המכון לבקורת ולתקנים של חומרי רפואה

ירושלים

בתוקף מתאריך

1/3/2020

**נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לצורך חידוש רישום של תכשיר**

נוהל מספר EX-005/03

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **שם** | **תפקיד** | **תאריך** | **חתימה** |
| ד"ר עפרה אקסלרוד | מנהלת מכון לביקורת ולתקנים וסגנית מנהל מערך הרוקחות והאכיפה |  |  |
| ד"ר רמי קריב | סגן מנהל המכון לתכשירים כימיים |  |  |
| ד"ר גיליה פינס | מנהלת יחידת המעבדות לתכשירים ביולוגים |  |  |
| ד"ר ורד בן-נעים | מנהלת הערכת איכות של תכשירים ביולוגיים | תאריכים | חתימות |
| ד"ר נירית פלדמן | מעריכת תיקי איכות | במקור | במקור |
| ד"ר גלית צור | מעריכת תיקי איכות |  |  |
| ד"ר אירינה נתן | מעריכת תיקי איכות |  |  |
| אורית הראל | מנהלת הבטחת איכות |  |  |

תוכן העניינים

1. מהות 3

2. מסמכים ישימים 3

3. הגדרות 4

4. אחריות 4

5. יישום 4

6. נספחים 8

7. תחולה 8

8. שינויים 8

נספח A 10

נספח B 11

נספח C 13

נספח D 15

נספח E 17

מבוא

הדרישה לחידוש רישום של תכשיר מעוגנת בתקנות הרוקחים: "תוקפו של רישום ראשון בפנקס לא יעלה על חמש שנים. המנהל רשאי לחדש את תוקפו של רישום תכשיר בפנקס לתקופות נוספות שלא יעלו על עשר שנים כל אחת, מיום פקיעת תוקפו של הרשום בפנקס" [תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו, תקנה 8].

כתנאי מוקדם לחידוש הרישיון, על בעל הרישיון לחדש את תוקף תעודת האיכות. תהליך חידוש תעודת האיכות במכון מורכב מהערכת הנתונים המוגשים ביחידות להערכת תיקים ומבדיקת מעבדה. על פי תקנה 13 "תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986", על הרוקח הממונה מטעם בעל הרישום להגיש את הבקשה לחידוש לפחות 9 חודשים טרם פקיעת תוקף רישומו של התכשיר.

# מהות

הנוהל מגדיר את דרישות המכון מבעל הרישום בעת הגשת בקשה לתעודת איכות לצורך חידוש רישום תכשירים הומניים ווטרינרים, ביולוגיים וכימיים, הרשומים במדינת ישראל.

הנוהל מתאר את אופן הגשת הבקשות והמסמכים הנדרשים לשם קבלת תעודת האיכות לצורך חידוש רישום.

# מסמכים ישימים

* 1. פקודת הרוקחים (נוסח חדש) תשמ"א – 1981
  2. תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו – 1986
  3. ICH M4Q - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Quality
  4. EMA/410/01 –Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products
  5. נוהל המכון מספר EX-001 - הגשת דוגמאות וסטנדרטים בעת הגשות למכון
  6. נוהל המכון מספר EX-006 - שחרור רשמי של אצוות מוצרי פלסמה וחיסונים מיצור מקומי
  7. נוהל המכון מספר EX-007- דרישות בהגשת נתוני יציבות של חומרים פעילים פרמצבטיים ותכשירים רפואיים מוגמרים ליחידות הערכת תיקים במכון לביקורת ותקנים
  8. נוהל המכון מספר EX-009 - נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
  9. נוהל המכון מספר EX-014 – הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
  10. נוהל המכון מספר EX-018 – נוהל לקבלה של תעודת איכות לתכשיר חדש
  11. נוהל מחלקת רישום תרופות REG 08\_2012 – נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחידוש תכשירים רפואיים למחלקה לרישום תכשירים
  12. חוזר מספר ISCP\_04052016 – מתאריך 04.05.2016 אמוץ נהלי איכות של ארגון ה- International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ושל ארגון ה- International Corporation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)
  13. חוזר מספר ISCP-03062018 מתאריך 20.06.2018 - אימוץ נהלי האיכות של ה-European Medicine Agency (EMA)

# הגדרות

תכשיר - כהגדרתו בפקודת הרוקחים.

