

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרקחות
עמוד 1 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

## אגף הרקחות

בתוקף החל מתאריך  
יוני 2019

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים

נוהל מספר PUB-003/08

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
מג"ר רחל שימונוביץ	מפקחת GMP ארצית		חתימות במקור
ד"ר עפרה אקסלרוד	מנהלת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, סגנית ראש מערך הרקחות והאכיפה		
מג"ר אלי מרום	סגן ראש מערך הרקחות והאכיפה		
שרה קובריגרו	מנהלת הבטחת איכות		

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/08	עמוד 2 מתוך 20

## 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
  - 1.1.2 לתכשירים וחומרי גלם/ חומרי ביניים המיוצרים בישראל לשימוש מקומי ו/או ייצוא וכן לתכשירים וחומרי גלם / חומרי ביניים מיובאים
  - 1.1.3 לקבלת החלטות בדבר דרך הטיפול בהודעה (החזרה מן השוק, תיוק, מעקב, הודעה מהירה לרשות אחרת וכדומה).
  - \* בכל מקום בנוהל 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 בנוהל זה.
- 2.2 חובת הדיווח חלה גם על
  - 2.2.1 יצרן/יבואן 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, תוצאות מחוץ למפרט ביציבות, הרעה במופע התכשיר, זיוף, שלילת אישור GDP/GMP (מפעל, מעבדת שירות, בית מסחר וכדומה), כישלון ב-Media Fill או כל בעיית איכות חמורה אחרת.
- 2.4 ההודעה יכולה להגיע בעקבות תלונה המגיעה מצוות רפואי, תלונה מהציבור, תוצאות שהתקבלו ממעבדות המכון לביקורת ותקנים או מרשות רגולטורית אחרת (Rapid Alert).
- 2.5 דיווח יתבצע גם כאשר מתקבל מקבץ של תלונות או חריגות באותו עניין
- 2.6 דוגמאות לפגמי איכות הנדרשים בדיווח מתוארים בהגדרות תחת רמות סיכון כמוגדר להלן בפרק הגדרות.
- 2.7 דיווח על פגם יעשה על פי ההנחיות המפורטות בנוהל **טרם** ביצוע החזרת התכשיר/חומר הגלם מהשוק (תקנות הרוקחים, תכשירים, 26 יא')

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 3 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

2.8 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.

### 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.

החזרה הינה פעולה המתבצעת לאחר שחומר הגלם הפעיל/התכשיר עזבו את בקרת היצרן, כלומר לאחר שחרור והפצה.

החזרות מן השוק של תכשירים רפואיים מסווגות על פי הדיקטיבה 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 מארזיה 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, בטיחותו ו/או ביעילותו.

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/08	עמוד 4 מתוך 20

- "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.

#### 4. תוכן הנוהל

##### 4.1 הודעה על פגם בתכשיר רפואי

- 4.1.1 באחריות בעל אישור יצרן/יבואן/בעל הרישום של חומר גלם פעיל או תכשיר רפואי לתעד ולבצע חקירה של כל חריגה וכל תלונה ו/או מידע שמתקבל בנוגע לפגם באיכות וכן לקבוע פעולות מתקנות ומונעות
- 4.1.2 נודע לאחד מבעלי חובת הדיווח (סעיף 2.1-2.2) על פגם בתכשיר משוק, יודיע מיידית למשרד הבריאות על פי המפורט בהמשך.
- 4.1.3 ההודעה תישלח באמצעות טופס דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים בהתאם לנמענים ברשימת פרטי הקשר בסוף הטופס.
- 4.1.4 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.
- 4.1.5 המידע יעבור הערכה במשרד הבריאות לצורך קביעת השלכות הפגם על בריאות הציבור בהתאם למתואר בנוהל וההחלטה תועבר אל המדווח.
- 4.1.6 באם הוחלט שיש לבצע החזרה מן השוק, פרק הזמן המקסימלי לביצוע החזרה והיקף החזרה ייקבע על פי מידת הסיכון לציבור.
- 4.1.7 החזרה מן השוק תתבצע ע"פ נוהל של בעל הדיווח, התואם לנוהל 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).
- 4.1.8 מסגרת הזמן לטיפול בהחזרה מן השוק, ממועד קבלת ההודעה ועד לקבלת ההחלטה לפעולה לא יעלה על המצוין בטבלה שלהלן:

רמת חומרה	פרק זמן להחזרה
רמה 1	עד 24 שעות
רמה 2	עד 48 שעות
רמה 3	עד 72 שעות

- 4.1.9 מרגע קבלת ההחלטה ע"י המשרד על המדווח לבצע את הפעולה על פי לוחות הזמנים שנקבעו.

