

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 1 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

אגף הרוקחות



הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים

נוהל מספר PUB-003/07

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
רחל שימונוביץ	מפקחת GMP ארצית	14/01/2016	
ד"ר עפרה אקסלרוד	מנהלת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, סגנית מנהל האגף	18/01/2016	
ד"ר איל שורצברג	מנהל אגף הרוקחות	25/1/2016	
שרה קובריגרו	מנהל הבטחת איכות		

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 2 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

1. היקף

1.1 נוהל זה מתייחס:

- 1.1.1 לקבלה, טיפול וסיווג של דיווחים על פגם/ חשד לפגם באיכות של
 - 1.1.1.1 תכשיר רפואי המיועד לשימוש בבני אדם או בבעלי חיים כולל תכשירים בניסויים קליניים.
 - 1.1.1.2 חומר גלם פעיל (להלן חומר גלם)/חומר ביניים* המשמש בייצור תכשיר רפואי לתכשירים וחומרי גלם /חומרי ביניים המיוצרים בישראל לשימוש מקומי ו/או ייצוא וכן לתכשירים וחומרי גלם / חומרי ביניים מיובאים
 - 1.1.1.3 לקבלת החלטות בדבר דרך הטיפול בהודעה (החזרה מן השוק, תיוק, מעקב, הודעה מהירה לרשות אחרת וכדומה).
- * בכל מקום בנהל בו מוזכר חומר גלם, ההתייחסות היא לחומרי גלם פעילים וחומרי ביניים.
- 1.2 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 יצור נאותים לתכשירים), התשס"ח – 2008 חייב יצרן/יבואן של חומר גלם, בעל אישור יצרן/יבואן, בעל רישום, לדווח למנהל על פגם בתכשיר רפואי או חומר גלם על פי ההנחיות בנהל זה.
- 2.2 חובת הדיווח חלה גם על
 - 2.2.1 יצרני/יבואני חומרי ביניים
 - 2.2.2 מוסד רפואי המייבא תכשיר באישור ע"פ תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986 (להלן תקנה 29).
- 2.3 הודעה על פגם תבוא בעקבות גילוי מידע חדש הנוגע לאיכות התכשיר היכול להוביל להחזרה מן השוק או הגבלת אספקה, מקרים כגון: פגם בייצור, פגם ביציבות, זיוף, שלילת אישור GDP/GMP (מפעל, מעבדת שירות, בית מסחר וכדומה), כישלון ב-Media Fill ועוד.
- 2.4 ההודעה יכולה להגיע בעקבות תלונה מצוות רפואי, תלונה מהציבור, מעבדה רגולטורית או מרשות רגולטורית אחרת (Rapid Alert).
- 2.5 דוגמאות לפגמי איכות הנדרשים בדיווח מתוארים בהגדרות תחת רמות סיכון כמוגדר להלן בפרק הגדרות.
- 2.6 דיווח על פגם יעשה על פי ההנחיות המפורטות בנהל **טרם** ביצוע החזרת התכשיר/חומר הגלם מהשוק.
- 2.7 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.

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/07	עמוד 3 מתוך 16

3. הגדרות

"אישור יצרן/יבואן" - כמשמעותו בתקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים) - התשס"ט - 2008 (להלן תקנות תנאי ייצור נאותים).

"אצווה" - כמשמעותה בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986 (להלן: תקנות תכשירים).
 "בעל רישום" - כמשמעותו בתקנות תכשירים.

"הודעה מהירה (Rapid Alert)" - הודעה מהירה מרשות מפקחת אחת לרשויות מפקחות אחרות על תהליך החזרה מן השוק.

"החזרה מן השוק (Recall)" - פעולה של החזרת תכשיר מהשוק המתבצעת בתגובה למידע (בטיחותי ו/או

איכותי) למניעת השלכה על בריאות הציבור.

החזרות מן השוק של תכשירים רפואיים מסווגות על פי הדירקטיבה האירופאית לשלוש רמות לפי הסיכון היחסי:

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.

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 (לדוגמא Assay, יציבות, משקל מילוי), סגירה לא בטוחה עם השלכות רפואיות חמורות (ציטוטוקסיקה, הגנה מפני ילדים, תכשיר פוטנטי).

