.Center).
- 1.8. "מידע בטיחות חדש" - כל מידע בטיחותי העלול להשפיע על בטיחות התכשיר כמפורט בסעיפים 5.1-5.3 בנוהל זה.
- 1.9. "תופעת לוואי Adverse Drug Reaction (ADR)" - תופעה לא רצויה ולא מכוונת כתוצאה משימוש בתכשיר.
- 1.10. "תופעת לוואי בשכיחות חריגה" - תופעת לוואי שיש חשד לעלייה בשכיחותה מעבר למוכר בספרות המקצועית.
- 1.11. "תופעת לוואי חמורה Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)" - תופעת לוואי, הפיכה או בלתי הפיכה, שהתקיים לגביה אחד מאלה: (1) גרמה למוות; (2) מסכנת חיים; (3) גרמה לנכות, למוגבלות קשה או ממושכת או לתחלואה קשה או ממושכת; (4) הצריכה אשפוז, או גרמה להארכת אשפוז



המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי	דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש
נוהל 6/04	עמוד 5 מתוך 26

- קיים ; (5) גרמה למום מולד או לפגיעה בהריון כתוצאה מטיפול בתכשיר בתקופת
ההיריון ; (6) גרמה לאירועים רפואיים משמעותיים אחרים אשר עלולים לסכן את
המטופל או שמצריכים התערבות רפואית למניעת המצבים המנויים לעיל.
- 1.12. **"תכשיר"** - כהגדרתו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א-1981.
- 1.13. **"תכשיר רשום"** - תכשיר הרשום בפנקס ואשר רישומו תקף.
- 1.14. **"תכשיר פטור מרישום"** - תכשירים הפטורים מרישום לפי תקנה 29
והשימוש בו נעשה בהתאם להסכמת המנהל כאמור בתקנה 29.



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 6 מתוך 26	נוהל 6/04

2. מסמכים ישימים

- 2.1. פקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א-1981.
- 2.2. תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986.
- 2.3. הנחיות ה-EMA על Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP).
- 2.4. הנהלים ההרמוניים הבינלאומיים ל**בטיחות**, **איכות** ו**יעילות** של תכשירים :
ICH, Safety Guidelines (S), Quality Guidelines (Q) and Efficacy Guidelines (E)

3. מהות

הנוהל מתאר את סוגי אחריות אחראי מעקב תרופתי על פי תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986 -תקנה 26א, 26ב, 26ג, 26ד, 26ח, 26יב. כמו כן, הנוהל מפרט את אחריות היבואן במקרה של תכשיר פטור מרישום בהתאם להוראות תקנה 26ז.

הנוהל בא להסדיר את עבודת אחראי מעקב תרופתי בהתאם להוראות החוק ונהלי משרד הבריאות.



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 7 מתוך 26	נוהל 6/04

4. אחריות

- 4.1. באחריות בעל הרישום לנהל מערכת למעקב אחר תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש עבור תכשיר אותו רשם.
- 4.2. באחריות בעל הרישום למנות מטעמו אחראי מעקב התרופתי (QPPV). באחריות ה-QPPV ליישם הוראות אגף הרוקחות בהתאם למתואר בנוהל זה.
- 4.3. אישור המינוי של אחראי מעקב תרופתי יינתן בכתב מאת המנהל (המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי). כתב המינוי אינו מוגבל בזמן.
 - 4.3.1. בעל הרישום ימלא בנספח 2 בנוהל זה את פרטי האחראי למעקב תרופתי ויעבירם למנהל יחד עם קורות חייו ופרטי ההתקשרות של אחראי מעקב תרופתי לתיבת דוא"ל: ADR@moh.gov.il.
 - 4.3.2. בעת היעדרות זמנית (פחות מ-30 ימי עבודה) יש לעדכן את המחלקה לניהול סיכונים בצירוף פרטי התקשרות של ממלא או ממלאת המקום.
 - 4.3.3. בעת היעדרות העולה על 30 ימי עבודה, יש להגיש בקשה למינוי גם של ממלא המקום.
 - 4.3.4. בעת הפסקת עבודה של אחראי מעקב תרופתי, מכל סיבה שהיא, חובה על בעל הרישום לדווח על כך בהקדם האפשרי, בנסיבות העניין, למנהל, ולא יאוחר מ-14 יום לפני מועד סיום העסקתו.
 - 4.3.5. רשאי המנהל לבטל את המינוי בהתאם להוראות תקנה 26ט(א) במקרים בהם פעל ה-QPPV באופן העלול להזיק לבריאות הציבור או בניגוד לתקנות, התנהג בדרך שאינה הולמת את מקצועו, גילה חוסר אחריות או רשלנות במילוי תפקידו, או הורשע או ניתן נגדו צו בקובלנה כמפורט בתקנה 26ט(א)(4) לתקנות.
- 4.4. באחריות יבואן של תכשיר פטור מרישום ליישם הנחיות אגף הרוקחות בהתאם למפורט בסעיף 5.3 בנוהל זה.



המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי	דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש
נוהל 6/04	עמוד 8 מתוך 26

5. יישום

חובת הדיווח בסעיפים הבאים, למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי, מתייחסים גם לשימוש **שלא** בהתאם לתנאי הרישום של התכשיר.

5.1. כללי

5.1.1. בעל הרישום חייב לנהל מערכת למעקב אחר תופעות לוואי

ומידע בטיחות חדש עבור כל תכשיר אותו רשם. חובת המעקב חלה מרישום התכשיר בפנקס ועד סיום תוקף האצווה האחרונה של התכשיר המשווקת בישראל. חובת הגשת המידע הבטיחותי למנהל כמפורט בנוהל חלה עם תחילת שיווק התכשיר בישראל ועד סיום תוקף האצווה האחרונה של התכשיר המשווקת בישראל.

5.1.2. בעל הרישום יערוך חוזה התקשרות עם יצרן התכשיר, אשר במסגרתו תיקבע חובת היצרן להעביר לו מידע הנדרש לו לצורך ביצוע תפקידיו כאמור בנוהל זה, באופן שוטף ומיידי.

5.1.3. **מועדי הדיווח** - לוחות הזמנים הינם מיום קבלת המידע ע"י בעל הרישום בישראל, אלא אם צויין אחרת.

5.1.4. ככל שיעלה צורך, המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי רשאית לדרוש נתוני בטיחות נוספים בלוחות זמנים אשר יקבעו בהתאם להשלכות הצפויות על בריאות הציבור.

5.2. סוגי הדיווח ולוחות הזמנים

5.2.1. מידע בטיחותי מרשויות בריאות והודעות לצוות הרפואי

5.2.1.1. יש להגיש את המידע הבא:

א- איסור, הגבלה או אזהרה שקשורה לבעיית בטיחות (קיימת או פוטנציאלית כולל הודעה על פתיחת חקירה ובקשה למידע לביצוע חקירה) שקבעה רשות בריאות במדינה מוכרת לגבי תכשיר, שיוקו או השימוש בו.



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 9 מתוך 26	נוהל 6/04

ב- הודעה לצוות הרפואי או לציבור שפרסמו יצרן, בעל רישום או רשות בריאות במדינה מוכרת כאמור לגבי תכשיר, שיווקו והשימוש בו, שקשורה לתופעות לוואי, למעט עדכון בעלון של התכשיר או עלון החברה (אשר אינו מלווה בהודעת רשות או הודעה לצוות רפואי).

5.2.1.2. הדיווח מידי ולא יאוחר מ-3 ימי עבודה.

5.2.1.3. על מנת להגיש את המידע המבוקש, יש לבצע חיפוש יזום באתרים של רשויות בריאות בהתאם לדגשים הבאים:

א- חיפוש המידע יבוצע לכל הפחות באתרי FDA ו-EMA ובמדינת האסמכתה לעלוני התכשיר המאושרים בישראל. עבור מולקולות שאינן רשומות ב-FDA או EMA, יש לעקוב אחר המידע מהרשות הרגולטורית של מדינת האסמכתה לעניין עלונים.

ב- חיפוש המידע באתרי רשויות של מדינות מוכרות **נוספות** אינו חובה, אך ככל ומתקבל מידע אצל בעל הרישום יש להגישו.

