מדינת ישראל

משרד הבריאות

אגף הרוקחות

חוזר מחלקת רישום תרופות

נושא	תאריך פרסום	חוזר מס'
נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחידוש תכשירים רפואיים	23.8.2012 עדכון 1 : אוקטובר 2013 עדכון 2 : פברואר 2015	REG 08_2012

נוהל הגשת בקשות

לרישום תכשירים רפואיים

(כולל שינויים וחידושים)

בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים)

ירושלים

התשע"ה 2015

תוכן

מהות הנוהל ***4***

מושגים ***4***

הוראות כלליות ***5***

מבנה הבקשה לרישום ***6***

פירוט הדרישות לפי סוג התכשירים ***7***

בקשה לרישום תכשיר חדש ***8***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 8

תיק ב': נתונים פרה-קליניים וקליניים 10

תיק ג' 14

מכתב סיכום 15

בקשה לרישום תכשיר מאתר נוסף (בקשות המסווגות לקבוצה 4.1) ***16***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 16

בקשה לרישום תכשיר בשם אחר (בקשות המסווגות לקבוצה 4.2) ***18***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 18

בקשות לשינויים בתעודת רישום של תכשיר **19**

בקשה לשינוי התוויה/שינוי גיל המטופלים /תוספת או שינוי משטר מינון ***19***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 19

תיק ב' 21

תיק ג' 21

מכתב סיכום 22

בקשה להסרת חובת מרשם רופא ***23***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 23

תוספת התוויה או תוספת בעל-חיים לתכשיר וטרינרי ***25***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 25

תיק נתונים 26

בקשה לשינוי זמן המתנה לתכשיר וטרינרי ***27***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 27

בקשה לשינוי אתר ייצור ***28***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 28

בקשות לשינויים שונים בפרטי תעודת רישום של תכשיר ***29***

בקשה לאישור תכשיר לשיווק כללי ***31***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, עלונים ותוויות. 31

בקשה לחידוש רישום ***32***

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות. 32

עלונים ***34***

נספחים **36**

נספח 1 הדרישות לבקשה לרישום 36

נספח 2 נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבני-אדם 37

נספח 2 א': נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי-חיים (in-vivo) 40

נספח 3 הדרישות לרישום תכשירים גנריים ינואר 2014 42

נספח 3 א' הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים 48

נספח 4 א' רשימת ביקורת להגשת נתונים לתכשיר חדש 51
נספח 4 ב' רשימת ביקורת להגשת בקשה לשינוי 52
נספח 4 ג ' רשימת בקורת להגשת בקשה לתוספת/שינוי אתר ייצור 53
נספח 4 ד' רשימת ביקורת להגשת נתונים – רישום תכשיר בשם אחר 54
נספח 4 ה' רשימת ביקורת לחידוש 55
נספח 4 ו' רשימת ביקורת לדו ""ח שאריות בתכשירים וטרינריים 56
נספח 4 ז' רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית 61
נספח 4 ח ' רשימת בקורת להגשת בקשה לשינויים שונים בפרטי תעודת רישום של תכשיר 64
נספח 4 ט' רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי חיים (in-vivo) 66
נספח 5 טופס בקשה לרישום תכשיר בפנקס התכשירים 68
נספח 6 דף מידע כללי לתכשיר 69
נספח 7- בדיקת נתוני התמוססות- ע"פ ה EMA 73
נספח 8 עלון לצרכן 75
נספח 8 א' אופן השימוש בתכשיר- הוראות כלליות 82
נספח 8 ב' "כיצד תוכל לסייע להצלחת הטיפול? " 85
נספח 9 טופס הצהרה בדבר כפילות ברישום 86
נספח 10 טופס בקשה לחידוש רישום תכשיר בפנקס התכשירים 87
נספח 11 טופס בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים 89
נספח 12 נוהל לביצוע בדיקות לשאריות ברקמות אכילות 91
נספח 13 טופס בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים (אישור לשיווק כללי) 97
נספח 14 הצהרה על תופעות לואי - **בוטל**
נספח 15 דרישות לסריקת קבצי תיקי א' על גבי תקליטור 99
נספח 16 הנחיות כלליות להגשת הצעות עלונים 102
נספח 17 הצהרה לגבי חשיפה/אי חשיפה ל- TSE 117
נספח 18 מכתב סיכום 118
נספח 19: הצהרה בחידוש רישום תכשיר - עמידה בנוהל 6 ועדכון עלונים 120
נספח 20: ימי הגשת בקשות לרישום תכשירים 121
נספח 21: סיווג השינויים על פי אופן הגשתם 123
נספח 22: נוהל 127: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar 127
רשימת נהלים דרישות וחוזרים רלוונטיים נוספים 131

מהות הנוהל

משרד הבריאות האמון על בריאות הציבור, מחויב לוודא אספקת תרופות נאותות למטופלים.

על כן, יירשמו כל התכשירים הרפואיים בפנקס לאחר הוכחת בטיחותם, יעילותם ואיכותם, וייצורם בתנאי ייצור נאותים.

על פי סעיף 47 לפקודת הרוקחים, ועל פי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986 , חלה חובה לרשום בפנקס התרופות כל תכשיר רפואי כתנאי לייצור, יבוא ושיווק.

כמו כן, חלה חובה על בעלי רישום של תכשירים רפואיים לעדכן את המנהל לגבי כל שינוי המתבצע בתכשיר רשום, וכן לחדש את רישומו לפני שפג תוקפו.

נוהל זה נועד לפרט ולהסדיר את כל הפעולות המתבצעות ע"י הרוקח הממונה של בעל רישום מול מחלקת רישום תכשירים רפואיים.

מושגים

מחלקת הרישום – מחלקת רישום תכשירים רפואיים באגף הרוקחות, משרד הבריאות

המכון – המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה

אתר אינטרנט – אתר האינטרנט של מחלקת הרישום, בכתובת:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/default.aspx

CPP – מסמך מרשות רשמית במדינה מוכרת המפרט לגבי תכשיר מסוים את הרכבו, חוזק/ריכוז, צורת מינון, התוויותיו, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר/י הייצור, חיי מדף, הגבלת שיווק, ומאשר כי הוא משווק באותה מדינה
הערה: לתכשיר גנרי אין צורך בפירוט התוויה.

תעודת GMP – מסמך מרשות רשמית במדינה מוכרת המאשר כי באתר הנזכר בו, מיוצרים תכשירים רפואיים על פי תנאי ייצור נאותים.

מדינה מוכרת – אחת מהמדינות האלה: ארה"ב, קנדה, מדינה שהיתה חברה באיחוד האירופאי לפני מאי 2004, שוויץ, נורבגיה, איסלנד, אוסטרליה, ניו זילנד ויפן.

רוקח ממונה - כהגדרתו בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986.

הוראות כלליות

הוראות כלליות להגשת בקשה לרישום תכשיר חדש /שינוי התוויה/ שינוי גיל המטופלים/ הסרת מגבלת שיווק /תוספת או שינוי משטר מינון/תוספת בעל חיים בתכשיר לשימוש וטרינרי /

1. הגשת בקשות דלעיל מתקיימת בתאום מראש בימים קבועים המתפרסמים בתחילת השנה. (נספח 20)

בקשה תוגש למחלקת הרישום של אגף הרוקחות, משרד הבריאות, ירושלים.

2. תוגש קבלה על תשלום לזכות אגף הרוקחות , חשבון מס׳ 03807-9 – 0 בבנק הדואר או אישור על תשלום באמצעות אתר האינטרנט. גובה האגרה מפורסם באתר האינטרנט וכן באתר התשלומים הממשלתי.

3. יש להגיש בקשה נפרדת לכל צורת מינון ולכל חוזק של תכשיר.

4. בקשה לרישום תוגש על-ידי הרוקח הממונה של בעל הרישום לתכשיר המוגש.

5. **לתכשיר מייבוא:** אישור CPP שתאריך הנפקתו אינו מוקדם משנתיים לפני הגשתו.

כאשר טרם הוצא אישור CPP ניתן להגיש עם אישור עקרוני מ- FDA או EMA. CPP יוגש בתוך 10 חודשים מיום הגשת הבקשה. בכל מקרה לא יירשם לפני קבלת CPP.

תכשירים גנריים יתקבלו גם ללא CPP. רישיון יינתן רק לאחר הגשת CPP, שיוגש לא יאוחר מ-10 חודשים מיום ההגשה. בכל מקרה לא יירשם לפני קבלת CPP.

6. מסמכים המוגשים בשפה שאיננה עברית או אנגלית - יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

7. במידה והיו התכתבויות בין בעל הרישום לבין מחלקת הרישום טרם ההגשה יש לצרפן.

8. כשמוגשת עבודה לזמינות ביולוגית השוואתית או עבודה לקביעת שאריות בבעלי-חיים, יש להגיש אישור הכרה במעבדה מטעם הרשות המתאימה בכל מדינה.
בישראל הרשות המנפקת אישורים אלה הינה הרשות להסמכת מעבדות.

9. **תקליטור**-כל תיק יוגש גם על גבי תקליטור(כמפורט בכל פרק באופן פרטני). כל התקליטורים יצורפו לתיק א׳. לגבי אופן הגשת התקליטור - ראה נספח מספר 15.

13. על כל המסמכים לשאת תאריך עד שנה לפני מועד ההגשה, אלא אם צויין אחרת.

מבנה הבקשה לרישום

הבקשה לרישום מורכבת מארבעה תיקים:

1. תיק א': טופס בקשה, הצהרות ומסמכים אודות המפעל והתכשיר, הצעות עלונים ותוויות. יוגש גם על גבי תקליטור (נספח 15).

   בתיק א' ירוכזו כל התקליטורים המוגשים הנוגעים לאותה בקשה.

2. תיק ב': נתונים פרה קליניים וקליניים **(יוגש רק על גבי תקליטור).**

3. תיק ג': תקציר הנתונים המופיעים בתיק ב' וכן פרסומים מדעיים ורשימת ספרות ממוחשבת (יוגש בארבעה עותקים וכן על גבי תקליטור), הצעת עלון ומכתב סיכום.

4. מכתב סיכום: בפורמט המפורט בנספח 18 (יוגש בשנים עשר עותקים נוספים וכן על גבי התקליטור של תיק א').