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.

"חומר ביניים" - חומר המיוצר בשלבי עיבוד חומר גלם פעיל והעובר שינויים מולקולריים או טיהור לפני הפיכתו לחומר גלם פעיל.

"חומר גלם פעיל" - כל חומר או תערובת חומרים המיועדים לשימוש בייצור תכשיר רפואי וכאשר משמש בייצור התכשיר, הופך להיות החומר הפעיל בתכשיר.

"פגם בתכשיר/חומר גלם" - חריגה או סטייה מתכונות נדרשות או מאפיינים משתנים של תכשיר/חומר גלם, העלולה לפגוע באיכותו, בבריאותו ו/או ביעילותו.

"רוקח אחראי" - כמשמעותו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש] - 1981 (להלן: הפקודה) או כמשמעותו בתקנות תנאי ייצור נאותים.

"רוקח ממונה" - כמשמעותו בתקנות תכשירים.

"תכשיר" - כמשמעותו בתקנות תכשירים.

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/07	עמוד 4 מתוך 16

4. תוכן הנוהל

4.1 הודעה על פגם בתכשיר רפואי

- 4.1.1 נודע לאחד מבעלי חובת הדיווח (סעיף 2.1-2.2) על פגם בתכשיר יודיע מיידית למשרד הבריאות על פי המפורט בהמשך.
- 4.1.2 ההודעה תישלח באמצעות טופס דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים בהתאם לנמענים ברשימת פרטי הקשר בסוף הטופס.
- 4.1.3 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.
- 4.1.4 המידע יעבור הערכה במשרד הבריאות לצורך קביעת השלכות הפגם על בריאות הציבור בהתאם למתואר בנהל וההחלטה תועבר אל המדווח.
- 4.1.5 באם הוחלט שיש לבצע החזרה מן השוק, היקף החזרה ייקבע על פי מידת הסיכון לציבור.
- 4.1.6 החזרה מן השוק תתבצע ע"פ נוהל של בעל הדיווח, התואם נוהל זה. הנוהל יתייחס בין היתר לנושאים הבאים: בדיקת המלאי, איתור צינורות ההפצה והכמויות שהועברו אליהם, איתור אנשי הקשר בצינורות ההפצה, ניסוח ההודעה, איסוף התכשיר מצינורות ההפצה, ספירתו ותיעודו, דיווח לרוקח המחוזי ולמחלקת ה-GMP במכון ובדיקת יעילות החזרה מהשוק הן מבחינת פרק הזמן שעבר מרגע ההודעה ועד לקבלת התכשיר חזרה והן מבחינת כמויות התכשיר (כמות שהופצה בהשוואה לכמות שהוחזרה).

4.2 דיווח על פגם בתכשיר

- 4.2.1 זמני דיווח: עם קבלת המידע אודות הפגם יש לדווח באופן מיידי (גם מחוץ לשעות הפעילות) לגורם במחלקת GMP במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה בהתאם למופיע בטבלה 1.
- תוצאות מחוץ למפרט שהתגלו עבור תכשיר במהלך בדיקות יציבות חייבות בדיווח עד 72 שעות ממועד הגילוי.
- 4.2.2 יש למלא במלואו את החלק הראשון של טופס הדיווח הנמצא באתר האינטרנט של משרד הבריאות, לצרף את המידע המרבי מדו"ח החקירה והערכת הסיכונים ולשלוח את כל נספחיו לתיבת פגם pgam@moh.health.gov.il.
- 4.2.3 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.
- 4.2.4 יש לשלוח את הטופס **על כל נספחיו** בדואר אלקטרוני לכתובת pgam@moh.health.gov.il
וכן בפקסים: 02-6551781 – 02-6551777
- 4.2.5 יש להודיע טלפונית למכון ולוודא כי הטופס התקבל. פרטי התקשרות - ראה בסוף טופס דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים.

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 5 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

4.3 חקירה

4.3.1 במקביל למשלוח ההודעה, על המדווח, לבצע חקירה למציאת סיבת השורש לפגם בתכשיר במהירות האפשרית ולבצע הערכת סיכונים הנובעים מהפגם. יש להכניס את התכשירים/ החשודים במלאי שבפיקוח המדווח, להסגר מידי **עד** לקבלת החלטת משרד הבריאות.