5.2.2. דיווחי תופעות לוואי פרטניים לאחר שיווק

Post marketing Spontaneous reporting of individual case safety report (ICSRs):

5.2.2.1. קיימים 4 קריטריונים מינימליים לדיווח תקף (valid)

- א- פרטי המטופל - לפחות אחד הפרטים הבאים: גיל, מגדר, ראשי תיבות או שם וכו'.
- ב- פרטים מזהים של הגורם המדווח
- ג- שם התרופה / התכשיר החשוד
- ד- תופעת הלוואי

5.2.2.2. חובת הדיווח חלה על דיווחים ספונטניים תקפים. עבור דיווחים

שאינם ספונטניים (solicited) נדרש דיווח כאשר מדובר בתופעת לוואי חמורה, הקשורה לתרופה. אין צורך בהעברת דיווחים שאינם ספונטניים והוערכו כאינם קשורים לתרופה או כאלה שאינם



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 10 מתוך 26	נוהל 6/04

חמורים, אלא אם מדובר בסיגנל. במקרים הבאים לא נדרשת הגשה פרטנית של דיווחים שאינם ספונטניים למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי:

א- מחקר קליני בתכשירים **לא רשומים** – יש לדווח לפי הנחיות נוהל 164 של אגף הרוקחות.

ב- מחקר קליני בפאזה 2-3 בתכשירים **רשומים**, להתוויה **לא רשומה** - יש ליידע את המחלקה לניהול סיכונים אודות **סיגנלים** שדרשו פעילות, בנוסף לדיווח הנדרש לפי נוהל 164.

5.2.2.3. ככלל, אין צורך להגיש את הדיווחים הבאים כפרטניים: דיווחים אודות מינון יתר (overdose), שימוש לרעה (abuse), misuse, שימוש מחוץ להתוויה (off label), חוסר יעילות (lack of efficacy), טעויות בתרופות (medication error), חשיפה תעסוקתית (occupational exposure), שימוש באוכלוסיות מיוחדות (הריון, הנקה, ילדים, קשישים) אשר אינם כוללים תופעת לוואי. ככל שהדיווחים הם בעלי השלכות על בטיחות התכשיר ומשפיעים על מאזן סיכון-תועלת, יש לדווח כסיגנל. למרות האמור לעיל, במקרים הבאים יש צורך בהגשת דיווח פרטני:

א- חוסר יעילות במהלך 12 החודשים הראשונים לשיווק פורמולציה חדשה (שינוי TypeII) כמפורט בסעיף 5.2.2.8 (ג). מקרים אחרים ידווחו לפי שיקול דעת קליני, בהתאם להשלכות אפשריות של חוסר היעילות

ב- במקרה של חשיפה בהריון- על בעל הרישום לבצע מעקב אחר תוצא (outcome) ההריון ולדווח למשרד הבריאות את התוצא עבור תרופות אסורות לשימוש בהריון.

5.2.2.4. הדרישות המפורטות בנוהל רלוונטיות גם לדיווחים המאותרים במסגרת ניטור של מדיה דיגיטלית, הנמצאים באחריות

דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 11 מתוך 26	נוהל 6/04

בעל הרישום וכן דיווחים העונים להגדרות המפורטות לנוהל ממדיה דיגיטלית שאינה באחריות בעל הרישום, אך הובאו לידיעתו.

5.2.2.5. בעל הרישום, באמצעות אחראי המעקב התרופתי, יפעל להשגת מירב הפרטים הנדרשים לחקירת תופעת הלוואי בהתאם לשדות המידע המופעים בטופס הדיווח של משרד הבריאות ויתעד את מאמציו להשגת פרטים אלו. מאמצים אלו יוצגו למשרד הבריאות עפ"י דרישה. יובהר כי במידע מלא אין מדובר בפרטים מזהים של המטופל אלא במידע הנדרש בהתאם לטופס הדיווח.

5.2.2.6. בעל הרישום ינחה את עובדיו, אשר אמונים על השגת המידע, לעשות מאמץ לקבל מידע מלא ככל הניתן ולבקש את הסכמת הגורם המדווח לביצוע Follow up במידת הצורך (במיוחד כשמדובר בתופעת לוואי חמורה). אם המידע הגיע לבעל הרישום מהמטופל, יש לנסות ולקבל את פרטי הרופא המטפל ואת הסכמת המטופל לקבלת מידע נוסף מאת הרופא במידת הצורך.

5.2.2.7. דיווחי Follow up

א- יש להגיש דיווחי Follow up לכל תופעות הלוואי החמורות שדווחו ככלל, וכן עבור דיווחים נוספים, במידה ויתבקש לכך בעל הרישום על ידי המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי, באמצעות עדכון הטופס המקוון / מערכת הכספות עם הדיווח המקורי. מומלץ לדווח עם פרטים מלאים, ככל שניתן, וללא פגיעה בפרטיות המטופל במטרה למנוע כפל דיווחים.