5. תיק ד': תיק נתוני זמינות ביולוגית השוואתית לסטנדרד (לפי המפורט בנספח 2) (יוגש בשלושה עותקים וכן על גבי תקליטור).

תיתכן דרישה לעותקים נוספים.

לכל סוג בקשה לרישום מפורטת תכולת התיקים בהמשך.

פירוט הדרישות לפי סוג התכשירים

1. **קבוצה 1:**

תכשיר רפואי המכיל מרכיב פעיל חדש בארץ – הבקשה תכלול תיק א', ב' ו ג' ומכתב סיכום.

2. **קבוצה 2:**

2.1. תכשיר המכיל -מרכיב פעיל המאושר בארץ המוגש לראשונה בשחרור מושהה.

2.2. חוזק או ריכוז שטרם אושר בארץ.

2.3. צורת מינון נוספת או אופן מתן נוסף.

2.4. שילוב של מרכיבים פעילים המאושרים לשימוש בארץ.

הבקשה לרישום תכלול תיק א', תיק ב' בחלקו הרלוונטי (לפי המפורט בנספח 1), תיק ג' ומכתב סיכום.

נתוני זמינות ביולוגית השוואתית (לפי המפורט נספח 2) יצורפו לתכשירים הנכללים בסעיף 2.1 ולפי הנדרש גם לתכשירים הכלולים בסעיפים אחרים.

3. **קבוצה 3:**

תכשיר גנרי: תכשיר רפואי המכיל חומר/חומרים פעיל/ים בחוזק ובצורת מינון שווים לתכשיר רפואי הרשום בפנקס התרופות הממלכתי למעט תכשיר ביולוגי או מוצרי דם.
הבקשה לרישום תכלול תיק א' ונתונים נוספים, כמפורט בדרישות לרישום תכשירים גנריים (נספח 3).

4. **קבוצה 4:**

4.1. תכשיר כימי בעל פורמולציה זהה לתכשיר רשום מאותה חברה, מאתר יצור נוסף.

4.2. תכשיר בעל הרכב זהה לתכשיר רשום, המיוצר באותו אתר ייצור ובעל שם אחר (שם נוסף לתכשיר רשום).

הבקשה לרישום תכלול חלקים רלוונטיים מתוך תיק א', אישור היצרן כי תהליך היצור וכל יתר המפרטים זהים למתואר בתיק א' הקיים אצלנו, וכן תעודת איכות. לתכשיר מסוג 4.1 גם בדיקת התמוססות השוואתית על פי נספח 7 (DISSOLUTION) אם ניתנת לביצוע.

5. **קבוצה 5:**

תכשיר ביולוגי דומה (BIO-SIMILAR): תכשיר ביולוגי, כאשר בפנקס התרופות הממלכתי רשום התכשיר המקורי המכיל חומר פעיל דומה. תתקבל רק בקשה לרשום תכשיר שנרשם על-ידי EMA או FDA ומשווק במדינה מוכרת.
הבקשה תכלול תיק א', וכן את כל הנתונים שהוגשו ל – EMA או ל – FDA לפי העניין. ראה נספח 22: נוהל 127:
מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar

6. **קבוצה 6:**

תרופות וטרינריות לבעלי חיים שתוצרתם משמשת למאכל אדם- יוגשו גם נתוני שאריות (נספח 12)
נתוני שאריות ייבדקו על פי MRL ישראלי עדכני. כאשר אין MRL בישראל יש לפנות לשירותים הוטרינריים לקביעתו טרם הגשת הבקשה.

7. **כללי:**

אגף הרוקחות רשאי לפי שיקול דעתו לדרוש בכל עת נתונים נוספים על אלה המפורטים או לוותר על חלק מהם.

בקשה לרישום תכשיר חדש

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון רגיל. על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר
- צורת מינון
- החוזק
- שם היצרן
- שם בעל הרישום
- מהות הבקשה - בקשה לרישום תכשיר חדש.

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור:</u>

יוגש כמפורט **בנספח 15.**

<u>תיק א' בעותק קשיח יכלול:</u>

מכתב פותח (עמוד אחד) – מהות התכשיר המוגש, ייחודיות ביחס לתכשירים אחרים למטרה דומה, וסוג הנתונים המוגשים.

1. <u>תוכן עניינים:</u>

   רשימת ביקורת (נספח 4 א')

2. <u>מסמכים והצהרות:</u>

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

2.1. **טופס בקשה לרישום התכשיר בפנקס התכשירים** (נספח 5) יוצמד לתיק מצידו השמאלי. הטפסים וההנחיות להגשתם מופיעים בקישור:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.2. קבלה על תשלום האגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 9 -03807 - 0 או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט.

2.3. הצהרה על התאריך בו נרשמה ~~התכשיר~~ המולקולה לראשונה ובאיזו מדינה.

2.4. הרכב מלא של התכשיר כולל חומרים בלתי פעילים (כל המרכיבים וכמויותיהם ביחידת מנה בטופס נפרד.

2.5. טופס הצהרה בדבר כפילות ברישום (נספח 9). מופיע בקישור:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.6. העתק אישור מינוי רוקח ממונה ממשרד הבריאות.

2.7. **דף מידע כללי לתכשיר** (נספח 6) יוגש על גבי נייר הנושא לוגו של החברה או של אתר הייצור, חתום ונושא תאריך, בו מפורטים שמות כל אתרי היצור וכתובותיהם.

לתכשירים מייבוא - כל הכתובות ופירוט הפעולות המבוצעות בכל אתר (באנגלית) וכולל אתרי ייצור של ממסים (בהתאם ל-CPP). באם התכשיר מיוצר ביותר מאתר אחד, יש לספק הצהרת אחראי חתומה מכל אתר ***או*** **הצהרת QP** על כל התהליך.

2.8. קביעת משך חיי מדף המבוססת על תוצאות נתוני היציבות המוגשים למכון בתיק האיכות.

2.9. <u>עבור תכשירים מייבוא בלבד:</u>

2.9.1. CPP מקורי בניסוח חד משמעי המעיד על אישור ושיווק התכשיר במדינה מוכרת.

האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה שלאתר/י הייצור, התוויה, הרכב מלא, חיי מדף, הגבלת שיווק.
הערה: לתכשיר גנרי אין צורך בפירוט התוויה
לתכשיר וטרינרי: זמן המתנה.

לתכשיר המכיל מולקולה חדשה ועדיין לא משווק, ניתן לצרף letter of approval מה – FDA או positive opinion מה - EMA לבקשה לרישום. התכשיר יירשם רק לאחר קבלת CPP כמפורט לעיל.

2.9.2. אישור מקורי כי מגיש הבקשה הינו סוכן היצרן לתכשיר הספציפי.

יש לציין כי לסוכן תהיה גישה חופשית לכל המידע החסוי שבתיק.

3. **פרופיל התמוססות השוואתית** (נספח 7) **-** במידה ונדרש.

4. במידה והייתה התכתבות בין בעל הרישום לבין מחלקת הרישום טרום הגשת התיק יש לצרף את ההתכתבות במלואה.

5. פריסת אריזת התכשיר בהתאם לנוהל 43, (בעברית ובאנגלית) כולל תוויות האריזה הראשונית ב – 3 עותקים , בגודל ובצבע כפי שישווק. אחת האריזות תישא הצהרה על זהות בגודל הכיתוב ובצבע לאריזה כפי שתשווק

לתכשיר שלו יותר מחוזק אחד יש לצרף פריסת אריזות של כל החוזקים.

6. <u>עלון לרופא:</u>

יש להגיש הצעת עלון לרופא באנגלית במתכונת המקובלת ב- FDA או ב -EMA במקרים כדלקמן:

- מולקולה חדשה.
- צורת מתן חדשה.
- לפי דרישה מיוחדת של משרד הבריאות.

7. <u>עלון לצרכן:</u>

ככלל, יש להגיש הצעת עלון **(נספח 8)** בעברית, כולל לתכשירים בהזרקה עצמית ולתכשירים בהזרקה לשימוש ממושך (depot). לתכשירים גנריים – ניתן להגיש ביחד עם העברת תעודת איכות, לקראת הרישום.
לתכשירים המיועדים לשימוש על ידי צוות רפואי או במכונים, יש לצרף עלון לצרכן במתכונת עלון לרופא.
לתכשירים וטרינריים יש להגיש הצעת עלון לצרכן במתכונת רלוונטית.

תיק ב': נתונים פרה-קליניים וקליניים

הנתונים יועברו **רק על-גבי מדיה דיגיטלית כגון CD, DVD ודומיהם,** אשר יסומנו בפרטים הבאים:

שם התכשיר, צורת המינון והחוזק, שם היצרן ובעל הרישום, ותכולת כל תקליטור.

פורמט התיק יהיה כפי שהוגש ע"י היצרן המקורי לשם רישום התכשיר במדינה מוכרת, כגון CTD (module 4,5). **יש להגישו במלואו** . הנתונים יתייחסו לנושאים הבאים:

1. נתונים פרה-קליניים

<u>כללי</u>:

יש לציין את שמות המעבדות החוקרות ושמות החוקרים (בכל מעבדה).

<u>פרמקולוגיה:</u>

השפעה פרמקודינמית כללית.

מנגנון פעולה, ידוע או משוער.

פעילות פרמקודינמית (עיקרית ומשנית), המתייחסת להתוויה המוצעת.

בטיחות.

תגובות בין תרופתיות.

<u>פרמקוקינטיקה:</u>

נתוני ספיגה, פיזור, קישור לחלבון, מטבוליזם והפרשה.

מעבר דרך השליה, הפרשה בחלב אם, מעבר BBB.

זמן מחצית חיים.

מידע על מטבוליטים: ערך תרפויטי או טוקסי שלהם כולל אפשרות להצטברותם.

למטבוליטים פעילים – נתונים פרמקוקינטיים מלאים.

תגובות בין תרופתיות.

רעילות במתן חד פעמי.

רעילות במתן חוזר.

פוטנציאל גנוטוקסי. במבחנה(in vitro) ובגוף החי (in vivo).

פוטנציאל קרצינוגני (ניסויים ארוכי וקצרי טווח).

מחקרי רבייה וטרטוגניות .

פוריות והתנהגות כללית בתחום הרבייה.

רעילות וטרטוגניות לעובר.

התפתחות סמוך (לפני תוך כדי ואחרי) ללידה ותפקוד האם .