תכשיר ביולוגי - כל תכשיר שהופק מהחי בשיטות קונבנציונאליות או ביוטכנולוגיות.

מדינה מוכרת - כמוגדר בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986.

חידוש כחדש – בקשה לחידוש אשר מוגשת למחלקת רישום לאחר פקיעת תוקף רישיון התכשיר ועד שלוש שנים מתום פקיעת הרישיון; ואשר לא חודש במועדו מסיבות שאינן בטיחות, יעילות ואיכות; ואשר לא השתנה בעל הרישום עבורו.

אצוות רישום - אצוות המוגשות במעמד רישום התיק טרם קבלת הרישיון, ותומכות ברישום התיק החדש.

# אחריות

באחריות בעל הרישום באמצעות הרוקח הממונה לדאוג למלא אחר דרישות הנוהל.

# יישום

יש להגיש בקשות לחידוש 9 חודשים לפני פג תוקף תעודת הרישום של התכשיר. תיק אשר יוגש זמן קצר יותר טרם פקיעת תוקפו, יטופל כחידוש על ידי המכון, אך לא בהכרח ייחתם לפני תפוגת התכשיר.

תיק החידוש ייבדק ובמקרה הצורך ישלח מכתב חסרים לבעל הרישום, בו יפורטו הליקויים שנמצאו בתיק. כמו כן, רשאי מעריך התיקים לבקש מידע נוסף, הנדרש ע"פ שיקול דעתו.

לאחר מילוי כל הדרישות תיחתם תעודת האיכות ותישלח לרוקח הממונה.

על הרוקח הממונה להעביר את תעודת האיכות, החתומה ע"י המכון, למחלקת הרישום לצורך המשך תהליך חידוש הרישום.

הדרישות להגשת בקשה לתעודת איכות**:**

* + 1. יש להגיש את כל המסמכים בעותק קשיח, ובדיסק המכיל את המידע שבתיק הרישום במתכונת CTD (מסמכים ותיק איכות). את module 2 ניתן להגיש על דיסק בלבד.
    2. מסמכים נדרשים (CTD Module 1):
       1. רשימת תיוג להגשת בקשה לחידוש עבור תכשיר ביולוגי לפי נספח C ועבור תכשיר כימי לפי נספח D, חתומה ע"י הרוקח הממונה.
       2. מכתב מלווה בו יפורט:
          1. סוג החידוש (ראשון או שני).
          2. מספר הקלסרים שהוגשו.
          3. פירוט דוגמאות וחומרי ייחוס כולל מספרי אצווה, כמות ותאריכי תפוגה.
          4. פירוט בקשות לשינוי מסוג IA או IAIN, המוגשות עם הבקשה לחידוש.   
             אין להגיש כחלק מחידוש בקשות מסוג IB או II.   
             השינויים המוגשים עם החידוש יבחנו בהתאם ללוח הזמנים של החידוש ולא של השינויים. במידה והבקשות דחופות יש להגישן בנפרד, לא ניתן ליישם שינויים (למעט IA) טרם אישורם.
          5. במידה והוגשו בקשות שינוי נפרדות מהחידוש (לפני או יחד עם החידוש), וטרם אושרו על ידי המכון במועד הגשת החידוש, יש לציין זאת במפורש במכתב המלווה, ויש להטמיע את השינויים האמורים בתיק. במידה והשינויים לא הוטמעו בתיק יש להצדיק זאת במכתב המלווה.
          6. כתובת דואר אלקטרוני וטלפון ישיר של הרוקח הממונה.
       3. שני עותקים של תעודת איכות, החתומים על ידי הרוקח הממונה.
       4. שני עותקים של טופס "פרטים מבוקשים על תכשיר" (נספח לתעודת איכות), החתומים ע"י הרוקח הממונה.
       5. קבלה מקורית על תשלום אגרת חידוש או אסמכתא לתשלום אינטרנטי.
       6. עבור תכשיר מיובא, CPP עדכני (מהשנתיים האחרונות או שטרם פג תוקפו במקרה שהתוקף מצוין בו) ממדינה מוכרת, וה-SPC המצורף אליו, הכולל התייחסות להרכב מלא, כתובות אתרי היצור, חיי מדף ותנאי אחסון עבור כל אריזה.
       7. עבור אתרי יצור מחוץ לישראל, אישורי GMP בתוקף לכל האתרים המעורבים ביצור התכשיר (כולל ממס), חומר פעיל ביולוגי וחומר פעיל כימי סטרילי.
       8. הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים, בהתאם לנוהל EX-014.
       9. הצהרת TSE עדכנית הכוללת את פירוט החומרים מן החי.
       10. אישורי CEP בתוקף לחומרים מן החי, או פירוט מידע הרלוונטי ל– TSE עבור כל חומר מן החי, בהתאם להנחיות EMA:

Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.

* + - 1. תעודת אנליזה לחומר הפעיל אשר תואמת לספציפיקציות בחלק 3.2.S.4.1 ב- CTD; ותעודת אנליזה לתכשיר המוגמר מכל אתר יצור אשר תואמת לספציפיקציות בחלק 3.2.P.5.1 ב-CTD, מאצוות שתאריך יצורן עד חמש שנים טרם הגשת החידוש.
      2. עלון לרופא ו/או עלון לצרכן.
      3. רשימת החזרות מהשוק ודיווחים על פגם באיכות של התכשיר מאז החידוש האחרון והסיבות להן, או הצהרה כי לא היו החזרות ודיווחים כאמור.
      4. רשימת שינויים שהוגשו מאז החידוש האחרון והסטטוס שלהן בעת הגשת החידוש, ראה נספח A.
      5. מענה על התחייבויות קודמות למכון, או הצהרה כי אין התחייבויות פתוחות.
      6. עבור תכשירים כימיים - סיכום סטטוס הוולידציות ומידע אודות התכשיר, לפי המתכונת בנספח B.
      7. שינויים המוגשים עם החידוש:
         1. עבור השינויים המוגשים עם החידוש יש להגיש טופס שינויים ואת הדף הרלוונטי מהנוהל האירופאי. החומר התומך יוגש כאשר הוא מוטמע בתוך התיק. אין צורך להגיש העתק נוסף בצמוד לטפסי השינוי אך יש להפנות למיקום המדוייק בתיק.
    1. דרישות המעבדה - תכשירים ביולוגיים:
       1. דוגמאות וחומרי ייחוס בתיאום עם מנהלת המעבדה, כולל הנחיות לתנאי משלוח ואחסון.
       2. דף הסבר המקשר בין שם חומר הייחוס לבין שם התכשיר המוגמר.
       3. תעודות אנליזה לדוגמאות ולחומרי הייחוס. בתכשירי פלסמה וחיסונים – פרוטוקול אצווה מלא של האצווה שהוגשה לשחרור בהתאם לנהלים EX-004 ו– EX-006.
       4. על תיק מעבדה להכיל:
          1. שיטות בדיקה בתאום עם היחידה.
          2. ולידציות לשיטות הרלוונטיות בתאום עם היחידה.
          3. ספציפיקציות התכשיר המוגמר.
          4. Material safety data sheet (MSDS) לתכשיר המוגמר והסטנדרט.
    2. דרישות המעבדה - תכשירים כימיים:
       1. יש לספק דוגמאות וחומרי ייחוס בהתאם לנדרש בנוהל המכון מספר EX-001 "הגשת דוגמאות וסטנדרטים בעת הגשות למכון".
       2. תיק מעבדה שיוגש בקלסר קשיח ועליו יצויין: "תיק מעבדה" וכן שם התכשיר, החוזק (ים), שם היצרן ומס' הרישום (5 ספרות אחרונות בלבד).
       3. תיק המעבדה יכלול את המסמכים הבאים:
       4. רשימת תיוג תכולת התיק - ראה נספח E
       5. חלק א' של השאלון (נספח 6).
       6. ספציפיקציות תכשיר מוגמר (שחרור וחיי מדף)
       7. MSDS של החומר/ים הפעיל/ים.
       8. תעודת אנליזה לסטנדרט/ים.
       9. תעודת אנליזה של התכשיר המוגמר.
       10. שיטות בדיקה של התכשיר המוגמר.
       11. כרומטוגרמות רלוונטיות להמחשה.
       12. סעיפים מתוך הוולידציה לשיטות Assay וחומרי פירוק של התכשיר המוגמר: Robustness ו-Specificity (למעט מבחני stress) וכן מידע על יציבות תמיסות סטנדרט ותכשיר מוגמר.
    3. תיק איכות - תכשירים ביולוגיים:
       1. תרשים תהליך יצור החומר הפעיל (3.2.S.2.2).
       2. ספציפיקציות החומר הפעיל (3.2.S.4.1).
       3. נתוני אריזה של החומר הפעיל (3.2.S.6).