4.3.2 יש להעביר למשרד הבריאות דו"ח חקירה והערכת סיכונים הקשורים לפגם, ולהתייחס בעיקר להשלכות על הבטיחות ו/או היעילות של התכשיר הנדון. אם לא ניתן להשלים את שלב החקירה וניהול הסיכונים בהקדם, יש לשלוח דו"חות ביניים לא יאוחר מ-48 שעות ממשלוח ההודעה.

4.3.3 דו"ח החקירה והערכת סיכונים יכלול בין היתר:

- א. פרטי המקרה עם תאריכים ספציפיים לגבי תאריך ההתרחשות ו/או הגילוי
 - ב. 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.
 - ג. סקירה היסטורית (האם התרחש הפגם בעבר ומתי).
 - ד. 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. פעולות מתקנות ומונעות שיושמו או ייושמו לסילוק שורש הבעיה, כולל תאריכי יעד.
 - ו. סיווג הפגם על פי הסיווג הנמצא בסעיף הגדרות בנוהל זה.
 - ז. מידע המתייחס להיקף הפגם באצווה/באצוות נוספות/ תכשירים נוספים.
 - ח. 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), מטופל (רמה I).
 - ט. מסקנות והמלצות.
- 4.3.4 יש לעדכן כאמור מיידית בכל שינוי או מידע נוסף.

4.4 קבלת החלטת משרד הבריאות עבור תכשיר (טופס לתיעוד קבלת החלטות על פגם בתכשיר)

הערכת השלכות הפגם ודרכי הפעולה תיעשה בצוות המתאים ותתבסס על השיקולים הבאים:

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/07	עמוד 6 מתוך 16

- 4.4.1 הסיכון למטופל: לדוגמא סיכון לחולים מאוכלוסיות מיוחדות, סיכון של אי קבלת התרופה הנכונה, סיכון של מינון לא נכון, אינדקס טיפולי צר, סיכון 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 מושפעות באותו אופן ותפוצתן. לאחר הערכת הפגם והשלכותיו, תתקבל החלטה שתסוכם על ידי המפקח הארצי לתנאי ייצור נאותים או נציג מטעמו בחלק השני בטופס ההודעה. במידת הצורך, יופעל נוהל משברים (נוהל 84).
- במקרה והוחלט על החזרה מהשוק (מרמת סיכון I או II) בתכשיר המשוק בחו"ל, משרד הבריאות יוציא הודעת Rapid Alert לרשויות הרלוונטיות.

4.4.4 הודעה על החזרה מן השוק:

במקרים בהם הוחלט על החזרה מהשוק, תנוסח הודעה לגורמים הרלוונטיים על פי העניין:

- 4.4.4.1 **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 לרוקחים המחוזיים. בנוסף, על פי רמת הסיכון שנקבעה על ידי משרד הבריאות, לאחד או יותר מהגורמים הבאים: 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.
- 4.4.4.2 ההודעה כפי שסוכמה תפורסם באתר משרד הבריאות על ידי דובר המשרד.

- 4.4.4.3 **הודעה פומבית** - המדווח יעביר לתיבת דוא"ל "קבוצת פגם" הצעת נוסח ההודעה לציבור בהתאם לנספח 2. בטרם פרסום ההודעה לציבור היא תועבר לאישור הצוות הרחב של ניהול משברים (נוהל 84) (במידת הצורך) ותימסר לבעל הרישום, לרוקחים המחוזיים, למפקח GMP במכון ולגורמים המתאימים. בעל הרישום יפרסם את נוסח ההודעה כאמור, בתקשורת הכתובה ו/או המדוברת בהתאם לדחיפות. משרד הבריאות יפרסם פומבית את ההודעה באמצעות דוברו.

- 4.4.4.4 ההודעה תהיה בהתאם לנספחים 1 (רמת בתי מרקחת) ו-2 (רמת מטופל) 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.

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 7 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

4.4.5 המדוווח (עבור תכשירים), באמצעות הרוקח האחראי של החברה, יתאם עם הרוקח המחוזי הנוגע בדבר ועם מחלקת GMP במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה את אופן ביצוע ההחזרה מן השוק.