בדיקות רעילות מיוחדות (בהתאם לסוג ואופי התכשיר וצורת המתן)

כגון :

סבילות מקומית (כגון בעור, עיניים).

אנטיגניות.

אימונוגניות

תלות.

מטבוליטים.

אי ניקיונות.

2. נתונים קליניים

הנתונים יתייחסו לתכשיר בפורמולציה המוגשת לרישום בארץ ; במידה והיצרן שינה את הפורמולציה במהלך פיתוח התרופה יש להוכיח זהות בין התכשיר המוגש לבין התכשיר עליו מבוססים הנתונים הקליניים.

1. רקע כללי :

   בסעיף זה יפורטו הקבוצה הפרמקולוגית של התרופה, המצב הקליני בו התרופה מיועדת לטפל,וכן את הרציונל של פיתוח התרופה.

2. טבלאות המפרטות את הניסויים הקליניים שבוצעו ועיקרי התוצאות.

3. דוחות הניסויים הקליניים שנערכו בתרופה.

2.1. פרמקולוגיה קלינית:

2.1.1. פרמקודינמיקה:

מנגנון פעולה, ידוע או משוער.

פעילות פרמקודינמית (עיקרית ומשנית), המתייחסת להתוויה המוצעת,לרבות קבוצות מיוחדות של חולים (כגון בעלי שונות גנטית המשפיעה על התגובה לתרופה, וכן פעילות בקבוצות אוכלוסיה רלוונטיות כגון קשישים, ילדים), הקשר בין הנתונים הפרמקוקינטיים לפרמקודינמיים. (PK/PD)
נתונים התומכים במינון המוצע ומשטר המינון.

תגובות בין תרופתיות.

2.1.2. פרמקוקינטיקה:

יוגשו נתונים על מתנדבים בריאים וחולים כולל :
התייחסות לגורמים מובנים (INTRINSIC) כגון גיל, מגדר, גזע והפרעות בתפקוד כליה וכבד
התייחסות לגורמים חיצוניים (EXTRINSIC), כגון עישון, שימוש בתרופות נוספות, תזונה.
נתוני ספיגה, פיזור, קישור לחלבון, מטבוליזם והפרשה.
קביעת זמן מחצית חיים.
מעבר דרך השליה, הפרשה בחלב אם, מעבר BBB.
מידע על מטבוליטים : פעילות תרפויטית ו/או טוקסית שלהם כולל אפשרות להצטברותם.
למטבוליטים פעילים – נתונים פרמקוקינטיים מלאים.
תגובות בין תרופתיות.

2.1.3. <u>בדיקות מיוחדות (בהתאם לסוג ואופי התכשיר וצורת המתן)</u>

<u>כגון:</u>

אימונוגניות לתכשירי חלבון .

מיקרוביולוגיה קלינית לתכשירים אנטי מיקרוביאליים ואנטי ויראליים.

2.1.4. <u>ניסויים קליניים:</u>

2.1.5. הניסויים הקליניים חייבים לכלול, במידת האפשר, מחקרים שבוצעו בשיטת ניסוי כפול סמיות, אקראי, השוואתי (כנגד תכשירים אחרים מאותה קבוצה או לאותה מטרה), במספר משמעותי של חולים ולתקופות ממושכות, בהתאם ליעוד התרופה ושימושה.

בהעדר תרופה לאותה התוויה, יערכו ניסויים השוואתיים כנגד אינבו.

2.1.6. יש לכלול מידע על כל הניסויים שנערכו בתכשיר, כולל ניסויים שטרם הסתיימו, וכולל ניסויים שלא בוצעו על-ידי היצרן, וכל התוצאות שנתקבלו, בין אם חיוביות או שליליות. יש לצרף תוצאות ופרוטוקולים מלאים של הניסויים.

יש לצרף ניתוח הנתונים והשלכותיהם לגבי ההתוויה המבוקשת.

הניסויים הקליניים יבוצעו תוך התייחסות לסעיפים הבאים:

2.1.6.1. <u>נתוני יעילות:</u>

גודל אוכלוסיית הניסוי תהייה בהתאם לאוכלוסיית היעד לטיפול

הצדקה לתכנון הניסוי כולל בחירת ה- end point וכולל התייחסות לחריגות, אם היו, מהפרטיכל.

התייחסות למנה ולמשטר המינון ביחס ליעילות וקבוצות אוכלוסייה כולל:

התייחסות לגורמים מובנים (INTRINSIC) כגון גיל, מגדר, גזע והפרעות בתפקוד כליה וכבד

התייחסות לגורמים חיצוניים (EXTRINSIC), כגון עישון, שימוש בתרופות נוספות, תזונה.

לתכשירים לטיפול ממושך- ניסויים ארוכי טווח כולל התייחסות ל- tolerance.

2.1.6.2. <u>נתוני בטיחות:</u>

פרוט תופעות לוואי, שכיחותן ומידת חומרתן, וכן שינויים בבדיקות מעבדה תוך פרוט

שיעור החשיפה לתרופה, משך החשיפה, מספר חולים, אוכלוסיית החולים כולל:

התייחסות לגורמים מובנים (INTRINSIC) כגון גיל, מגדר, גזע והפרעות בתפקוד כליה וכבד.

התייחסות לגורמים חיצוניים (EXTRINSIC), כגון עישון, שימוש בתרופות נוספות, תזונה.

תגובות בין תרופתיות.

תגובות עם מזון.

שימוש בהריון והנקה.

תלות ופוטנציאל לשימוש לרעה.

תופעות גמילה מהתכשיר **Rebound.**

השפעה על ערנות, השפעה על כושר נהיגה או הפעלת מכונות, או השפעה על יכולת מנטאלית.

מידע שהתקבל לאחר השיווק.

2.1.6.3. <u>מסקנות ביחס לתועלת/סיכון :</u>

ניתוח של כל הנתונים שהצטברו ודיון קצר על מקומה של התרופה בין האמצעים התרפויטיים הקיימים להתוויה המבוקשת.

תיק ג'

בעיקרו **תקציר** הנתונים המופיעים ב-"תיק ב"' (2.4 ,2.5, 2.6, 2.7 CTD module)

הנתונים יועברו בשני אופנים:

1. על-גבי מדיה דיגיטלית כגון CD, DVD ודומיהם.
2. בחוברות או בקלסרים אשר יסומנו בפרטים הבאים:
תאריך הגשה (חודש ושנה), שם התכשיר, צורת המינון והחוזק, שם היצרן ובעל הרישום, ותכולת כל כרך.

התיק המודפס יוגש **בארבעה** עותקים, ובמידת הצורך יידרשו עותקים נוספים.

לכל עותק יצורף החומר ע"ג תקליטור

1. **<u>תכולת התיק:</u>**

התיק יכיל את סיכומי הניסויים השונים לרבות בצורת טבלאות מסכמות ומסקנות בהתאם.

תוכן העניינים לכל כרך.

עותק ממכתב סיכום.

עלון לרופא.

סקירה כללית (overview).

תקציר הנתונים הפרה-קליניים.

תקציר הנתונים הקליניים.

השלמות שהוגשו תוך כדי תהליך הרישום במדינה מוכרת.

ספרות.

הצהרות.

2. <u>תקציר הנתונים הפרה-קליניים</u>

כללי: יש לציין את שמות המעבדות החוקרות ושמות החוקרים (בכל מעבדה)

2.1. <u>סקירה כללית (overview) .</u>

2.2. <u>תקציר הנתונים הפרמקולוגיים:</u>

פרמקודינמיקה.

פרמקוקינטיקה.

2.3. <u>תקציר הנתונים הטוקסיקולוגיים:</u>

3. <u>תקציר נתונים קליניים</u>

3.1. סקירה כללית (overview) :

סקירה כללית (overview) שתכלול את פרוט הקבוצה הפרמקולוגית של התרופה, המצב הקליני בו התרופה

מיועדת לטפל, וכן את הרציונל של פיתוח התרופה וגם התייחסות לתרומתו האפשרית של התכשיר לאמצעים התרפויטיים הקיימים, תוך ציון המאמרים הרלוונטיים המצורפים לתיק זה.

3.2. <u>תקציר נתוני פרמקולוגיה קלינית:</u>

פרמקודינמיקה.

פרמקוקינטיקה.

3.3. <u>תקציר הניסויים הקליניים:</u>

תקציר הניסויים הקליניים בצרוף טבלאות מסכמות המפרטות את מספר הניסוי, שם החוקר והמוסד, מטרת הניסוי ומתכונתו, מספר החולים כולל סיבות לנשירת חולים מהניסוי טבלאות מסכמות של תופעות לוואי .

3.4. <u>מסקנות ביחס לתועלת/סיכון</u>

<u>3.5 דיווחי בטיחות שהתקבלו לאחר רישום התכשיר בחו"ל</u>

4. השלמות לנתונים ששמשו בסיס לאישור התכשיר, שהוגשו תוך כדי תהליך הרישום במדינה מוכרת (שם המדינה)

5. **<u>ספרות:</u>**

תוכן עניינים:

5.1. רשימה הכוללת את כל המאמרים שפורסמו ואשר נתוניהם הקליניים והפרה-קליניים נכללו בנתונים שהוגשו. ברשימה יצוינו שם המאמר במלואו, שמות המחברים, כתב העת, שנה, כרך ועמודים.

5.2. רשימת עבודות ומחקרים שבוצעו ולא פורסמו ואשר נתוניהם הקליניים והפרה-קליניים נכללו בנתונים שהוגשו. ברשימה יציינו שמות החוקרים.

5.3. רשימת ספרות ממוחשבת ממאגר מידע בינלאומי,לשלוש השנים האחרונות.
שאלת החיפוש תהיה רלוונטית לבקשה ותכלול את שם החומר הפעיל, התווייה וכו'. יש לצרף את תקציריהם של הפרסומים הקליניים מרשימה זו.

5.4. הפרסומים הקליניים האחרונים במלואם (כ-20) מהרשימה הממוחשבת הנ"ל,לפי סדר הופעתם בשפות אנגלית או עברית בלבד.

6. **<u>הצהרות:</u>**

הצהרת היצרן כי בחיפוש במאגרי מידע ממוחשבים המקובלים לא נמצאו מאמרים רלוונטיים נוספים, וכי לא בוצעו ניסויים נוספים שלא דווחו בתיקי הרישום.