       4. נתוני יציבות מעודכנים של החומר הפעיל מחמש השנים האחרונות עבור כל אתרי היצור (3.2.S.7).
       5. הרכב התכשיר המוגמר (3.2.P.1).
       6. תרשים תהליך יצור התכשיר המוגמר (3.2.P.3.3).
       7. ספציפיקציות התכשיר המוגמר (3.2.P.5.1).
       8. נתוני אריזה של התכשיר המוגמר (3.2.P.7).
       9. נתוני יציבות מעודכנים של התכשיר המוגמר מחמש השנים האחרונות עבור כל אתרי היצור והפרזנטציות השונות (3.2.P.8).
       10. הערכת סיכונים מהיבט TSE (vCJD בתכשירי פלסמה ושתן).
       11. סיכום הערכת סיכונים מההיבט הויראלי.
       12. בתכשירים רלבנטיים, הצהרה על כך שה- Active Substance Master File המצוי בידי המכון מעודכן נכון למועד הגשת החידוש.
       13. בתכשירים רלבנטיים, הצהרה על כך שה- Plasma Master File המצוי בידי המכון מעודכן נכון למועד הגשת החידוש.
    4. תיק איכות - תכשירים כימיים:  
       תיק חידוש מלא יוגש בחידוש הראשון. מהחידוש השני ואילך, תוגש בקשה במתכונת מצומצמת.
       1. חידוש ראשון: יש להגיש תיק איכות מלא:
          1. לתיק שהוגש לרישום כתיק CTD יש להגיש תיק מעודכן ,consolidated (module 2, 3, R) הכולל מענה על ההתחייבויות של היצרן/בעל הרישום לאחר הרישום וכן עדכונים של התיק מתאריך הרישום. תיקים וטרינריים ניתן להגיש במתכונת NTA.
       2. חידוש שני ואילך:
          1. ספציפיקציות עדכניות ומאושרות של חומר הגלם הפעיל ושל התכשיר המוגמר.
          2. במידה וספקי חומר פעיל בעלי CEP, יש להגיש תעודות אלה.
          3. נתוני יציבות של התכשיר מחמש השנים האחרונות (ניתן לשלוח נתוני יציבות on-going), עבור כל אתרי היצור וכל הפרזנטציות; וכן במידה שבעבר הוגשו נתוני יציבות חלקיים, יש להשלימם עד תום חיי המדף המאושרים לתכשיר.
          4. מעריך התיקים רשאי לדרוש הגשת תיק מלא, גם בחידוש שאינו ראשון, על פי שיקול דעתו.
       3. בכל מקרה של הגשת תיק מלא, יש לצרף הצהרה חתומה על ידי הרוקח הממונה שהתיק המוגש איננו כולל שינויים שלא דווח עליהם למשרד הבריאות.
    5. חידוש כחדש:
       1. יש להגיש את כל המסמכים המפורטים לעיל לצורך חידוש עבור תכשיר ביולוגי/כימי.
       2. יש לצרף רשימת שינויים שחלו בתיק האיכות מאז פקיעת תוקף הרישיון על פי ההנחיות הבאות:
          1. שינויים מסוג IA, IAIN ניתן להגיש עם תיק החידוש.
          2. שינויים הדורשים אישור מוקדם של המכון יש להגיש בנפרד מתיק החידוש, טרם הגשת החידוש, או לכל המאוחר במקביל אליו.
          3. כאשר מוגשים שינויים, יש לציין במכתב המלווה של החידוש שמוטמעים בתיק החידוש שינויים אשר טרם אושרו על ידי המכון, ולפרט את רשימת השינויים ומועד הגשתם; ובמקביל לציין במכתב המלווה את השינויים את המועד המשוער להגשת התכשיר לחידוש כחדש.
          4. על תיק החידוש להיות עדכני כך שכל השינויים מוטמעים בתוכו.
          5. החידוש לא יחתם טרם סיום הטיפול בשינויים.
          6. לא ניתן להגיש שינויים נוספים בתקופה שבין מועד הגשת החידוש ועד לאישורו במכון.