ב- אם לא ניתן להשיג מידע חדש תוך חודשיים, מיום העברת הדיווח הראשוני למשרד הבריאות, יש לתעד את הניסיונות הלא מוצלחים להשגת המידע הדרוש ולשמרם אצל בעל הרישום. המידע יוצג למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי עפ"י דרישה.

דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 12 מתוך 26	נוהל 6/04

ג- אם התקבל follow-up, ללא מידע משמעותי התורם להערכת הדיווח, אין צורך להגישו.

5.2.2.8. דיווח מידי ולא יאוחר מ-15 ימים קלנדריים עבור:

- א- כל תופעת לוואי חמורה (Serious ADR) שהתגלתה בישראל.
- ב- דיווחי Follow up כמפורט בסעיף 5.2.2.7.
- ג- תופעת לוואי (ADR) או חוסר יעילות שהתגלתה במהלך 12 החודשים הראשונים לשיווק התכשיר בפורמולציה חדשה בישראל; שינויי פורמולציה לעניין זה יוגדרו כשינויי פורמולציה מ-Type II הנוגע להרכב התכשיר (B.II.a.3) בהתאם להגדרות הדירקטיבה האירופאית. בנוסף, יש לדווח על צבר המעיד על שכיחות חריגה בתכשיר לאחר שינוי פורמולציה שאינו מ-Type II; יש לפרט בדיווח את מהות השינוי והמועד בו הוטמע.

5.2.2.9. דיווחים על תופעות לוואי לא חמורות (ידועות ולא ידועות) מישראל יוגשו לכל המאוחר תוך 90 ימים.

5.2.3. סיגנלים

- 5.2.3.1. בעל הרישום יגיש סיגנלים, בין היתר, מהמקורות הבאים:
 - א- פרסומים בספרות המקצועית הרפואית הכוללים מידע בטיחותי חדש. יש לבצע סקירת ספרות הכוללת לכל הפחות כתבי עת במאגר ה-PUBMED. מומלץ לנטר פרסומים בכתבי עת מקומיים. [ככל שבסקירת הספרות עלה דיווח תקף אודות תופעת לוואי, אשר התרחשה בישראל, יוגש הדיווח בהתאם לדרישות המפורטות בסעיף 5.2.2].
 - ב- תופעות לוואי (גם מחוץ לישראל) שהוערכו כבעלות השלכה על בטיחות התכשיר ומחייבות התייחסות.

דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 13 מתוך 26	נוהל 6/04

ג- לגבי תופעת לוואי בשכיחות חריגה, הערכה ייזומה של שכיחות חריגה של תופעות לוואי בישראל תבוצע ע"י בעל הרישום אחת לשלושה חודשים ביחס לדיווחים בישראל, אלא אם בעל הרישום מקבל מידע על שכיחות חריגה באמצעות סיגנלים מבעל הרישום/ יצרן בחו"ל.

5.2.3.2. דיווח על סיגנל, אשר הוערך ע"י בעל הרישום ואושר (Confirmed) על ידו יועבר באמצעות מייל עבור כל תכשיר וכל סיגנל בנפרד.

5.2.3.3. למרות האמור בסעיף 5.2.3.2, יש לדווח על סיגנל אשר הוערך ע"י בעל הרישום והופרך (Refuted), אם אושר (Confirmed) ע"י רשות רגולטורית במדינה מוכרת.

5.2.3.4. הודעה על סיגנל תכלול את תיאור הסיגנל, מקור המידע והרקע לסיגנל, התייחסות בעלוני התכשיר, הערכת החברה, הפעולות המתוכננות בעקבות הסיגנל ובכלל זאת, הפעילות המתוכננת בישראל עם לוחות הזמנים הצפויים בהתאם לנספח 6 לנוהל זה.

5.2.3.5. דיווח לא יאוחר מ-30 ימים קלינדריים. במקרים בהם בעל הרישום סבור כי מדובר בסיכון משמעותי המחייב התייחסות דחופה של המנהל (Emerging safety issue), יש להעביר את ההודעה באופן מיידי ולא יאוחר מ-3 ימי עבודה. יש לציין זאת בכותרת המייל.