הצהרה כי כל הנתונים הפרה-קליניים והקליניים שהוגשו למדינה מוכרת בה אושר התכשיר צורפו לבקשה.

מכתב סיכום

המכתב יוגש בשנים עשר עותקים וכן על-גבי **תקליטור** של תיק א', ובמידת הצורך יידרשו עותקים נוספים.

מכתב הסיכום יהיה תמציתי וקצר אך ממצה בפורמט המפורט בנספח 18

בקשה לרישום תכשיר מאתר נוסף (בקשות המסווגות לקבוצה 4.1)

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

הבקשה תישלח למחלקת הרישום בדואר, לאחר קבלת תעודת איכות מהמכון.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון רגיל. על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- מהות הבקשה (אתר נוסף).

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור :</u>

יוגש כמפורט בנספח 15.

<u>תיק א' בעותק קשיח יכלול</u>:

1. <u>תוכן עניינים</u> :

   רשימת ביקורת (נספח 4 ג').

2. <u>מסמכים והצהרות</u>:

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

2.1. **טופס בקשה לרישום התכשיר בפנקס התכשירים** (נספח 5) יוצמד לתיק מצידו השמאלי.

הטפסים וההנחיות להגשתם מופיעים בקישור:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.2. תעודת איכות לתכשיר מהאתר המבוקש.

2.3. אישור מינוי רוקח ממונה ממשרד הבריאות.

2.4. **דף מידע כללי לתכשיר** (נספח 6) יוגש על גבי נייר הנושא לוגו של החברה או של אתר הייצור, חתום ונושא תאריך, בו מפורטים שמות כל אתרי היצור וכתובותיהם.

לתכשירים מייבוא - כל הכתובות ופירוט הפעולות המבוצעות בכל אתר (באנגלית) וכולל אתרי ייצור של ממסים בהתאם ל-CPP. באם התכשיר מיוצר ביותר מאתר אחד, יש לספק הצהרת אחראי חתומה מכל אתר.

2.5. הצהרה ביחס לחשיפה/אי חשיפה ל-TSE.

2.6. <u>עבור תכשירים מייבוא בלבד:</u>

2.6.1. CPP מקורי בניסוח חד משמעי המעיד על אישור ושיווק התכשיר במדינה מוכרת.

האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה שלאתר/י הייצור, התוויה, הרכב מלא, חיי מדף, הגבלת שיווק, חיי מדף.

3. הצהרה על זהות התכשירים משני האתרים

4. **פרופיל התמוססות השוואתית בהשוואה לתכשיר הרשום מאותו יצרן** (נספח 7)**. כאשר הבקשה הינה לשינוי/תוספת אתר אריזה או שחרור אין צורך בנתונים אלה.**

5. במידה והייתה התכתבות בין בעל הרישום לבין מחלקת הרישום טרום הגשת התיק יש לצרף את ההתכתבות במלואה.

בקשה לרישום תכשיר בשם אחר (בקשות המסווגות לקבוצה 4.2)

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון סטנדרטי, על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- מהות הבקשה (שם נוסף לתכשיר קיים)..

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור:</u>

יוגש כמפורט בנספח 15.

<u>תיק א' בעותק קשיח יכלול:</u>

1. <u>תוכן עניינים</u>

   רשימת ביקורת (נספח4 ד').

2. <u>מסמכים והצהרות</u>

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

2.1. **טופס בקשה לרישום התכשיר בפנקס התכשירים** (נספח 5) יוצמד לתיק מצידו השמאלי. הנחיות להגשת הטפסים מופיעות בקישור:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.2. קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 9 -03807 - 0 או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט :תשולם אגרה יחסית על פי משך הזמן שנותר עד שיפוג תוקף הרישום של התכשיר הרשום בשם שונה.

2.3. הצהרה כי פרט לשם התכשיר התיק זהה לחלוטין לתכשיר הרשום _____ מ.ר _____.

2.4. אישור מינוי רוקח ממונה ממשרד הבריאות.

3. במידה והייתה התכתבות טרום הגשת התיק יש לצרף את ההתכתבות במלואה כולל בדיקת שם.

4. <u>עלון לצרכן:</u>

יש להגיש הצעת עלון (**נספח 8**) עם השם החדש, והצהרה כי העלון זהה לעלון המאושר, למעט השם.

5. פריסת אריזת התכשיר על פי נוהל 43 (בעברית ובאנגלית) כולל תוויות ב – 3 עותקים , בגודל ובצבע כפי שישווק הכוללת את ציון השם החדש. אחת האריזות תישא הצהרה על זהות בגודל הכיתוב ובצבע לאריזה כפי שתשווק.

בקשות לשינויים בתעודת רישום של תכשיר

הדרישות לשינויים מפורטות להלן, בהתאם לסוג השינוי

בקשה לשינוי התוויה/שינוי גיל המטופלים /תוספת או שינוי משטר מינון

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון סטנדרטי, על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר ומספר הרישום.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- מהות הבקשה: שינוי התוויה/ שינוי גיל המטופלים /תוספת או שינוי משטר מינון.

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור:</u>

יוגש כמפורט בנספח 15.

<u>תיק א' בעותק קשיח יכלול:</u>

מכתב פותח (עמוד אחד) – מהות התכשיר המוגש, יחודיות ביחס לתכשירים אחרים למטרה דומה, וסוג הנתונים המוגשים.

1. <u>תוכן עניינים</u>

רשימת ביקורת (נספח 4 ב')

2. <u>מסמכים והצהרות:</u>

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

2.1 **טופס בקשה לשינוי** (נספח 11): בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים.

הנחיות להגשת הטפסים מופיעות בקישור:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.2 קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 03807-9 - 0 או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט.

2.3 לתכשיר מייבוא בלבד:

אישור אחד מתוך הבאים:

2.3.1 CPP מקורי בניסוח חד משמעי של שיווק התרופה במדינה מוכרת.
האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר הייצור, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף, התוויה – כולל ההתוויה המבוקשת/ תוספת או שינוי משטר מינון המבוקש.

2.3.2 "Positive Opinion" - מה EMA או letter of approval מה – FDA.

3. במידה והייתה התכתבות בין בעל הרישום לבין מחלקת הרישום טרום הגשת התיק יש לצרף את ההתכתבות במלואה.

4. <u>עלון לרופא הכולל את ההתוויה המבוקשת/ תוספת או שינוי משטר מינון המבוקש :</u>

יש להגיש הצעת עלון לרופא באנגלית במתכונת המקובלת ב-FDA או ב- EMA .

5. <u>עלון לצרכן :</u>

ככלל, יש להגיש הצעת עלון **(נספח 8)** בעברית, הכולל את השינוי המבוקש כולל לתכשירים בהזרקה עצמית ולתכשירים בהזרקה לשימוש ממושך (depot).
לתכשירים המיועדים לשימוש על ידי צוות רפואי או במכונים, יש לצרף עלון לצרכן במתכונת עלון לרופא.

תיק ב'

הנתונים הנדרשים מתיק ב' הם החלקים הרלוונטים לבקשה

הנתונים יועברו **רק על-גבי תקליטורים** אשר יסומנו בפרטים הבאים:

שם התכשיר, צורת המינון והחוזק, שם היצרן ובעל הרישום, ותכולת כל תקליטור.

פורמט התיק יהיה כפי שהוגש על-ידי היצרן המקורי לשם שינוי הרישום של התכשיר במדינה מוכרת, **ויש להגישו במלואו** .

תיק ג'

בעיקרו תקציר הנתונים המופיעים ב-"תיק ב' "

הנתונים יועברו בשתי אופנים:

1. על-גבי תקליטור.
2. בחוברות או בקלסרים אשר יסומנו בפרטים הבאים:
תאריך הגשה (חודש ושנה), שם התכשיר, צורת המינון והחוזק, שם היצרן ובעל הרישום, ותכולת כל כרך.

התיק יוגש בארבעה עותקים, ובמידת הצורך יידרשו עותקים נוספים.

1. <u>תכולת התיק:</u>

התיק יכיל את סיכומי הניסויים השונים <u>המתייחסים לשינוי המבוקש</u>,לרבות טבלאות מסכמות ומסקנות בהתאם.

<u>תוכן התיק:</u>

תוכן העניינים לכל כרך.

עותק ממכתב סיכום.

עלון לרופא.

סקירה כללית (overview) .

תקציר הנתונים הקליניים.

ספרות.

הצהרה.

2. <u>תקציר הנתונים פרה-קליניים:</u>

כללי: יש לציין את שמות המעבדות החוקרות ושמות החוקרים (בכל מעבדה).

<u>סקירה כללית (overview) .</u>

3. תקציר נתונים קליניים:

3.1 סקירה כללית (overview):

סקירה כללית (overview) שתכלול את פרוט הקבוצה הפרמקולוגית של התרופה, המצב הקליני בו התרופה מיועדת לטפל, וכן את הרציונל של ההתוויה המבוקשת, וגם התייחסות לתרומתו האפשרית של התכשיר לאמצעים התרפויטיים הקיימים. תוך ציון המאמרים הרלוונטיים המצורפים לתיק זה.

3.2 תקציר נתוני פרמקולוגיה קלינית:

פרמקודינמיקה.

פרמקוקינטיקה.

3.3 תקציר הניסויים הקליניים:

תקציר הניסויים הקליניים בצרוף טבלאות מסכמות המפרטות את מספר הניסוי, שם החוקר והמוסד, מטרת הניסוי ומתכונתו, מספרי החולים כולל סיבות לנשירה מהניסוי טבלאות מסכמות של תופעות לוואי

3.4 מסקנות ביחס לתועלת/סיכון .

3.5 דיווחי בטיחות שהתקבלו לאחר אישור תוספת ההתוויה בחו"ל

4. השלמות לנתונים ששמשו בסיס לאישור השינוי בתכשיר, שהוגשו תוך כדי אישור השינוי במדינה מוכרת (שם המדינה)

5. ספרות:

5.1 רשימה הכוללת את כל המאמרים שפורסמו ואשר נתוניהם הקליניים והפרה-קליניים נכללו בנתונים שהוגשו. ברשימה יצויינו שם המאמר במלואו, שמות המחברים, כתב העת, שנה, כרך ועמודים.

5.2 רשימת עבודות ומחקרים שבוצעו ולא פורסמו ואשר נתוניהם הקליניים נכללו בנתונים שהוגשו. ברשימה יצויינו שמות החוקרים.