# נספחים:

נספח A: דוגמה לרשימת שינויים כרונולוגית.

נספח B: דוגמה לטופס סטטוס וולידציות ומידע אודות התכשיר

נספח C: רשימת תיוג להגשת בקשה ליחידה לתכשירים ביולוגיים – חידוש רישיון

נספח D: רשימת תיוג להגשת בקשה ליחידה לתכשירים כימיים - חידוש רישיון

נספח E: טופס מלווה להגשת בקשה לחידוש רישום – מעבדה כימית

# תחולה

תאריך תחולה: 3 חודשים לאחר אישור הנוהל.

# שינויים

| תאריך | גרסה | השינויים |
| --- | --- | --- |
| 01/07/2012 | 01 |  |
| 01/05/2016 | 02 | 2.11 שינוי במסמכים הישימים, הפנייה לנוהל הצהרת QP  2.12 הוספת נוהל שינויים EX-009 למסמכים הישימים והסרת חוזר ליצרנים.  5.5.1 בקשה לקבלת דיסק המכיל את המידע שבתיק הרישום  5.5.3.1.14 הוספת דרישות בתכשירים ביולוגיים  הוספת נספחים 4 ו5 : רשימות התיוג להגשה, לנוהל. |
|  | 03 | הוספת תכן עיניינים.  שינוי בסעיף 2.0 מסמכים ישימים: EMA/410/01 בוטל, הפניה לנוהל EX-004 בוטלה, הוספת הפניה לנוהל EX-018, הוספת הפניה לנוהל REG 08\_2012, הוספת הפניה לחוזר מספר ISCP-03062016, הוספת הפניה לחוזר מספר ISCP-03062018  סעיף 3.0 הגדרות: נוספו הגדרות.  סעיף ‎5.1 – הוספת זמני הגשת החידוש.  סעיף ‎5.5.1 – נוספה הבהרה לגבי המדיה האלקטרונית בהן יש להגיש את תיקי החידוש.  סעיף ‎5.5.2 – נוסף פירוט המסמכים הנדרשים.  סעיף ‎5.5.2.2– נוסף פירוט הדרישות ממכתב מלווה ושינויים מותרים בחידוש.  סעיף ‎5.5.2.5 עודכן – קבלה אינטרנטית.  ביטול דרישה להגשת שאלון (נספח 6) במסגרת module 1.  סעיף ‎5.5.2.7 שינוי – תכשיר המיוצר מחוץ לישראל ולא יבוא בלבד.  סעיף ‎5.5.2.10 הוספת פירוט.  סעיף ‎5.5.2.11 נוסף פירוט דרישה של אנליזות.  ביטול דרישה להגשת MSDS במסגרת module 1.  סעיף ‎5.5.2.13 נוספה דרישה להצהרה.  סעיף 5.5.2.14 נוספה דרישה להצהרה.  סעיף ‎5.5.3.4.4 נוספה דרישה להגיש MSDS בתיק מעבדה תכשירים ביולוגים.  סעיף 5.5.4 – פירוט דרישות מעבדה – תכשירים כימיים.  סעיף ‎5.5.5.4 – דיוק הדרישה מנתוני יציבות.  סעיף ‎5.5.5.9 – דיוק הדרישה מנתוני יציבות.  סעיף ‎5.5.5.12 – הוספת דרישה להצהרה לגבי סטטוס Active Substance Master File.  סעיף ‎5.5.5.13 – הוספת דרישה להצהרה לגבי סטטוס Plasma Master File.  ביטול הדרישה להצהרת תיק מלא עבור תכשירים ביולוגיים.  ביטול הנחיות לתיקים אשר מוגשים בפורמט שאינו CTD.  סעיף ‎5.5.6.2.2- דיוק הדרישה מנתוני יציבות.  סעיף ‎5.5.7– הוספת הנחיות לגבי בקשות הגשה לחידוש כחדש.  עדכון נספח A.  עדכון נספח B.  עדכון נספח C בהתאם לדרישות נוהל זה, הוספת סיווג תכשיר.  עדכון נספח D בהתאם לדרישות נוהל זה הוספת סיווג תכשיר.  ביטול נספח 3 (הפרקים הנדרשים בהגשת חידוש ראשון של תכשיר כימי שהוגש לרישום שלא במתכונת CTD).  הוספת נספח E – טופס מלווה להגשת בקשה לחידוש רישום – מעבדה כימית. |