5.2.3.6. סיגנל של תכשיר וטרינרי

א- יש להודיע למחלקה על מידע חדש המשנה את מאזן סיכון/תועלת של התכשיר או מידע על סיכונים חדשים לא יאוחר מ-30 ימים מקבלת המידע אודות סיגנל אצל בעל הרישום. ככל שהסיגנל אינו משנה את מאזן סיכון/תועלת יש להגיש דו"ח סיגנל עד למועד הנקבע ע"י הרשות האירופאית

דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 14 מתוך 26	נוהל 6/04

(Due date). אם המולקולה אינה מופיעה ברשימה האירופאית, יש לפנות למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי לקבלת תאריך הגשה.

ב- הודעה על סיגנל וטרינרי תכלול את מקור הסיגנל, תיאור הסיגנל, מידע סטטיסטי לרבות נתוני היארעות, מידע נוסף מהספרות וממקורות נוספים, הערכת הסיגנל ע"י בעל הרישום בציון הפעולה הנדרשת ולוחות הזמנים.

ג- הודעה על סיגנל אשר אינו משנה את מאזן סיכון/תועלת של התכשיר תכלול רקע לסיגנל לרבות מספר מקרים ועמדת בעל הרישום.

5.2.4. דו"ח בטיחות תקופתי (PSUR או PBRER)

5.2.4.1. תקופת הדו"ח ומועד הגשתו יקבעו בהתאם ללוחות הזמנים המפורסמים באתר האיחוד האירופאי (EURD List) כעדכונו מזמן לזמן.

5.2.4.2. יש להעביר את הדו"ח בצירוף ההצהרה החתומה תוך 7 ימי עבודה מהמועד להגשת הדו"ח התקופתי לפי לוחות הזמנים האירופאים.

5.2.4.3. אם התכשיר לא מפורסם בלוחות הזמנים לעיל, או מדובר בתכשיר עבורו לא נדרש דיווח עפ"י האיחוד האירופאי (כגון תכשיר גנרי), יש לפנות למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי לקבלת פטור מהגשה או לקבלת לוחות זמנים ואופן הגשה. ככלל, לא ינתן פטור מהגשת דו"ח בטיחות לתכשיר גנרי במקרים בהם לא רשום או משווק תכשיר אתי עבורו מוגש דו"ח בטיחות או במקרים בהם המחלקה לניהול סיכונים סבורה כי יש צורך בהגשה בהתאם לפרופיל הבטיחות של התכשיר.

דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 15 מתוך 26	נוהל 6/04

בעלי רישום של תכשירים גנריים, המכילים את אותו חומר פעיל, באותה צורת מתן והתוויה, רשאים להגיש דו"ח בטיחות תקופתי משותף תוך התייחסות פרטנית למידע הרלוונטי לכל תכשיר.

5.2.4.4. בקשות לפטור מהגשת דו"ח בטיחות תקופתי יוגשו למחלקה לניהול סיכונים בטופס ייעודי (נספח 4), לא יאוחר מחודש מתאריך הDLP (Data lock point) של הדוח.

5.2.4.5. בהתאם לצורך, רשאית המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי לבקש מבעל הרישום להגיש דו"ח בטיחות תקופתי שלא בהתאם ללוח שנקבע.

5.2.4.6. אחראי מעקב תרופתי יעניין בדו"ח הבטיחות התקופתי לכל הפחות בפרקים המפורטים בהצהרה בהתאם לנספח 1 בנוהל זה וימלא את ההצהרה, שתוגש מלאה וחתומה. בהצהרה, יש להתייחס למידע בעל השלכות על בטיחות התכשיר המופיע בתקציר המנהלים וכן מידע נוסף הקיים בסעיפים הנדרשים לקריאה (כמפורט בנספח) ואינו קיים בתקציר.

5.2.4.7. יש להקפיד להתייחס בהצהרה (נספח 1) לצעדים שננקטו או מתוכננים להינקט על סמך מסקנות הדו"ח לשינוי תנאי השיווק של התכשיר מסיבות בטיחות ע"י היצרן או רשויות רגולטוריות. יש לפרט את הצעדים שננקטו או שיינקטו, המידע הבטיחותי התומך והפעילות המתוכננת בישראל בציון לוחות זמנים (לדוגמה ככל בתקופת הדו"ח ננקטו צעדים לשינוי תנאי השיווק של התכשיר, יש להתייחס בהצהרה לסטטוס עדכון העלונים בישראל תוך ציון לוחות זמנים).