4.4.6 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.

4.5 החזרה מן השוק של תכשיר

- 4.5.1 החזרה מן השוק תבוצע בהתאם לנוהל הכתוב של בית המסחר לתרופות או מחסן מוסדי, המתאים לנוהל זה ואשר יכלול בין היתר:
- 4.5.1.1 טיפול במלאי – הכנסה להסגר וסימון
 - 4.5.1.2 איתור צינורות ההפצה והכמויות שהועברו לכל אחד מהם.
 - 4.5.1.3 איתור אנשי הקשר בצינורות ההפצה
 - 4.5.1.4 נוסח ההודעה לצינורות ההפצה
 - 4.5.1.5 אופן איסוף התכשיר מצינורות ההפצה וספירת הכמויות
 - 4.5.1.6 אופן תיעוד הכמויות המוחזרות בהשוואה לכמות ששווקה
 - 4.5.1.7 לוח זמנים לביצוע ודיווח לרוקח המחוזי ולמכון.

4.6 סיום טיפול בהודעה במקרה של החזרה מהשוק

- 4.6.1 בתום **שבועיים** מיום החזרת תכשיר מהשוק יגיש המדוווח באמצעות הרוקח האחראי/QP של החברה לרוקח במחוז המתאים, דו"ח ביניים הכולל עדכון נקודתי על התקדמות האיסוף מהשוק.
- 4.6.2 בתום **שישה שבועות** יוגש דו"ח סופי לרוקח במחוז המתאים, לסיכום יעילות האיסוף מהשוק ואופן הטיפול בתכשירים שהוחזרו.
- 4.6.3 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.
- 4.6.4 עד **60 יום** מהחלטת המשרד, על המדוווח להגיש למכון דו"ח חקירה מפורט הכולל את הנסיבות שהובילו להחזרת התכשיר מן השוק ופירוט הצעדים המתקנים והמונעים שננקטו למניעת הישנות הליקוי ותאריכי יעד למעקב אחר יישום. כמו כן ידווח על סיום ההחזרה מן השוק.
- 4.6.5 כאשר מדובר בגופים שונים על המדוווח 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.
- 4.6.6 כאשר לפגם יש השלכה על תיק הרישום, תועבר בקשה על ידי בעל הרישום לעדכון התיק על פי השינוי.

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 8 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

4.7 ביצוע הדמיה להחזרה מהשוק (Mock Recall)

- 4.7.1 על בעל אישור יצרן/יבואן לבצע פעם בשנה לפחות הדמיה להחזרה מהשוק.
- 4.7.2 ההדמיה תכלול את כל המחלקות המעורבות בהחזרה מהשוק.
- 4.7.3 יש לתעד את כל הפעילות על גבי טפסי החזרה מהשוק ולהעריך את יעילות התפקוד של המחלקות המעורבות.
- 4.7.4 יש לזהות בעיות שעלו במהלך התרגול ולקבוע פעולות מתקנות ומונעות.
- 4.7.5 המסמכים המתעדים את ההדמיה יהיו חשופים לבדיקת נציגי משרד הבריאות בעת ביקורות GMP.

4.8 דיווח על פגם בחומר גלם וחומרי ביניים

- 4.8.1 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.
- 4.8.2 דיווח על פגם בחומרי גלם פעילים וחומרי ביניים ייעשה על פי ההנחיות בנוהל זה למעט הנקודות המפורטות להלן:
- 4.8.2.1 ההודעה בטופס דיווח על פגם עבור חומר גלם פעיל תמולא ע"י מנהל האיכות באתר.
- 4.8.2.2 הודעה לתיבת פגם תשלח במקרים חמורים וזאת בהתאם לנוהל החברה המבוסס על Part II של ה-EudraLex.
- 4.8.2.3 קבלת החלטה על המשך טיפול תתבצע בתיאום עם משרד הבריאות.

5. אחריות ליישום

בעלי רישום, יבואנים, מפעלי התרופות בישראל, בתי מסחר לתרופות, מחסני תרופות מוסדיים, יצרני חומרי גלם, בתי מרקחת.