# נספח A

רשימת שינויים כרונולוגית

EX-005A/03

1. האם היו שינויים בתכשיר מאז החידוש האחרון שהוגשו למכון: 

במקרה שסומן כי היו שינויים, אנא פרטו אותם בטבלה בסעיף 2:

1. שינויים שהוגשו למכון:

| תאריך ההגשה במכון | מספר פניה  כפי שרשום על טופס הבקשה החתום | תיאור קצר של השינוי | סטטוס הבקשה | תאריך התשובה (דחיה או קבלה) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ציין תאריך | רשום המספר | הוסף תאור | אושר  נדחה  טרם התקבלה תשובה | ציין תאריך |

1. שינויים שהוגשו למחלקת רישום בנוגע לשינוי שמות אתרי יצור ושרלוונטיים לתעודת האיכות בלבד :

| תאריך ההגשה במחלקת רישום | תיאור קצר של השינוי | סטטוס הבקשה | תאריך התשובה (דחיה או קבלה) |
| --- | --- | --- | --- |
| ציין תאריך | הוסף תאור | אושר  נדחה  טרם התקבלה תשובה | ציין תאריך |

# נספח B

סטטוס וולידציות ומידע אודות התכשיר

EX-005B/03

1. מידע כללי לגבי תכשיר מוגמר:

האם קיים מונוגרף פרמקופיאלי עבור התכשיר?

קיים USP, שם המונוגרף:

קיים BP, שם המונוגרף:

קיים אחר: פרט:

לא קיים מונוגרף פרמקופיאלי בפרמקופיאה מוכרת.

1. וולידציית תהליך יצור תכשיר מוגמר:
   1. האם בוצעה ולידציה לתהליך היצור עבור אצוות מסחריות (commercial)?

כן

לא

* 1. האם דוח הוולידציה מסעיף 2.1 הוגש בעבר לבדיקה על ידי המכון?

לא

כן, אנא ציין תאריך ומסגרת (רישום/ שינוי / חידוש)

1. וולידציה לשיטות האנליטיות של התכשיר המוגמר:
   1. האם השיטות האנליטיות עברו ולידציה?

כן

לא

פרט:

* 1. האם דוחות הולידציה הוגשו בעבר לבדיקה על ידי המכון?

לא

כן, אנא ציין תאריך ומסגרת (רישום או שינוי)

1. יציבות:
   1. האם הושלמו נתוני 3 אצוות רישום והוגשו בעבר לבדיקת המכון?

לא

כן, הוגשו בתאריך

* 1. האם הושלמו נתוני יציבות בהתאם ל ICH (תנאים רגילים ומואצים) לאצוות מסחריות (commercial) והוגשו בעבר לבדיקה במכון?

☐ לא

☐ כן, הוגשו בתאריך

* 1. ציין אילו מהנתונים הבאים הוגשו במסגרת רישום:

יציבות במצב הפוך או מאוזן

יציבות לאחר פתיחה

photostability

יציבות לאחר שחזור

יציבות לאחר מיהול

יעילות משמר

1. חומר גלם פעיל:
   1. האם קיים מונוגרף פרמקופיאלי לחומר הגלם הפעיל?

קיים EP

קיים USP

קיים אחר:

לא קיים מונוגרף

* 1. האם הוגש CEP עבור החומר הפעיל?

כן, עבור כל הספקים של חומרי הגלם

הוגש עבור חלק מהספקים של חומרי הגלם הפעילים, פרט:

לא הוגש עבור אף ספק של חומר גלם פעיל

* 1. האם הוגש DMF למכון (ניתן לסמן יותר מתשובה אחת)?