5.2.4.8. תכשירים וטרינרים - אין צורך בהגשת דוחות בטיחות תקופתיים. עבור תכשירים אלו תוגש הצהרת אחראי מעקב תרופתי בהתאם לנספח 5 לנוהל זה במועד הנקבע ע"י הרשות האירופאית (Due date) או ע"י המחלקה לניהול סיכונים.



המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי	דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש
נוהל 6/04	עמוד 16 מתוך 26

5.2.5. דרישות דיווח נוספות

5.2.5.1. DSUR (Development Safety Update Report) לתרופות רשומות

עבור מתנהלים מחקרי Post-Marketing בישראל יוגש בתוך 60 יום מהפקתו.

5.2.5.2. כל מידע אשר הגיע לידיעת בעל הרישום בישראל והינו בעל

השלכות אפשריות על בטיחות התכשיר שאינו כלול בסעיפים לעיל ידווח באופן מיידי ולא יאוחר מ-15 ימים קלנדריים.

5.3. דרישות מעקב תרופתי אחר תכשיר פטור מרישום

5.3.1. יבואן המשווק תכשיר פטור מרישום לפי תקנה 29 (א) לתקנות יעביר

למחלקה לניהול סיכונים דיווחים על תופעות לוואי שהתקבלו אצלו באופן מיידי ולא יאוחר מ-15 ימים על תופעות לוואי חמורות או בשכיחות חריגה ותופעות לוואי לא חמורות לכל המאוחר תוך 90 יום.

5.3.2. דרישות הדיווח של תופעות לוואי מטיפול חמלה או named patient

use יקבעו בהתאם לאופן איסוף הדיווחים. ככל שאיסוף הדיווחים הוא לא במסגרת תוכנית ניטור יזום לאיסוף דיווחים, יש להגישם בהתאם לדרישות המפורטות בסעיף 5.3.1. ככל שמדובר בדיווח יזום (Solicited), יש לדווח עפ"י המפורט בסעיף 5.2.2.2.

5.3.2.1. דיווחי תופעות לוואי בתרפיות מתקדמות, יש להעביר למחלקה לניסויים קליניים.

5.4. אופן הדיווח

5.4.1. דיווחים פרטניים ותיאורי מקרה מהספרות, שהתרחשו בישראל

יועברו באמצעות [הטופס המקוון](#) הנמצא באתר משרד הבריאות או באמצעות מערכת הכספות בקובץ E2B וזאת לאחר שה-QPPV וידא כי הדיווח תקין ותקף.

5.4.2. כל הדיווחים האחרים ישלחו בדוא"ל לתיבת ADR@moh.gov.il. דו"ח

תקופתי מלא ישלח בליווי הצהרה (נספח 1).



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 17 מתוך 26	נוהל 6/04

5.4.3. **סיגנלים** יישלחו בדוא"ל לתיבת ADR@moh.gov.il, לפי הפורמט המוגדר בנספח 6, עם כל הצרופות הרלוונטיות. יש למלא את כל השדות בנספח.

5.4.4. דיווח על **שכיחות חריגה** ישלחו ל- ADR@moh.gov.il וזאת בנוסף לדיווח הפרטני כמפורט בסעיף 5.2.2.

5.5. תיעוד ושמירה של מסמכי מעקב תרופתי

5.5.1. שמירת המסמכים תעשה בהתאם למפורט בתקנה 26 ח לתקנות.
5.5.2. אחראי מעקב תרופתי חייב להעמיד הרשומות שלו לעיון עבור המנהל בכל עת שיתבקש לכך.

5.6. שמירה על סודיות רפואית ופרטיות המטופל

5.6.1. קיום דרישות נוהל זה יבוצע תוך שמירה על סודיות רפואית ופרטיות המטופל בהתאם לתקנה 26 יב בתקנות ולא יפגעו בפרטיות המטופל לפי הוראות חוק הגנת הפרטיות התשמ"א - 1981.

6. תמיכה

6.1. **בנושאי רוקחות – ניהול סיכונים** ניתן לשלוח שאלות לתיבת הדוא"ל: ADR@moh.gov.il.