5.3 רשימת ספרות ממוחשבת ממאגר מידע בינלאומי,לשלוש השנים האחרונות. יש לפרט את ניסוח שאילתת החיפוש שתהיה רלונטית לבקשה לשינוי. יש לצרף את תקציריהם של הפרסומים הקליניים מרשימה זו.

5.4 הפרסומים הקליניים האחרונים במלואם (כ-20) מהרשימה הממוחשבת הנ"ל,לפי סדר הופעתם בשפות אנגלית או עברית בלבד.

6. הצהרות:

6.1 הצהרת היצרן כי לא פורסמו מאמרים נוספים, וכי לא בוצעו ניסויים נוספים שלא דווחו בתיקי הרישום.

6.2 הצהרה כי כל הנתונים הקליניים שהוגשו למדינה מוכרת בה אושר שינוי ההתוויה/משטר המינון צורפו לבקשה.

מכתב סיכום

המכתב יוגש בעשרה עותקים וכן על-גבי **תקליטור של תיק א'**, ובמידת הצורך יידרשו עותקים נוספים.

מכתב הסיכום יהיה תמציתי וקצר אך ממצה בפורמט המפורט בנספח 18

בקשה להסרת חובת מרשם רופא

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון סטנדרטי, על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר ומספר הרישום.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- מהות הבקשה הסרת הגבלת מרשם רופא.

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור:</u>

יוגש כמפורט בנספח 15.

תיק א' בעותק קשיח יכלול:

מכתב פותח (עמוד אחד) – מהות הבקשה, וסוג הנתונים המוגשים.

1. <u>תוכן עניינים</u>:

   רשימת ביקורת (נספח 4 ב').

2. <u>מסמכים והצהרות</u>

   על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

3. **טופס בקשה לשינוי** (נספח 11) בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים.

   הנחיות להגשת הטפסים מופיעות בקישור:

   http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

4. קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 9 -03807 – 0 או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט .

5. **לתכשיר מייבוא**:

   אישור אחד מתוך הבאים:

   5.1 C.P.P מקורי בניסוח חד משמעי של שיווק התרופה ללא מרשם במדינה מוכרת.

   האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר הייצור, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף, התוויה .

6. במידה והייתה התכתבות טרום הגשת התיק יש לצרף את ההתכתבות במלואה.

7. עלון לצרכן:

יש להגיש הצעת עלון (נספח 8) כולל השינוי המבוקש.

8. תיק נתונים

התיק יוגש בארבעה עותקים וכן על-גבי תקליטור

8.1 סטאטוס התכשיר/ תכשירים זהים במדינות אחרות (היכן משווק ללא מרשם, באלו מגבלות וממתי) נתונים המצדיקים הסרת המגבלה:

8.2 התייחסות לאפשרות לשימוש ללא אבחנת רופא.

8.3 התייחסות לבטיחות כולל התוויות נגד ואזהרות ,תופעות לוואי וכו'.

8.4 הצעת עלון לצרכן.

תוספת התוויה או תוספת בעל-חיים לתכשיר וטרינרי

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון סטנדרטי, על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר ומספר הרישום.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- מהות הבקשה: שימוש בבעל-חיים חדש/תוספת התוויה (לבע"ח שכבר מאושר לשימוש) /שינוי משטר מינון בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור:</u>

יוגש בהתאם לנספח 15.

<u>תיק א' בעותק קשיח יכלול:</u>

מכתב פותח (עמוד אחד) – מהות הבקשה, וסוג הנתונים המוגשים.

1. <u>תוכן עניינים</u>

רשימת ביקורת (נספח 4 ב').

2. <u>מסמכים והצהרות:</u>

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

2.1. **טופס בקשה לשינוי** (נספח 11): בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים.

הנחיות להגשת הטפסים מופיעות בקישור:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.2. קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 9 -03807 – 0 או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט .

2.3. **לתכשיר מייבוא**:

אישור אחד מתוך הבאים:

2.3.1 C.P.P מקורי בניסוח חד משמעי של שיווק התרופה במדינה מוכרת.
האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר הייצור, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף, התוויה – כולל ההתוויה המבוקשת/ תוספת או שינוי משטר מינון המבוקש .

האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר הייצור, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף, התוויה – כולל ההתוויה המבוקשת וכולל בע"ח המבוקשים.

1. במידה והייתה התכתבות טרום הגשת התיק יש לצרף את ההתכתבות במלואה.
2. עלון הכולל את ההתוויה המבוקשת, או כולל בעל חיים הנוסף.

תיק נתונים

הנתונים יועברו גם על-גבי תקליטורים אשר יסומנו בפרטים הבאים:

שם התכשיר, צורת המינון והחוזק, שם היצרן ובעל הרישום, ותכולת כל תקליטור ומהות הבקשה.

פורמט התיק יהיה כפי שהוגש על-ידי היצרן המקורי לשם אישור התוספת במדינה מוכרת, **ויש להגישו במלואו** .

התיק יוגש בחמישה עותקים, ובמידת הצורך יידרשו עותקים נוספים.

<u>תכולת התיק</u>

התיק יכיל את סיכומי הניסויים השונים <u>המתייחסים לשינוי המבוקש</u>.

1. תוכן העניינים .
2. סקירה כללית (overview) .
3. תקציר הנתונים הקליניים ומסקנות ביחס לתועלת/סיכון.
4. ספרות.
5. הצהרה כי כל הנתונים שהוגשו למדינה מוכרת בה אושרה התוספת/שינוי צורפו לבקשה.
6. לשימוש בבעלי חיים המשמשים למאכל גם נתוני שאריות (נספח 12).

בקשה לשינוי זמן המתנה לתכשיר וטרינרי

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון סטנדרטי, על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר ומספר הרישום.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- שינוי זמן המתנה.

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור:</u>

יוגש כמפורט בנספח 15.

<u>תיק א' בעותק קשיח יכלול</u>:

1. <u>תוכן עניינים</u>:

   רשימת ביקורת (נספח 4 ב').

2. <u>מסמכים והצהרות</u>:

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

2.1. **טופס בקשה לשינוי** (נספח 11) בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים.

הטפסים להגשתם מופיעים בקישור:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.2. קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 03807-9 -0 או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט .

2.3. **לתכשיר מייבוא :** CPP מקורי בניסוח חד משמעי של שיווק התרופה במדינה מוכרת.

האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר הייצור, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף, התוויה וזמן ההמתנה המבוקש.

3. במידה והייתה התכתבות טרום הגשת התיק יש לצרף את ההתכתבות במלואה.

4. הצעת עלון הכוללת את שינוי זמן ההמתנה המבוקש:

5. תיק נתוני שאריות לפי נספח 12. או תיק נתוני זמינות ביולוגית השוואתית לפי נספח ____ נוהל 117.

בקשה לשינוי אתר ייצור

הבקשה תישלח למחלקת הרישום בדואר, לאחר קבלת תעודת איכות מהמכון.

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון רגיל, על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר ומספר רישום.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- מהות הבקשה: שינוי אתר.

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור:</u>

יוגש כמפורט בנספח 15.

<u>תיק א' בעותק קשיח יכלול:</u>

מכתב פותח (עמוד אחד) – מהות הבקשה, וסוג הנתונים המוגשים.

1. <u>תוכן עניינים</u>

   רשימת ביקורת (נספח 4 ג')

2. <u>מסמכים והצהרות</u>

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

2.1. **טופס בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים** (נספח 11) יוצמד לתיק מצידו השמאלי.

הטפסים להגשתם מופיעים בקישור:
http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.2. הצהרה על זהות התכשירים, פרט לשינוי האתר.

2.3. נתוני התמוססות השוואתיים (נספח 7), במידה שרלוונטי.

2.4. תעודת איכות לאתר החדש.

2.5. אישור מינוי רוקח ממונה ממשרד הבריאות.

2.6. **דף מידע כללי לתכשיר** (נספח 6) .

2.7. <u>עבור תכשירים מיבוא בלבד:</u>

2.8. C.P.P מקורי בניסוח חד משמעי המעיד על אישור ושיווק התרופה במדינה מוכרת.

האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתרי הייצור, התוויה, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף.

בקשות לשינויים שונים בפרטי תעודת רישום של תכשיר

1. **כללי:**

כל בקשה תוגש בעותק קשיח וכן על גבי **תקליטור**.

1.1. בעת שמשתנה פרט כלשהו בתכשיר, על בעל הרישום להגיש בקשה מתאימה ולקבל אישור על השינוי(נספח 21).

1.2. הבקשה תכלול מסמכים ונתונים רלוונטיים בהתאם לאופי השינוי.

1.3. טופס בקשה - לכל בקשה לשינוי יוגש "טופס בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים" (נספח 11) שבו יפורטו הפרטים הקיימים ובאופן בולט הפרטים המבוקשים לשינוי כמפורט להלן:

את הטפסים יש למלא ולהדפיס על-גבי נייר **צהוב** בעותק אחד ולסמן

באותיות בולטות לעין – (bold) את השינוי המבוקש על גבי צללית אפורה 20-25%.

לדוגמא: חיי מדף: **24 חודש.**

2. בקשות לשינוי בנושאים הבאים **יש להגיש למחלקת רישום תכשירים בלבד**. יש לצרף, בנוסף לטופס הבקשה לשינוי, אגרת שינוי נספח 4 ח', וכן המסמכים כמפורט להלן:

2.1. **לשינוי מסוג: שינוי יצרן או** שינוי **שם** יצרן או שינוי **שם** אתר הייצור , יש לצרף:

2.1.1. (נספח 6) .

2.1.2. אישור רשויות על השינוי בשם.

2.1.3. הצהרת היצרן כי לא חל שינוי בישות המשפטית של היצרן.

בהעדר הצהרה כזו: יצורף אישור סוכנות חדש מהיצרן החדש.

2.2. **לשינוי שם בעל הרישום** יש לצרף:

אישור מרשם החברות על השינוי בשם.

2.3. **לשינוי בעל הרישום,** יש לצרף:

2.3.1. מסמכים המפורטים בנוהל שינוי בעל רישום. (נוהל מספר 36).