6. נספחים

- טופס דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים טופס לתיעוד קבלת החלטות על פגם בתכשיר
- נספח 1 – נוסח הודעה (תבנית) להחזרה מצינורות השיווק
- נספח 2 – נוסח הודעה פומבית (תבנית) ואופן פרסומה

7. מסמכים ישימים

Handling of Reports of Suspected Quality Defects in Medicinal Products

EudraLex volume 4

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

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 9 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986
 נוהל דיווח תופעות לוואי לטיפול תרופתי ע"י בעל רישום (נוהל 6)
 פקודת הרוקחים [נוסח חדש] התשמ"א - 1981
 תקנות הרוקחים (מכירה של תכשיר בלא מרשם שלא בבית מרקחת או שלא בידי רוקח), התשס"ה-
 2004
 נוהל העברת מידע וניהול משברים הקשורים לתכשיר (נוהל 84)
 נוהל רוקח אחראי של אגף הרוקחות (נוהל 16)

8. תחולה:

מיום הפרסום

9. תפוצה

מנכ"ל, משנה למנכ"ל, ראש מנהל רפואה, ראש המינהל לטכנולוגיות ותשתיות רפואיות, ראש
 שירותי בריאות הציבור, אגף הרוקחות, 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. שינויים

תאריך	הגרסה	השינוי
	07	השינויים המהותיים: שינוי מספור הנוהל הוספת התייחסות ליצרני חומרי גלם, הוספת נספחים 1 ו-2 הנוגעים לנוסח ההודעה על פגם, שינויי ניסוח

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/07	עמוד 10 מתוך 16

טופס דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים

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 הודעה על פגם ע"פ נוהל זה חלה על בעל אישור יצרן/יבואן, בעל רישום, יצרני/יבואני 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.

חלק ראשון- ההודעה	
1. מקור הדיווח Origin of report	
פרטי חברה/ארגון	
סוג המוסד:	<input type="radio"/> בית מרקחת <input type="radio"/> בית מסחר לתרופות <input type="radio"/> מפעל לתרופות <input type="radio"/> יצרן API
	<input type="radio"/> אחר <input type="radio"/> פרט:
שם המוסד:	
כתובת:	
פרטי המדווח	
שם פרטי:	שם משפחה:
תפקיד:	מספר רישיון (במידה ורלוונטי):
מספר טלפון נייד:	מספר טלפון:
כתובת דוא"ל:	מספר פקס:
פרטי גילוי ודיווח	
תאריך המקרה:	תאריך הדיווח:
	שעה:

2. פרטי התכשיר Product Details	
פרטי התכשיר	
שם מסחרי ושם גנרי/INN:	
צורת מתן התכשיר:	חוזק:
מספר אצווה:	גודל וסוג אריזה:
מרכיבים פעילים:	
תאריך ייצור:	תאריך תפוגה:
שם בעל הרישום:	כתובתו:
מספר רישום התכשיר:	לשימוש:
	<input type="radio"/> בעלי חיים <input type="radio"/> הומאני
שווקים נוספים (במידה וישים):	
רמת סיווג הפגם (סמן) כולל הצדקה:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III
זיוף (Falsification/Fraud) (פרט):	
פרטי היצרן	
שם היצרן:	שם אתר היצרן:

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 11 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

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

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 12 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

חלק שני - למילוי על ידי מחלקת פיקוח במכון לביקורת ותקנים של משרד הבריאות

4. קבלת החלטה על ידי משרד הבריאות

רמת סיווג הפגם: I II III
הפגם/הסיכון מחייב:

- אין צורך בהחזרת האצווה/תכשיר.
- המשך חקירה נוספת לאצוות אחרות או תכשירים אחרים.
- יש להטיל הסגר על המלאי הנותר אצל היצרן עד להשלמת חקירה נוספת או ביצוע פעולות:
- החזרת האצווה 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 הודעת "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 לנספח *2 לפרסום ב:
- טלוויזיה, רדיו, אינטרנט, עיתונות ** (עברית, ערבית, 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 באתר משרד הבריאות הועבר לדובר כן לא
- מעקב באמצעות ביקורת GMP/GDP:

 בדיקה על ידי מעבדה. ציין את שם מעבדת הבדיקה וכמות הדוגמאות והסטנדרטים הנדרשים:

 פעולות נוספות/ דרישות לביצוע על ידי המדווח (מידע נוסף):

ההחלטה הועברה בכתב/בע"פ:

 לרוקח האחראי לרוקח הממונה אחר: בתאריך: בשעה:

שם מעביר ההודעה	תפקיד	חתימה	תאריך
<input type="checkbox"/> מפקח/ת ארצי על תנאי ייצור נאותים	<input type="checkbox"/> אחר:		

 תפוצה על ידי מחלקת פיקוח: בעל הרישום, מדווח, קבוצת פגם.
 באם הוחלט על החזרה מהשוק: רוקחים מחוזיים, מנהל אגף הרוקחות.

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 13 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

טופס לתיעוד קבלת החלטות על פגם בתכשיר

ימולא על ידי מפקח GMP במכון או ממלא מקומו

1. הערכה ראשונית לסיווג הפגם

צוות הערכה: מפקח ארצי GMP, נציג מחלקת רישום במכון כימי/ ביולוגי לפי העניין, מנהל המכון/סגן מנהל מכון.

תאריך:	שעה:	שמות משתתפי צוות הערכת הסיכונים

סיווג הפגם - סמן	מסגרת זמן לטיפול	קבלת החלטות
<input type="radio"/> רמה I	מיידית ורצויה עד 24 שעות	דרוש לזמן צוות ניהול משברים מורחב <input type="checkbox"/> כן <input type="checkbox"/> לא
<input type="radio"/> רמה II	תוך 48 שעות	*הערה: אם יש פוטנציאל לסכנה לציבור או לבע"ח ניתן לקבל החלטה ללא המתנה למידע מלא או למשתתפי צוות המשבר המורחב
<input type="radio"/> רמה III	תוך 72 שעות	קבל החלטות, סכס תוצאות דיון ופעולות למעקב

2. הערכה מקצועית נוספת של הסיכון במידה ובוצעה (מנהל אגף הרוקחות, מנהל רפואה, המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי, מנהל מחלקת ייבוא, בקרה רוקחית, האגף לפשע פרמצבטי ומשתתפים נוספים לפי העניין: גורמים שעורבו בדיון (שמות/ארגונים/תאריכים/זמנים/מספרי טלפון):

תאריך	שעה	שם המשתתף	שם הארגון	טלפון	פקס

2.1 בחלטה על החזרה (אין צורך למלא במידה ומדובר בפגם ברמה III):

קבע את עומק החזרה (לרוב: רמת מפיץ (רמה I, II, III), בית מרקחת (רמה I ו-II), (מטופל רמה I) על פי הפרטים הבאים:

<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	ישוג הסיכון: (סיווג והשלכות על בטיחות)
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	ישוג התכשיר:
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	זמינות האצווה/תכשיר: על סמך המדווח
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האצווה החשודה אולה <input type="radio"/> נמצאת בבית המסחר <input type="radio"/> נמצאת בבתי מרקחת <input type="radio"/> אחר <input type="radio"/> פרט:
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	משמעות והשלכות של העדר מלאים, השפעות קליניות בהעדר אספקת התכשיר <input type="radio"/> פרט:
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האם קיימת זמינות של תכשירים אלטרנטיביים: <input type="radio"/> כן <input type="radio"/> לא
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	שם מסחרי: <input type="radio"/> כן <input type="radio"/> לא
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האם יש צורך למלא טופס Rapid Alert? <input type="radio"/> כן <input type="radio"/> לא
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האם לפעולות שנקבעו או להחזרה מהשוק עלולה להיות השלכה על התוכן או התוקף של תיק הרישום? <input type="radio"/> כן <input type="radio"/> לא
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	הודע למחלקת הרישום ובקש מבעל הרישום להגיש בקשה לשינוי
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האם נדרשות דוגמאות של המוצר הפגום לבדיקה במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה או במעבדה אחרת? <input type="radio"/> כן <input type="radio"/> לא

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 14 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

מסקנות הצוות (צוות הערכה ראשונית/שניה, צוות ניהול משברים):

3. סיום הטיפול באירוע***
הנסיבות שהובילו להפצת האצווה הפגומה:
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 ?