לא הוגש DMF אך המידע הוגש במסגרת חלק S של ה-CTD.

הוגש DMF חלק פתוח, גרסה:       הוגש DMF חלק סגור, גרסה:

# נספח C

רשימת תיוג להגשת בקשה ליחידה לתכשירים ביולוגיים

EX-005C/03

סיווג התכשיר:

הומני  וטרינרי

ביולוגי  צמחי

אתי  ביוסימילאר

1. **CTD Module 1**

מכתב מלווה

בקשה לתעודת איכות (בשני עותקים)

טופס פרטים מבוקשים על התכשיר (בשני עותקים)

קבלה מקורית או אינטרנטית

CPP

אישורי GMP בתוקף לכל אתרי ייצור התכשיר (חומר פעיל, תכשיר מוגמר, ממס, QC ושחרור)

הצהרת QP עבור ספקי חומרי גלם פעילים

הצהרת TSE בתוקף

אישורי CEP תקפים לחומרים מן החי המעורבים ישירות ביצור

תעודות אנליזה לחומר הפעיל ולתכשיר המוגמר

עלון לרופא

הצהרה לגבי התחייבויות קודמות

רשימת שינויים מאז החידוש האחרון לפי נספח A

שינויים מסוג type IA בעת חידוש עפ"י רשימת תיוג לבקשה לשינוי

1. **תיק איכות**

הרכב (כפי שמופיע בתיק)

תרשים תהליך היצור של החומר הפעיל

ספציפיקציות החומר הפעיל

נתוני אריזה של החומר הפעיל

נתוני יציבות מעודכנים של החומר הפעיל

תרשים תהליך היצור של התכשיר המוגמר

ספציפיקציות התכשיר המוגמר

נתוני אריזה של התכשיר המוגמר

נתוני יציבות מעודכנים של התכשיר המוגמר

הערכת סיכונים מההיבט הויראלי ומהיבט TSE (vCJD בתכשירי פלסמה ושתן)

הצהרה לגבי עדכניות ה Active Substance Master File

הצהרה לגבי עדכניות ה Plasma Master File כולל אישור רשויות**[[1]](#footnote-1)**

1. **מעבדה**

דוגמאות**[[2]](#footnote-2)**

הנחיות לתנאי משלוח ואחסון

חומרי ייחוס (סוג וכמות כפי שסוכם עם היחידה)

דףהסבר המקשר בין חומר הייחוס לבין התכשיר המוגמר

* 1. **תיק מעבדה**

שיטות בדיקה כפי שסוכם עם היחידה

ולידאציות לשיטות כפי שסוכם עם היחידה

ספציפיקציות התכשיר המוגמר

תעודת אנליזה לדוגמאות ולחומרי הייחוס כפי שסוכם עם היחידה

MSDS

חתימת רוקח ממונה \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ תאריך \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

# נספח D

רשימת תיוג להגשת בקשה ליחידה לתכשירים כימיים

EX-005D/03

סיווג התכשיר:

הומני  וטרינרי

כימי  ביולוגי  צמחי

אתי  גנרי  ביוסימילאר

OTC  מרשם

1. חידוש רישיון

CTD Module 1 – עבור כל הבקשות לחידוש רישיון

* בקשה לתעודת איכות (בשני העתקים)
* נספח לתעודת איכות (בשני העתקים)
* קבלה מקורית או אישור אינטרנטי
* CPP
* אישורי GMP בתוקף לכל אתרי יצור התכשיר (תכשיר מוגמר, ממס וחומר גלם סטרילי בלבד)
* הצהרת QP עבור ספקי חומר הגלם הפעיל
* הצהרת TSE בתוקף
* תעודות אנליזה לחומר הפעיל ולתכשיר המוגמר
* עלון לצרכן ועלון לרופא
* הצהרה לגבי התחייבויות קודמות
* רשימת החזרות מהשוק ודיווחים על פגם באיכות התכשיר מאז החידוש האחרון והסיבות להן
* רשימת שינויים שאושרו מאז החידוש האחרון (נספח A)
* סיכום סטטוס הוולידציות ומידע אודות התכשיר (נספח B)
* שינויים על פי המפורט בנוהל זה סעיף ‎5.5.2.2.4, המוגשים עם החידוש עפ"י רשימת תיוג שינויים

1. תיק איכות

חידוש ראשון

* CTD Module 2 + CTD Module 3 (לתכשירים וטרינריים ניתן להגיש במתכונת NTA)
* הצהרת רוקח ממונה בעת הגשת תיק מלא בהתאם לנדרש בנוהל EX-005.