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/08	עמוד 5 מתוך 20

## 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](mailto:pgam@moh.health.gov.il).
- 4.2.3 מידע שיש להתייחס אליו בהערכת הסיכונים מופיע בנספח 3. המידע נחוץ על מנת לאפשר למשרד לקבל את ההחלטה המושכלת ביותר בנוגע לאופן הטיפול בהודעה.
- 4.2.4 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.
- 4.2.5 יש לשלוח את הטופס על כל נספחיו בדואר אלקטרוני לכתובת [pgam@moh.health.gov.il](mailto:pgam@moh.health.gov.il) בפקסים: 02-6551781 ו- 02-6551777.
- 4.2.6 יש להודיע טלפונית למכון ולוודא כי הטופס התקבל. פרטי התקשרות - ראה בסוף טופס דיווח על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים כמו גם באתר האגף.

## 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:
- פרטי המקרה עם תאריכים ספציפיים לגבי תאריך ההתרחשות ו/או הגילוי
  - הגורם האפשרי לפגם (סיבת השורש) ופרטים אודותיו: לדוגמה 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.
  - סקירה היסטורית (האם התרחש הפגם בעבר ומתי).

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/08	עמוד 6 מתוך 20

- 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.
- ה. פעולות מתקנות ומונעות שישומו 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:
- 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 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** - המדוווח 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 המדוווח 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.

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 7 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

4.4.4.2 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.

4.4.4.3 **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 דובר.

4.4.4.4 ההודעה תהיה בהתאם לנספחים 1 (רמת בתי מרקחות) 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.

4.4.5 המדווח (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 נפקה 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.

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 8 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

#### 4.6 סיום טיפול בהודעה במקרה של החזרה מהשוק

- 4.6.1 בתום **שבועיים** מיום החזרת תכשיר מהשוק יגיש המדווח 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 המדווח 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 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.
- 4.6.6 כאשר לפגם יש השלכה על תיק הרישום, תועבר בקשה על ידי בעל הרישום לעדכון התיק על פי השינוי.

#### 4.7 ביצוע הדמיה להחזרה מהשוק (Mock Recall)

- 4.7.1 על בעל אישור יצרן/יבואן לבצע פעם בשנה לפחות הדמיה להחזרה מהשוק מתחנות שרשרת האספקה (עד רמת בית מרקחת), על פי ניהול סיכונים
- 4.7.2 ההדמיה תכלול את כל המחלקות המעורבות בהחזרה מהשוק וכאמור תחנות משרשרת האספקה.
- 4.7.3 יש לתעד את כל הפעילות על גבי טפסי החזרה מהשוק המסומנים כ"תרגיל" ולהעריך את יעילות התפקוד של המערכות 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.



הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 9 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

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 תבצע 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

נספח 3- ניהול סיכונים לפגמי איכות

#### 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

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 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.

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/08	עמוד 10 מתוך 20

## 10. שינויים

תאריך	הגרסה	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
	08	שינוי ניסוח ופירוט 2.4 שינוי ניסוח ופירוט 2.5 הוספת דיווח" כאשר מתקבל מקבץ של תלונות או חריגות באותו עניין. 3. הגדרות: החזרה מן השוק, הוספה של פרק הזמן לביצוע החזרה מן השוק בהתאם לרמת החומרה. 4.1.1 אחריות בעל אישור יצרן/יבואן/בעל רישום. 4.2.3 הפנייה לנספח 3. 4.4.2 פרסום באתר מ. הבריאות כאשר החזרה ברמה 2. 4.7 Mock Recall פירוט התהליך. עדכון מספרי הטלפון שבטופס. הוספת נספח 3 לביצוע ניהול סיכונים לפגם

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/08	עמוד 11 מתוך 20

## 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"/> אחר	<input type="radio"/> פרט:	<input type="radio"/> יצרן API
שם המוסד:			
כתובת:			
פרטי המדווח			
שם פרטי:	שם משפחה:		
תפקיד:	מספר רישיון (במידה ורלוונטי):		
מספר טלפון נייד:	מספר טלפון:	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 התכשיר:	לשימוש:	<input type="radio"/> הומאני	<input type="radio"/> בעלי חיים
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 12 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

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 הנותר 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 13 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