2.3.2. אישור מרשם החברות (אם מדובר בחברה חדשה)

2.4. **לשינוי שם תכשיר:**

אם הוגשה שאילתא (לפי נוהל 67) קודם להגשת הבקשה,יש לצרף את התשובה.

2.5. **לשינוי כתובת יצרן** יש לצרף:

הצהרה מהיצרן כי אין שינוי באתרי הייצור או בשיטות הייצור או נתונים הפרמקוטכניים של התכשיר .

2.6. **לשינוי כתובת בעל רישום** יש לצרף:

הודעה על הכתובת החדשה.

3. לבקשות בנושאים הבאים יש לצרף, בנוסף לטופס הבקשה לשינוי, אישור המכון על השינויים, **<u>מכתב לוואי המפרט את השינויים, ובמיוחד אלו שבסעיף 3.5</u>** ומסמכים נוספים במידה ופורטו.

3.1. שינוי מפרט אריזה ראשונית (רק האריזה הבאה במגע ישיר עם התכשיר)

3.2. שינוי חיי מדף.

3.3. שינוי תנאי אחסון.

3.4. שינוי הגדרת/צורת כתיבת החומר הפעיל.

3.5. כל שינוי הנראה לעין בצורת התכשיר או האריזה כגון: צבע וצורת הטבליה, כמוסה, קו חציה, פקק שונה לבקבוק.

3.6. הרכב חומרים בלתי פעילים, יש לצרף:

נתוני התמוססות השוואתית לפורמולציה הקיימת (לצורות מינון רלוונטיות), ובשינויים העלולים להשפיע על הספיגה גם נתונים קליניים ו/או נתוני זמינות ביולוגית השוואתית לפורמולציה הקיימת.

3.7. בקשה לעדכון זנים לחיסון שפעת יש לצרף:

3.7.1. אישור ארגון הבריאות העולמי לגבי הזנים החדשים,
3.7.2. עותק אחד של תעודת איכות,
3.7.3. הצעת עלון.

4. בקשות לשינוי שעל פי נוהל השינויים האירופאי דורשות הגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית או הצדקה לאי הגשת נתונים אלו:

יצרנים/יבואנים ישלחו את הבקשות במקביל למכון ולמחלקת רישום אגף הרוקחות

4. בקשה להארכת תוקף הרישום:

יש לציין בטופס הבקשה **מדוע הוגבל תוקף הרישום**, ולצרף את המסמכים שיאפשרו הארכת תוקף הרישום.

5. לשינויים בנושאי איכות שאינם מופיעים בתעודת הרישום ולא מוזכרים בסעיף 3 לעיל - אין צורך לבקש שינוי ברישום ואף לא להודיע על כך למחלקת הרישום. אישור המכון בלבד מספיק להטמעת השינוי.

פרוט השינויים בכל מסלול מפורטים בנספח 21.

בקשה לאישור תכשיר לשיווק כללי

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, עלונים ותוויות.

בקשה לאישור תכשיר לשיווק כללי תוגש במסגרת הגשת בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים.

ניתן להגיש בקשה כנ"ל רק לתכשירים רשומים, ובהתאם לתוספת השנייה (העדכנית) לתקנות הרוקחים (מכירה של תכשיר בלא מרשם שלא בבית-מרקחת או שלא בידי רוקח) התשס"ה-2004.

הבקשות לאישור תכשיר לשיווק כללי תשלחנה בדואר למזכירות מחלקת הרישום.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון סטנדרטי, על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר ומספר הרישום.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- מהות הבקשה: תוספת אריזה לשיווק כללי.

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

<u>תקליטור:</u>

יוגש כמפורט בנספח 15.

<u>תיק א' בעותק קשיח יכלול:</u>

1. <u>תוכן עניינים.</u>
2. <u>מסמכים והצהרות:</u>

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים.

2.1 **טופס בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים** (נספח 13) בהתאם לתקנות הרוקחים (מכירה של תכשיר בלא מרשם שלא בבית מרקחת או שלא בידי רוקח), התשס"ה- 2004.

2.2 קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 9 -03807 - 0 או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט.

3. שלוש דוגמאות פריסת אריזה מודפסות בגודל וצבע 1:1 כפי שתשווקנה.

אחת האריזות תישא הצהרה על זהות בגודל הכיתוב ובצבע לאריזה כפי שתשווק.

4. <u>עלון לצרכן:</u>

יש להגיש עלון עדכני ומאושר (חתום).

בקשה לחידוש רישום

כללי:

1. בקשה לחידוש תוגש רק לאחר קבלת **תעודת איכות מהמכון.**
2. לצורך קבלת תעודת איכות יש לפנות למכון בבקשה לקבלת תעודת איכות, אותה יש לצרף לבקשה לחידוש הרישום המוגשת לאגף הרוקחות.
3. הבקשה לתעודת איכות תוגש 9 חודשים לפני פקיעת תוקף הרישום.
4. בקשה לחידוש רישום תישלח בדואר לאגף הרוקחות לא יאוחר מ – 30 יום לפני פקיעת תוקף הרישום.
5. בנסיבות מיוחדות בלבד **ובתיאום מראש**: תתקבל הבקשה מאוחר יותר אך לא יאוחר משלושה ימים לפני פקיעת תוקף הרישום.
6. **לכל תכשיר ולכל חוזק יוגש תיק נפרד.**

תיק א': מסמכים רשמיים, הצהרות, נתונים רוקחיים , עלונים ותוויות.

החומר יוגש על גבי תקליטור ובתיק קרטון רגיל, על גבי התיק יש לציין:

- שם התכשיר.
- צורת מינון.
- החוזק.
- שם היצרן.
- שם בעל הרישום.
- מהות הבקשה: בקשה לחידוש.

בתיק יהיו חוצצים בולטים עליהם רשומים שמות הסעיפים המתאימים לפני כל פרק.

תקליטור:

יוגש כמפורט בנספח 15.

תיק א' בעותק קשיח יכלול:

1. תוכן עניינים:

   רשימת ביקורת (נספח 4 ה')

2. מסמכים והצהרות:

על כל המסמכים וההצהרות להיות מקוריים ועדכניים. במידה והאישורים אינם בעברית או באנגלית, יש לצרף תרגום מאושר על-ידי נוטריון.

2.1. **טופס בקשה לחידוש רישום התכשיר בפנקס התכשירים** (נספח 10): יודפס על נייר ורוד ויוצמד לתיק מצידו השמאלי. הטפסים מופיעים בקישור:
http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

2.2. קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 9 -03807 - 0 או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט .

2.3. תעודת איכות + טופס פרטי תכשיר חתומים ע"י המכון **בעותק אחד בלבד.**

2.4. אישור מינוי רוקח ממונה ממשרד הבריאות.

2.5. **דף מידע כללי על שני חלקיו** (נספח 6) על גבי נייר הנושא לוגו של החברה או של אתר הייצור, חתום ונושא תאריך, בו מפורטים שמות כל אתרי היצור וכתובותיהם.

לתכשירים המיוצרים ביותר מאתר אחד - כל הכתובות ופירוט הפעולות המבוצעות בכל אתר (באנגלית) וכולל אתרי יצור של ממסים בהתאם ל-CPP. באם התכשיר מיוצר ביותר מאתר אחד, יש לספק הצהרת אחראי חתומה מכל אתר או הצהרת QP.

2.6. **<u>עבור תכשירים מייבוא בלבד:</u>**

2.6.1. CPP מקורי בניסוח חד משמעי המעיד על אישור התכשיר במדינה מוכרת.

האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר/י הייצור, התוויה, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף.

2.7. הצהרה ביחס לחשיפה/אי חשיפה ל-TSE.

3. הצהרה בחידוש רישום תכשיר - עמידה בנוהל 6 ועדכון עלונים (נספח 19)

4. לתכשיר וטרינרי המיועד לטיפול בבעלי חיים המשמשים למאכל אדם:

4.1 תצורף הצהרה בדבר ה MRL העדכני בישראל, וכן הצהרה כי נתוני השאריות שביססו את זמן ההמתנה תקפים לגבי MRL זה. אם שונה ה MRL יצורפו נתוני שאריות עדכניים.

4.2 לתכשיר המכיל מרכיב שהוגדר כפטור מהגשת נתוני שאריות (Annex II)- תצורף הצהרה כי הגדרה זו עדיין בתוקף. במידה ושונתה הגדרתו יצורפו נתונים מתאימים.

5. עלונים עדכניים כפי שאושרו והופצו , לפי אופי התכשיר: עלון לרופא, עלון לצרכן על פי נספח 8, עלון לצרכן במתכונת עלון לרופא.

6. הצהרה כי נבדק מידע עדכני המתייחס לתכשיר, וכי מאז אישורו של העלון לא התווסף מידע המחייב שינוי בעלונים.

לחילופין: יש לצרף הצעת עלון לאישור בצרוף אסמכתאות.

7. אריזת התכשיר.

8. במידה והייתה התכתבות טרום הגשת התיק יש לצרפה במלואה.

עלונים

1. לאחר אישור העלון על-ידי מחלקת הרישום, יש לשלוח עלון נקי לצורך פרסומו במאגר האינטרנט של משרד הבריאות, בצירוף הצהרה בנוסח הבא:

לוגו החברה
הנדון: שם התכשיר:..... מספר הרישום:.....
אני הרוקח/ת הממונה..... של בעל הרישום:.....
מצהיר/ת בזאת כי תוכן העלון לצרכן/לרופא המצ"ב מתאים לעלון לרופא/לצרכן שאושר בתאריך.....
תאריך:..... חתימה.....

את העלונים יש לשלוח לכתובת דואר

alonim@moh.health.gov.il

2. עלונים יוגשו לאישור בקובץ שגודלו עד **2 MB.**

3. **<u>לבקשה לרישום תכשיר חדש</u>**:

לאחר שהתקבלה תעודת איכות במחלקת הרישום, הרוקח שמונה לבדוק את העלון לרופא/לצרכן יפנה לרוקח הממונה של בעל הרישום, ויבקש לשלוח לתיבת הדוא"ל שלו עלון לבדיקה.

4. **<u>לבקשה לתוספת התוויה:</u>**

לאחר אישור תוספת ההתוויה הרוקח המטפל כי יודיע על כך לרוקח הממונה של בעל הרישום, ויבקש לשלוח לתיבת הדוא"ל שלו עלון לבדיקה יש לשלוח הצעת עלון לרופא/לצרכן לתיבת הדוא"ל שלו.