חידוש שני ואילך

* המסמכים המצוינים בסעיף ‎5.5.6.2 בנוהל זה.
  + ספציפיקציות עדכניות ומאושרות של חומר הגלם הפעיל ושל התכשיר המוגמר.
  + נתוני יציבות מחמש השנים האחרונות וכן השלמת נתוני יציבות חלקיים שהוגשו בעבר.

או

* תיק מלא (במקרה שחלו בתיק שינויים משמעותיים רבים)
* הצהרת רוקח ממונה בעת הגשת תיק מלא בהתאם לנדרש בנוהל החידושים.

1. תיק מעבדה, דוגמאות תכשיר וסטנדרטים**[[3]](#footnote-3)**

* דוגמאות תכשיר מוגמר
  + הנחיות לטמפרטורת משלוח ואחסון
* חומר ייחוס (סטנדרט) חומר פעיל
  + הנחיות לטמפרטורת משלוח ואחסון
* חומרי ייחוס עבור תוצרי פירוק
  + הנחיות לטמפרטורת משלוח ואחסון
* תיק מעבדה על פי חוזר המכון
* Material Safety Data Sheet (MSDS)

חתימת רוקח ממונה \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ תאריך \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

# נספח E

טופס מלווה להגשת בקשה לחידוש רישום – מעבדה כימית

EX-005E/03

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

שם התכשיר מס. רישום

הרוקח הממונה: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

כתובת:

מס' טלפון ישיר:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ כתובת מייל: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

מצורפים לבקשה:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| חומר ייחוס \* |  |  |  |  |
| מס. אצווה |  |  |  |  |
| תאריך תפוגה |  |  |  |  |
| כמות |  |  |  |  |
| תנאי משלוח |  |  |  |  |
| תנאי אחסון |  |  |  |  |
| תכשיר מוגמר |  |  |  |  |
| מס. אצווה |  |  |  |  |
| תאריך תפוגה |  |  |  |  |
| כמות |  |  |  |  |

\*שם ודרגת ניקיון (ראשוני/שניוני)

יש לסמן את המידע שנכלל בתיק:

* סטנדרט בתוקף לשישה חודשים \*
* כמות סטנדרט לשלוש בדיקות מלאות
* סטנדרטים לחומרי פירוק הנדרשים לבדיקה
* חומרים משמרים הנדרשים לבדיקה
* חומרים נוספים הנדרשים לבדיקה כגון:Internal st., חומרים הנדרשים לבדיקת SST
* דוגמאות בתוקף
* כמות דוגמאות לשלוש בדיקות מלאות
* דוגמא המשווקת בארץ
* שאלון
* ספציפיקציות תכשיר מוגמר (שחרור וחיי מדף)
* MSDS של החומר/ים הפעיל/ים
* תעודת אנליזה לסטנדרט/ים
* תעודת אנליזה לתכשיר המוגמר
* שיטות בדיקה של התכשיר המוגמר
* כרומטוגרמות
* הסעיפים הנדרשים מתוך ולידציה לשיטות Assay

\* במידה ותוקף הסטנדרט קצר יותר יש לספק התחייבות מהיצרן שבאחריותו לעקוב ולספק סטנדרט בתוקף בהתאם.

1. בתיקי פלסמה או בתיקים המכילים רכיב שמקורו בפלסמה [↑](#footnote-ref-1)
2. לפי נוהל מס' EX-001 - הגשת דוגמאות וסטנדרטים בעת הגשות למכון. ראה באתר האינטרנט של המכון [↑](#footnote-ref-2)
3. 3 חוזר המכון – "שינוי בסדרי הגשת בקשות לרישום תכשיר חדש ולחידוש רישום של תכשירים כימיים" העדכני [↑](#footnote-ref-3)