**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 הועבר 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/ 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 14 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

## 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	סוג הסיכון: (סיווג והשלכות על בטיחות)
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	סוג התכשיר: קיים תחליף <input type="radio"/> תכשיר בלעדי <input type="radio"/>
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	זמינות האצווה/תכשיר: על סמך המדווה
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האצווה החשודה אזלה <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 פרט:
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האם קיימת זמינות של תכשירים אלטרנטיביים? שם מסחרי: שם בעל רישום:
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האם יש צורך למלא טופס Rapid Alert?
<input type="radio"/> כן	<input type="radio"/> לא	האם לפעולות שנקבעו או להחזרה מהשוק עלולה להיות השלכה על התוכן או התוקף של תיק הרישום? 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?

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 15 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

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 מערך הרוקחות והאכיפה  
 \*\*\*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 050-6242452	02-6551781	02-6551769 02-6551794 02-6551795 02-6551739	מכון – מפקחי GMP
		02-6551792	מזכירות המחלקה
	02-6517777	02-6551717	מזכירות המכון

### כתובות רוקחים מחוזיים (להודעה במקרה שהתקבלה החלטה על החזרה מהשוק)

<a href="mailto:Pharmacy@zafon.health.gov.il">Pharmacy@zafon.health.gov.il</a>	04-6557886	04-6557844	צפון
<a href="mailto:rochut@lbhaifa.health.gov.il">rochut@lbhaifa.health.gov.il</a>	04-8619852	04-8632920	חיפה
<a href="mailto:rokchut@telaviv.health.gov.il">rokchut@telaviv.health.gov.il</a>	03-5611532	03-5634709	תל אביב
<a href="mailto:pharmacy@lbn.health.gov.il">pharmacy@lbn.health.gov.il</a>	08-9214936	08-9788625	מרכז
<a href="mailto:rokchut@LBJR.HEALTH.GOV.IL">rokchut@LBJR.HEALTH.GOV.IL</a>	02-6233026	02-6217379	ירושלים/אשקלון
<a href="mailto:lbsh.pharmacy@MOH.HEALTH.GOV.IL">lbsh.pharmacy@MOH.HEALTH.GOV.IL</a>	08-6263460 08-6263587	08-6263464	דרום

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 16 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

## נספח 1- איסוף מהשוק (Recall) של תכשיר

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

לכבוד: צוות רפואי, רוקחים

דחוף!!!

תאריך:

### איסוף מהשוק (Recall) של תכשיר

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

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).

פרק הזמן לביצוע החזרה: על פי המפורט בנוהל ( מידי ועד 24 שעות בהחזרה מרמה 1, תוך 48 שעות בהחזרה מרמה 2).



הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 17 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

## 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

### התוויה:

\* (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.

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 18 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

### נספח 3 ניהול סיכונים – ניתוח פגמי איכות

	<b>שם התכשיר:</b>
	<b>תאריך המקרה:</b>
	פרטי המקרה: (רשום תאריכים ספציפיים לגבי תאריך ההתרחשות ו/או הגילוי)
	<b>הגורם האפשרי לפגם:</b> לדוגמה 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
<b>א. היקף הפגם</b>	
	האם הפגם נמצא ביחידה בודדת, אצווה בודדת, מספר אצוות, ישפיע על מינונים נוספים?
	האם נבדקו דוגמאות שמורות
	האם נבדקו אצוות נוספות שיוצרו לפני החריגה המדווחת
	במידה וישים, דווח על אחוז היחידות הפגומות ממספר היחידות ששוחררו או שנבדקו
	האם מוצרים אחרים המיובאים/מופצים במקביל יושפעו?
	האם השפעת הפגם תגדל במהלך מחזור החיים של המוצר (למשל: פגם ביציבות)?
	האם התקבלו הודעות דומות על פגמים?
	האם התקבלו דו"חות של תופעות לוואי הקשורות לפגם? כמה תלונות התקבלו בשנה הנוכחית כמה תלונות התקבלו בשנה החולפת אילו אמצעים נעשו על מנת למצוא דוחות של תופעות לוואי המקושרות לדיווח על פגם כמה זמן מצויה האצווה הפגומה בשוק?
	עד לאיזו רמה הגיעה האצווה הפגומה בשרשרת ההפצה וכמה יחידות הופצו? האם האצווה הפגומה הופצה לשוק אחר?
<b>ב. אופי הפגם</b>	
	האם יש עדות תומכת בכך שהפגם נובע מזיוף?
	האם המוצר סטרילי? האם מעוקר סופית או בהכנה אספטית?
	האם מאוחסן/מופץ בקירור?

הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים	אגף הרוקחות
עמוד 19 מתוך 20	נוהל מספר PUB-003/08

	מהי דרך המתן והאם יש לה השלכה על הסיכון?
	מהו השימוש הרפואי (האם לשימוש ארוך טווח במחלות כרוניות)?
	האם המוצר ניתן באופן עצמאי או במרכזים רפואיים?
	האם מסובך לקחת (administer) את המוצר?
	האם מדובר במנגנון שחרור מושהה או מידי (יכול להיות קשור בפגמי יציבות או הרכב)?
	האם האינדיקציות צרות או מרובות?
	האם יש סיכון בלקיחת המוצר הפגום (כגון ציטוטוקסיות)?
	האם מדובר במוצר מציל חיים/טיפול חרום והפגם מהווה סכנה קריטית למשתמש?
	האם המוצר לשימוש וטרינרי? ניתן לחיות שמייצרות מזון אדם? קריטי לבריאות החיות?
<b>ג. המטופלים שייטלו את התרופה הפגומה</b>	
	האם מדובר בקבוצות סיכון (כגון ילדים, חולים אימונו-סופרסיביים, עוברים וכד')?
	עד כמה המטופלים מכירים ומנוסים בשימוש במוצר? האם המטופלים מנוטרים באופן קבוע במרכזים רפואיים? למוצר וטרינרי – האם החיות הן 'מיוחסות' (כגון מרוצי סוסים, חיות להכלאה וכד')?
<b>ד. הפגם עצמו</b>	
	כיצד יגרם הפגם (האם בשימוש יתר, שימוש מופחת, טוקסיות, בעיות במתן המוצר)?
	האם המוצר יזיק למטופל הנוטל את המוצר? מהן השלכות הפגם (מחלה, העדר טיפול, זיהום, פגיעה, מות)?
	מהו הסיכוי שיתרחש נזק כתוצאה מהפגם?
	האם ניתן לזהות את הפגם (דטקציה)?
	האם במידה ויתרחש נזק – ניתן יהיה לייחס אותו לשימוש במוצר (כגון תופעות לוואי מדווחות)?
	מהו הסיכון למטופל במידה ולא יצרוך את המוצר?
	האם הפגם קשור ב non compliance כגון אי מתן אישור GMP/MIA? עד כמה חמור?

אגף הרוקחות	הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים
נוהל מספר PUB-003/08	עמוד 20 מתוך 20

### סיווג הפגמים לפי חומרה

#### סיכון גבוה – פגם מסכן חיים או שעלול לגרום לסיכון חמור לבריאות המטופל

דוגמאות: מוצר שהתווית שלו מורה על מוצר אחר, מינון שגוי, זיהום מיקרוביאלי של מוצר סטרילי להזרקה או של מוצר לחולים אימונו-דפרסיביים, ערבוב צולב (כגון שני בליסטרים שונים באותו הקרטון), רכיב פעיל שגוי, תופעות לוואי חמורות, מצב בו לא ניתן להשתמש בתכשיר מציל חיים, סיכון גבוה למטופל או לסביבה

#### סיכון בינוני – עלול לגרום מחלה או טיפול לא אופטימלי (לא קריטי)

דוגמאות: העדר טקסט על תווית, העדר עלון או אינפורמציה מוטעית בעלון, זיהום במוצר לא סטרילי, זיהום כימי/פיזיקלי (אי ניקיונות משמעותיים, זיהום צולב, חלקיקים), ערבוב צולב (ערבוב אריזות של שני מוצרים דומים כגון גרסאות גנריות של אותו המוצר), אי התאמה למפרט המעמדה חשש ליעילות המוצר, סגירה לא בטוחה, תוצאות OOT משמעותיות ביציבות כאשר האצוות עדיין יהיו בשוק בעת השפעת הפגם, תקופת

withdrawal שגויה במוצר וטרינרי

#### סיכון נמוך – ככל הנראה לא יגרום סיכון משמעותי לבריאות

דוגמאות: תיווי לא ברור או טעויות תיווי מינוריות, תאריכי פגות תוקף ב over labelling, בעיית סגירה כאשר אין סיכון לאיכות המוצר, תקופת withdrawal שגויה במוצר וטרינרי, מיכלים מלאים פחות או יותר מידי,

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.