5. **<u>דיווח על שינויים והחמרות לצורך עדכון העלון לרופא והעלון לצרכן</u>**

החמרות - שינויים במידע הנוגע לבטיחות התכשיר, כגון תופעות לוואי, התוויות נגד וכיו"ב.

על הרוקחים הממונים של בעלי הרישום לדווח למחלקה לרישום תכשירים על שינויים במידע הנוגע ליעילות ובטיחות התכשיר (כגון תופעות לוואי, התוויות נגד וכיו"ב).

לשם כך, על בעלי הרישום לעקוב אחר שינויים עליהם הורו רשויות הבריאות בארה"ב, באירופה (ה-FDA וה-EMA בהתאמה) או ברשויות הבריאות של מדינות מוכרות, בעלונים מקבילים לעלון תכשיר המקור הרשום בישראל, והתואמים לסוגו (לאמור, עלון לצרכן או עלון לרופא).

כאשר בעל הרישום מאמץ עלון של אחת הרשויות הנ"ל כאסמכתא, נוסח העלון יהיה תואם לאסמכתא זו לאורך כל הדרך (בכפוף להבדלי פורמט בין העלונים). יחד עם זאת, במקרים מיוחדים, יכול בעל הרישום או משרד הבריאות להחליט לכלול החמרה זו גם אם היא ממקור אחר.

במקרים בהם לא אושר על-ידי ה – FDA עלון ספציפי המיועד לצרכן, ישמשו הפרקים שכותרתם: "Information for patients" או "Medication guidelines", כבסיס לעדכונו של העלון לצרכן בישראל

5א. עדכון עלון לצרכן ועלון לרופא

בהתאם לשינויים כאמור בסעיף 5, על הרוקחים הממונים של בעלי הרישום להגיש בקשה לעדכון העלון הרלוונטי לתכשיר הרשום בישראל, ולצרף הצעה לנוסח עדכון העלון:

- בנסיבות בהן נוקטים העלונים המקבילים אשר אושרו על-ידי ה-FDA וה-EMA בעמדות שונות (או מנוגדות) לעניין המידע שיש לכלול בעלון המצורף לתכשיר מסוים, על בעלי הרישום לעדכן את מחלקת הרישום בהבדל ולפעול ביחס לעדכון העלון בישראל בהתאם להנחיות שיינתנו על-ידי המחלקה.
- אלא אם כן הורתה מחלקת הרישום אחרת, בקשה לעדכון עלון, ככל שתידרש, תוגש על-ידי בעל הרישום בתוך 90 יום מיום שנודע לו על השינויים בעלונים המקבילים.

עדכון עלון מאושר ייושם בתוך חצי שנה מהמועד שבו התקבל אישור העדכון על-ידי מחלקת הרישום, וייעשה לגבי אריזות התכשיר שטרם נארזו מאותו מועד ואילך, אלא אם כן ניתנה הנחיה אחרת.

כמו כן יש לעדכן את העלון בהתאם לשינויים בתעודת האיכות ובטופס פרטי תכשיר.

במקביל, עדכונים יבוצעו על-פי החלטת מחלקת הרישום בהתאם למידע חדש המתקבל.

את הפניות לעדכון עלון יש להגיש בהתאם לאופי העדכון, כמפורט בנספח 16.

נספחים

נספח 1 הדרישות לבקשה לרישום

סקירה כללית של הדרישות לבקשה לרישום תכשיר חדש

הטבלה הינה כללית, לכל תכשיר יתכנו דרישות פרטניות

קבוצה	סעיף	סוג התכשיר	תיק א'	תיק ב'	תיק ג'	זמינות ביולוגית השוואתית
1		תכשיר רפואי המכיל מרכיב פעיל חדש בארץ	+	+	+	
2	2.1	תכשיר המכיל -מרכיב פעיל המאושר בארץ המוגש לראשונה בשחרור מושהה	+	ניסויים קליניים וספרות	+	+ בהשוואה לתכשיר הרשום בארץ.
2	2.2	חוזק או ריכוז שטרם אושר בארץ	+	כל הנתונים הרלבנטים המתייחסים להצדקת המינון ולבטיחות השימוש	+	לפי דרישה
2	2.3	צורת מינון נוספת חדשה/אופן מתן נוסף	+	נתונים קליניים וטוקסיקולוגים המתייחסים לצורת המינון החדשה או לאופן המתן החדש	+	לפי דרישה
2	2.4	שילוב חדש של מרכיבים פעילים המאושרים לשימוש בארץ	+	ניסויים קליניים וספרות	+	לפי דרישה
3		תכשיר גנרי	+	דרישות נוספות כמפורט בנוהל 46 (נספח 3)		
4	4.1	תכשיר מאתר יצור נוסף	+ חלקים רלוונטיים	כמפורט בדרישות לקבוצה 4.1- פרק 7		
4	4.2	תכשיר מאותו אתר ייצור בעל שם אחר	+ חלקים רלוונטיים	כמפורט בדרישות לקבוצה 4.2- פרק 8		
5		תרופות ביולוגיות דומות (ביוסימילר)	+	כל הנתונים שהוגשו לרשויות בחו"ל, כמפורט בקבוצה 5		
6		תרופות וטריניריות לבעלי חיים שתוצרתם משמשת למאכל אדם	+	נתוני שאריות (נספח 12)		

נספח 2 נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבני-אדם

שם הנוהל: נוהל להגשת בקשות לרישום - נספח 2 (עדכון) נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבני-אדם (in-vivo)		
תאריך: ספטמבר 2002	מספר הנוהל: 45 עדכון מס' 1: 2011	

מבחן לזמינות ביולוגית: **מדידת הריכוזים של החומר הפעיל והמטבוליט הפעיל בפלסמה, כפונקציה של זמן.**

יש למדוד רמת מטבוליט פעיל בדם בנוסף לרמת החומר הפעיל-תרופת האם, כאשר ריכוזי המטבוליט הינם פי 10 או יותר בהשוואה לריכוזי תרופת האם וכאשר המטבוליט נוצר במטבוליזם פרה סיסטמי בכבד או בחלל המעי ותורם משמעותית ליעילות ובטיחות התרופה.

כאשר למעלה מ-80% מהפרשתו של החומר הפעיל מהגוף הינה דרך השתן ניתן למדוד ריכוז בהפרשה בשתן כפונקציה של זמן של החומר הפעיל ו/או המטבוליטים הפעילים שלו.

1. כל מבחן לקביעת זהות לזמינות ביולוגית (ביואקויולנטיות) יבוצע במעבדה/מכון רפואי מוכר. יש לצרף אישור הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת. בישראל הרשות הרלבנטית למתן אישורים אלה הינה הרשות להסמכת מעבדות

2. בדיקת זמינות ביולוגית של תרופה בבני-אדם תבוצע באישור "ועדת הלסינקי" של בית-החולים (לפי נוהל ניסויים קליניים עדכני) ובהסכמה מודעת בכתב (INFORMED CONSENT) מכל משתתף בבדיקה. (במקרים מיוחדים רשאי משרד הבריאות לחייב שמבחן לזמינות-ביולוגית יבוצע בתנאי אישפוז בלבד).

3. גודל הקבוצות הנבדקות יקבע על-פי כללים ביוסטטיסטיים מקובלים שיבטיחו מובהקות התוצאות. בדרך כלל, ידרשו לא פחות מ-12 נבדקים לקבוצה, אך אין לראות מספר זה מספק בכל מקרה. בתרופה בה יש שונות עצמית גדולה (INTRASUBJECT VARIABILITY) ו/או חלון תרפויטי צר, יהיה צורך במספר רב יותר של נבדקים.

4. הבדיקה תתבצע במתכונת CROSS-OVER, במתנדבים בריאים, במשקל נורמלי (BMI=18.5-30kg/m^2), -בגיל 18 ומעלה. הנבדקים יכולים להיות משני המינים, אך יש לשקול הסיכון בנשים בגיל הפוריות. במידה והתרופה מיועדת לקבוצת יעד מסויימת (למשל: נשים, קשישים) יש לחייב כי הניסוי יערך בקבוצה זו.
מומלץ שהמשתתפים בניסוי לא יטלו תרופות נוספות, כולל תוספי תזונה, בפרק זמן מספק לפני ובזמן הניסוי (למעט גלולות למניעת הריון). במידה והנבדק חייב לקחת תרופות נוספות, יש לדווח על כך.

5. <u>מומלץ לא לכלול בניסוי</u>: נבדקים מעשנים.

6. <u>אין לכלול בניסוי מתנדבים המכורים לאלכוהול או סמים יש להתייחס בדו"ח לנתונים אלה לגבי כל מתנדב.</u>

7. <u>על תנאי הניסוי להיות אחידים לגבי כל הנבדקים על מנת למזער את השונות (תזונה, שתייה ופעילות גופנית</u>

8. <u>במהלך ביצוע הניסוי)</u>

9. <u>בדיקת הזמינות הביולוגית תעשה בצום, אלא אם כן התכשיר חייב להינתן לאחר ארוחה. משך הצום</u> יקבע לפי תנאי הניסוי (בדרך כלל 8 שעות לפני המתן ו-4 שעות לאחריו). (אם צויינו בעלון תכשיר הסטנדרד הוראות מיוחדות ביחס למזון יש לתכנן הניסוי בהתאם, ולציין זאת). כאשר יש לתת את התרופה לאחר ארוחה, הנבדקים יתחילו את הארוחה 30 דקות לפני נטילת התרופה. יש לפרט את הרכב הארוחות בזמן

הניסוי.

10. זמני נטילת דגימות הדם (ו/או השתן) לאחר מתן התכשיר יותאמו לתכונות הפרמקוקינטיות של התכשיר. בדרך כלל הבדיקות צריכות להתבצע במשך 3 זמני מחצית חיים בשלב הסילוק של התרופה, או שה-AUC הניצפה במדגם יהיה לפחות 80% מסך ה-AUC לאחר אקסטרפולציה לאינסוף.