תפוצה:

קבוצת פגם. בהחלטה על החזרה מהשוק בנוסף: רוקחים מחוזיים, מנהל אגף הרוקחות
 ***הטיפול מסתיים כאשר כל המאמצים נעשו להסיר את האצווה/ות הפגומה/ות ונעשתה כל פעולה מתקנת למנוע התרחשות מחדש של המקרה.

כתובת להעברת הטופס mailto:pgam@moh.health.gov.il רשימת אנשי הקשר להודעה טלפונית:			
מחוץ לשעות הפעילות:	פקס:	טלפון:	בשעות הפעילות של המשרד (ראשון עד חמישי 8:00-17:00 מלבד ערבי חגים וחגים):
050-6243564 050-6242472 050-6243151 050-6242074 050-6242452	02-6551781	02-6551769 02-6551794 02-6551795 02-6551739 02-6551267	מכון – מפקחי GMP
		02-6551792	מזכירות המחלקה
	02-6517777	02-6551717	מזכירות המכון

כתובות רוקחים מחוזיים (להודעה על החזרה מהשוק)			
Pharmacy@zafon.health.gov.il	04-6557886	04-6557844	צפון
rochut@lbaifa.health.gov.il	04-8619852	04-8632920	חיפה
rokchut@telaviv.health.gov.il	03-5611532	03-5634709	תל אביב
pharmacy@lbn.health.gov.il	08-9214936	08-9788625	מרכז
rokchut@LBJR.HEALTH.GOV.IL	02-6233026	02-6217379	ירושלים/אשקלון
lbnsh.pharmacy@MOH.HEALTH.GOV.IL	08-6263460 08-6263587	08-6263464	דרום

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 15 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

נספח 1- איסוף מהשוק (Recall) של תכשיר

נספח 1 – נוסח הודעה להחזרה מצינורות השיווק למילוי ע"י המדווח

דחוף!!!

תאריך:

איסוף מהשוק (Recall) של תכשיר

שם התכשיר בעברית ובאנגלית וכן מספרי האצוות לאיסוף ותוקפן (במידה ומדובר באיסוף של חלק מהתכשיר הנמצא בשוק)

חברת , משווקת התכשיר שבנדון בישראל החליטה בהנחיית משרד הבריאות על איסוף מהשוק של התכשיר / אצוות התכשיר עקב (יש לציין את סיבת ה-recall). ההחזרה תבצע ברמה (איסוף מרמת לקוח/בית מרקחת/בית מסחר).
 (באם מדובר במעל 2 אצוות של אותו תכשיר, יש להוסיף טבלה בה יצוינו מספרי האצוות וכן התוקף של כל אצווה עבורה יש לבצע החזרה).
 באם ברשותכם מלאי מהתכשיר / מאצוות התכשיר המפורטות לעיל, הנכם מתבקשים להפסיק לנפק אצוות אלו ולהחזירן ל לצורך קבלת זיכוי.
 אנא העבירו הודעה והנחיה זו לכל הגורמים הרלבנטיים במוסדכם.
 לשאלות בנושא החזרות ונושאים לוגיסטיים, ניתן לפנות ל (שם וטלפון של הגורם הרלוונטי – בעל רישום/יצרן/יבואן).
 למידע נוסף ניתן לפנות ל (שם וטלפון של הגורם הרלוונטי – בעל רישום/יצרן/יבואן).

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 16 מתוך 16	נוהל מספר PUB-003/07

נספח 2-אזהרה לציבור – החזרה מהשוק של התכשיר *אצוות

נספח 2 – נוסח הודעה פומבית (תבנית) ואופן פרסומה למילוי ע"י האגף

תאריך:

אזהרה לציבור – החזרה מהשוק של התכשיר *אצוות

* (במידה וההחזרה מתייחסת לאצוות מסוימות)

עקב (יש להסביר את סיבת ביצוע ההחזרה) בתכשיר מאצווה תאריך תפוגה (באם ההחזרה מתייחסת לאצוות מסוימות), חברת , בשיתוף עם משרד הבריאות הישראלי, מבקשת ממטופלים להפסיק את השימוש בתכשיר / באצוות אלה של התכשיר ולהחזירו/ן לבית מרקחת.

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.