7. היסטוריית שינויים

הגרסה	מיקום השינוי	תיאור
01		



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 18 מתוך 26	נוהל 6/04

8. נספחים

8.1. נספח 1 – הצהרה לדו"ח בטיחות תקופתי – PSUR או PBRER

סימוכין:

תאריך:

לכבוד

מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי

אגף הרוקחות, משרד הבריאות

הנדון: הצהרה לדו"ח בטיחות תקופתי

אני _____ אחראית/מקב תרופתי של בעל הרישום _____, מעביר/ה אליכם את דו"ח הבטיחות התקופתי והמסקנות שלו (Executive Summary)

לתכשיר: _____ מספר רישום: _____

אסמכתה לעלון המאשר בישראל: _____

מספר הדו"ח: _____

לתקופה מ _____ עד _____ לאחר שקראתי את התקציר והמסקנות של הדו"ח וכן את הסעיפים הבאים ב-PSUR:

- Actions Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons
- Changes to Reference Safety Information
- Data in Summary Tabulations
- Overall Safety Evaluation

או לסעיפים הבאים ב-PBRER וב-PSUR החדש

- Actions Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons
- Changes to Reference Safety Information



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 19 מתוך 26	נוהל 6/04

- Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events from Clinical Trials
- Cumulative and Interval Summary Tabulations from Post-marketing Data Sources
- Long-term Follow-up
- Overview of Signals: New, Ongoing, or Closed
- Signal and Risk Evaluation
- Integrated Benefit-risk Analysis for Approved Indications
- Conclusions and Actions

☐ היו / לא היו אירועים בעלי השלכות על בטיחות התכשיר על פי התקציר והמסקנות ו/או הסעיפים שנקראו.

אם היו, יש לפרט בקצרה כולל הפניה לפרק המתאים (או העתקה של המידע הרלוונטי). יש לציין רלוונטיות לישראל, כולל התייחסות ללוחות זמנים.

☐ ננקטו / לא ננקטו צעדים לשינוי תנאי השיווק של התכשיר, בתקופת הדו"ח מסיבות בטיחות ע"י היצרן או רשויות FDA, EMA או רשות אחרת כפי שמופיעה בדו"ח (כולל עדכון עדכונים שנעשו ב-CCDS - Company Core Data Sheet של התכשיר, הוספה של aRMm ב eu-RMP)

אם ננקטו צעדים לשינוי תנאי השיווק כאמור בפסקה לעיל, יש לפרט בקצרה את הצעדים שננקטו, המידע הבטיחותי שהוביל לנקיטת צעדים אלו ובהתאם מה בוצע /



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 20 מתוך 26	נוהל 6/04

יבוצע לאור צעדים אלו בארץ, כולל התייחסות ללוחות הזמנים הצפויים-

חתימה וחותמת: _____ תאריך: _____

אני אחראי/ת מעקב תרופתי מעביר לידיעת הרוקח/ת הממונה העתק של נספח זה.

מיון



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 21 מתוך 26	נוהל 6/04

8.2. נספח 2 – בקשה לאישור מינוי אחראי/ת מעקב תרופתי (QPPV)

סימוכין:

תאריך:

לכבוד

מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי

אגף הרוקחות, משרד הבריאות

הנדון: בקשה לאישור מינוי אחראי/ת מעקב תרופתי (QPPV)

הריני לבקש אישורכם למנוי של _____

מספר ת.ז. _____

כאחראי/ת מעקב תרופתי QPPV של שם החברה _____

לצורך ביצוע הפעולות הנדרשות בהתאם לנוהל זה ולנהלים המתפרסמים מעת לעת ע"י משרד הבריאות. ידוע לי כי אחראי מעקב תרופתי QPPV הינו הסמכות המקצועית האחראית על מעקב תרופתי מטעם בעל הרישום על-פי נוהל דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש ועל-פי תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986.

הנני מתחייב/ת להעביר לאחראי מעקב תרופתי QPPV את כל המידע הרלבנטי לעבודתו על מנת שיוכל לבצעה כאמור.

☐ רצ"ב קורות חיים, כולל פרטי התקשרות, פירוט על ניסיון מקצועי, והשתלמויות מקצועיות.

בכבוד רב,

שם הגורם הממנה

תפקידו

חתימה



המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי	דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש
נוהל 6/04	עמוד 22 מתוך 26

8.3. נספח 3 – אישור מינוי לאחראי מעקב תרופתי

סימוכין:

תאריך:

לכבוד

שם

הנדון: אישור מינוי לאחראי/ת מעקב תרופתי (QPPV) לחברת _____

הריני לאשר את המנוי של _____

מספר ת.ז. _____

כאחראי/ת מעקב תרופתי QPPV של שם החברה _____

כתובת _____

אחראי מעקב תרופתי QPPV הוא הסמכות המקצועית האחראית על מעקב תרופתי מטעם בעל הרישום על-פי נוהל דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש.

תוקף אישור זה מיום

הערות:

בכל מקרה של סיום התפקיד כמפורט באישור זה, יש להודיע על כך בכתב

בכבוד רב,

מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי

העתק:

הגורם הממנה

מנהל אגף רוקחות



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 23 מתוך 26	נוהל 6/04

8.4. נספח 4 – בקשת פטור מהגשת דוח בטיחות תקופתי

סימוכין:

תאריך:

לכבוד

המחלקה לניהול סיכונים

מוגש בקישור*

*הערה: יוגש לא יאוחר מחודש לפני ה-DLP.

הנדון: בקשה לפטור מהגשת דוח בטיחות תקופתי (PSUR)

שם התכשיר	
חומר פעיל	
תאריך רישום התכשיר בישראל	
האם התכשיר גנרי?	
במידה והתכשיר גנרי, האם רשום בישראל	
תכשיר מקור?	
האם הוגש (למחלקה לניהול סיכונים) בעבר	
PSUR עבור התכשיר ומתי?	
האם התכשיר משווק במדינות נוספות ואילו?	
האם באירופה יש חובת הגשת עבור המולקולה	
(גם תכשירים גנריים)?	
מועד הגשה לפי ה-EMA/ מועד הגשה שניתן ע"י	
המחלקה לניהול סיכונים	
DLP	
סיבת בקשת הפטור	
האם התכשיר משווק בישראל?	
במידה והתכשיר לא משווק, מתי שווק	
לאחרונה?	



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 24 מתוך 26	נוהל 6/04

שם התכשיר	
במידה והתכשיר טרם שווק בישראל, מה הצפי לתחילת שיווקו בישראל?	
במידה והופסק שיווק התכשיר לצמיתות מה תוקף האצווה האחרונה ששווקה?	
האם ניתן בעבר פטור מהגשת דוח בטיחות תקופתי למחלקה לניהול סיכונים? במידה וכן – באיזה תאריך?	

הערות

חתימת ה-QPPV: _____



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 25 מתוך 26	נוהל 6/04

8.5. נספח 5 – הצהרה שנתית לתכשירים וטרינריים

סימוכין:

תאריך:

לכבוד

המחלקה לניהול סיכונים

הנדון: הצהרה שנתית לתכשירים וטרינריים

מספר רישום התכשיר: _____
אני _____, אחראית/מקב תרופתי של בעל הרישום _____ מעביר/ה
אליכם הצהרה שנתית אודות התכשיר _____, עד לתקופה
מ _____ עד _____

מאזן תועלת / סיכון:

- ☐ מאזן תועלת סיכון של התכשיר נותר ללא שינוי.
- ☐ חל שינוי במאזן תועלת סיכון של התכשיר/מתקיימת הערכה מחודשת בנוגע למאזן תועלת סיכון של התכשיר. פרט:
- (בפירוט יש לכלול אירועים בעלי השלכות על בטיחות התכשיר, צעדים שנקטו לשינוי תנאי השיווק של התכשיר מסיבות בטיחות ע"י היצרן או ע"י רשויות בריאות מוכרות, ובהתאם מה בוצע / יבוצע לאור צעדים אלו בישראל)

עבודה לפי תקנות רוקחים (תכשירים), נוהל 6:

- ☐ הנני מצהיר/ה כי תהליך שוטף ומתמשך לניהול סיגנלים מתבצע על פי הנחיות המחלקה לניהול סיכונים וכל הסיגנלים שהוערכו הוגשו למחלקה, על פי ההנחיות.

חתימה וחותמת: _____ תאריך: _____



דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש	המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי
עמוד 26 מתוך 26	נוהל 6/04

8.6. נספח 6 – תבנית להגשת סיגנלים למחלקה לניהול סיכונים

שם תכשיר
חומר פעיל
מדינת אסמכתא לעלונים
תיאור הסיגנל
מועד פתיחת סיגנל
סטטוס
מקור הסיגנל
רקע לפתיחת הסיגנל
סיכום הערכת החברה
התייחסות לנושא בעלון המאושר בישראל
התייחסות לנושא ב-CCDS
מסקנות
פעילות מתוכננת עם לוחות זמנים
פעילות מתוכננת בישראל עם לוחות זמנים