כאשר מדובר בתכשיר בעל שחרור מושהה, יש להאריך את משך הבדיקה בעוד 12 שעות, כדי לכסות את תקופות השחרור והספיגה הממושכות.
בתכשיר רפואי בעל שחרור מושהה או בתכשיר בעל קינטיקה שאיננה לינארית – זמינותו הביולוגית תיבדק במתן חד פעמי בצום וכן לאחר נטילת מזון או במתן רב-פעמי במינון חוזר.
כאשר הושגה רמת STEADY-STATE. הבדיקה תיערך בהשוואה לרמת STEADY STATE של הסטנדרד.
בתכשירים בעלי שחרור מיידי שזמן מחצית החיים שלהם ארוך, מעל 24 שעות, ניתן להשתמש בגישת truncated AUC כלומר לקחת דגימות במשך 72 שעות בלבד .
יש להוכיח שהשונות התוך נבדקית נמוכה לפני ביצוע הניסוי.

11. <u>תקופת ה-Wash -Out</u>: יש להפריד בין טיפול אחד למשנו בפרק זמן נאות (Wash Out period) מעל ל-5 מחציות חיים של ה-Moieties (המרכיב הפעיל ו/או המטבוליטים שלו).

יחד עם זאת, אין צורך להוציא מפרוטוקול המחקר פרטים בהם בזמן 0 נמדדת רמה של התרופה, ובלבד שלא תעלה על 5% מה- C_{max} . כאשר הרמה בזמן 0 של הפאזה השניה עולה על 5% מה- C_{max} יש להוציא נבדקים אלה מהחישוב.

12. רשאי אגף הרוקחות לדרוש מיצרן/יבואן תוצאות מבחני זמינות ביולוגית נוספים, אם ימצא זאת לנכון.

13. הדו"ח על הניסוי והתוצאות יכלול בין היתר את הנתונים הבאים:

1. רשימת ביקורת (נספח 4 ז').
2. שם התכשיר הנבדק, שם היצרן, אתר הייצור (חייב להיות האתר שצויין בבקשה לרישום), הרכבו (כולל תעודת אנליזה), מספר אצווה, גודלה, תאריך ייצור ותאריך תפוגה והצהרה כי האצווה הינה תעשייתית.
3. סקירה פרמקוקינטית מעודכנת על התרופה הנבדקת.
4. נתוני התמוססות השוואתית לסטנדרד. (נספח 7)
5. הצהרה כי המבחנים נעשו בהשוואה לסטנדרד, כמוגדר בנוהל 46 (נספח 3).
6. פרטי הסטנדרד - שם היצרן, אתר הייצור, מקום הרכישה, מספר האצווה ותאריך פג-תוקף וכן את כל המידע כמפורט בנוהל 46 (נספח 3).
7. פרטיכל הניסוי ובו הקריטריונים המדוייקים להכללה ואי-הכללת נבדקים.
שם החוקר מבצע הבדיקה ומקום הביצוע, וכן אישור של ועדת הלסינקי לביצוע הבדיקה.
8. אישור הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת. בישראל הרשות הרלבנטית למתן אישורים אלה הינה הרשות להסמכת מעבדות.
9. כל הנתונים הגולמיים ביחס לכל המשתתפים בניסוי. עיבוד הנתונים יתבסס על כל הנתונים הגולמיים, אלא אם כן יכול החוקר להסביר השמטת ערכים אלה או אחרים.
10. תוצאות מבחן ANOVA (כמבחן ראשוני).
11. השוואת ערכי $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t}, C_{max}, T_{max}.

כאשר מרווח בר-הסמך (90% CONFIDENCE INTERVAL) יהיה בתחום 0.8-1.25.

לתרופה שהינה בעלת אינדקס תרפויטי צר - יש להקטין את גבולות רווח בר סמך ל – 0.9-1.11

במקרים מסויימים רשאי משרד הבריאות לאשר רווח בר-סמך גדול יותר בכפוף להנמקה מבוססת,

כגון: במקרים של תרופות עם שונות תוך-נבדקית גבוהה ניתן להרחיב את גבולות רווח בר סמך של Cmax

ל –0.75-1.33 בתנאי שמתקיימים שני התנאים שלהלן:

א. הוכחה והוגדרה מראש שונות גבוהה (השונות התוך-נבדקית הוכחה מעל 30%)

ב. ההרחבה אינה משפיעה על הבטיחות והיעילות.

12. <u>דרישות לנתונים נוספים</u>:

בנוסף לנתוני ביואקוויולנטיות רשאי משרד הבריאות לדרוש נתונים נוספים כולל נתונים קליניים וסקירת ספרות מקפת ממאגרי מידע, אודות יעילותו של התכשיר הגנרי המוגש לרישום, והשוואתו לתכשירים דומים. כגון במקרים הבאים:

1. תת-מינון או מינון יתר עלולים לגרום לנזק משמעותי למטופלים בתכשיר.

2. תרופות המראות קינטיקה בלתי-לינארית בהתייחס לספיגה, לפינוי ולהפרשה.

3. תרופות המראות LIVER FIRST PASS EFFECT.

13. נתונים קליניים ומעבדתיים של כל נבדק בנפרד כמו: גיל, משקל, גובה, תוצאות בדיקות דם שתן וכו'.

14. תאריך ביצוע הבדיקה שנעשתה לכל נבדק.

15. פירוט תופעות הלוואי בנבדק הספציפי בזמן הניסוי.

16. תיקוף - (VALIDATION) של שיטת ניתוח התוצאות ומשמעותן, כמפורט להלן:

א. הגדרת MINIMAL QUANTIFIABLE CONCENTRATION -

או THE LIMIT OF QUANTITATIO N (-LOQ) כחלק מהולידציה של השיטה. (LOQ < 10% Cmax).
ריכוזים שמתחת לריכוז זה יוגדרו כ-0.

ב. ספציפיות של השיטה – יכולת השיטה למדוד רק את החומר שהיא אמורה למדוד.

ג. דיוק השיטה (ACCURACY) – קרבת הערך שנקבע לערך האמיתי.

קריטריון לקבלת תוצאות אלו לא יותר מ-15% ובגבול הרגישות 20%.

ד. הדירות – (reproducibility) – קרבת הקביעות החוזרות של האנליזה בין יום ליום ובאותו יום, בין האנליזות ובתוכן (INTRA, INTER).

קריטריון לקבלה לתוצאות אלו לא יותר מ-15% ובגבול הרגישות 20% .

נספח 2 א': נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי-חיים (in-vivo)

שם הנוהל: הגשת בקשות לרישום לתכשירים גנריים וטריניריים - נספח 2 א' נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי-חיים (in-vivo)		
תאריך הנוהל: מרץ 2014	מספר הנוהל: 116	

מבחן לזמינות ביולוגית: **מדידת הריכוזים של החומר הפעיל (או במקרה של PRO-DRUG – המטבוליט הפעיל) בדם, כפונקציה של זמן.**

1) כל מבחן לקביעת זהות לזמינות ביולוגית (ביו-אקוויוולנטיות) יבוצע במעבדה/מכון רפואי מוכר בעל-מוניטין.
יש לצרף אישור הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת.

בישראל הרשות הרלבנטית למתן אישורים אלה, הינה הרשות להסמכת מעבדות.

2) גודל הקבוצות הנבדקות ייקבע על-פי כללים ביו סטטיסטיים מקובלים שיבטיחו מובהקות התוצאות.

3) הבדיקה תתבצע במתכונת CROSS-OVER, בבעלי-חיים בריאים המיצגים את אוכלוסיית היעד, בשתי קבוצות הומוגניות. מומלץ שלמשתתפים בניסוי לא יינתנו תרופות נוספות, כולל תוספי תזונה. כאשר זמן מחצית החיים ארוך מאוד, או כאשר משתמשים בבעלי חיים בשלב הגדילה-ניתן לבצע הבדיקה בשיטה מקבילה.

4) על תנאי הניסוי להיות אחידים לגבי כל בעלי החיים על מנת למזער את השונות (תזונה ושתייה).

5) בדיקת הזמינות הביולוגית תעשה בצום, אלא אם כן התכשיר חייב להינתן לאחר ארוחה (אם צוינו בעלון תכשיר הייחוס הוראות מיוחדות ביחס למזון יש לתכנן הניסוי בהתאם, ולציין זאת). יש לפרט את הרכב הארוחות במהלך הניסוי.

6) זמני נטילת דגימות הדם לאחר מתן התכשיר יותאמו לתכונות הפרמקוקינטיות של התכשיר. בדרך כלל הבדיקות צריכות להתבצע כך שה- AUC הנצפה במדגם יהיה לפחות 80% מסך ה-AUC לאחר אקסטרפולציה לאינסוף.
יש להתחיל את הדגימה לפני ה- T_{max} על מנת להימנע ש - C_{max} תהיה הנקודה הראשונה שתידגם.

כאשר התכשיר הינו בעל שחרור מבוקר (modified release) – אם ניתן במתן חד פעמי, המבחן לזמינות ביולוגית
השוואתית יבוצע במתן יחיד.

בתכשירים בעלי שחרור ממושך (prolonged release) הניתנים במתן רב פעמי במינון חוזר ויש הצטברות (accumulation) –
יש לבצע המבחן לזמינות ביולוגית השוואתית במתן חוזר.

כאשר הושגה רמת STEADY STATE , הבדיקה תיערך בהשוואה לרמת STEADY STATE של תכשיר הייחוס.
כאשר אין הצטברות או ההצטברות זניחה, ניתן להסתפק בד"כ במבחן שייערך במתן יחיד.

לתכשירים הניתנים דרך הפה לבע״ח שאינם מעלי גרה (non ruminants) המבחן יבוצע בצום וכן לאחר נטילת מזון, אלא אם יש הצדקה לביצוע שונה.

7) <u>תקופת ה-Wash – Out</u>: יש להפריד בין טיפול אחד למשנהו בפרק זמן נאות (Wash Out Period) מעל ל-5 מחציות חיים של ה-Moieties (המרכיב הפעיל ו/או המטבוליטים שלו).

8) הדו״ח על הניסוי והתוצאות יכללו בין היתר את הנתונים לפי רשימת ביקורת (נספח 4 ט׳). יש לצרף את רשימת הביקורת לדו״ח.

9) הצהרה כי המבחנים נעשו בהשוואה לתכשיר הייחוס, כמוגדר בנוהל 117

10) <u>דרישות לנתונים נוספים</u>: נוסף לנתוני ביו-אקוויוולנטיות, רשאי משרד הבריאות לדרוש נתונים נוספים כולל נתונים קליניים וסקירת ספרות מקפת ממאגרי מידע, אודות יעילותו ובטיחותו של התכשיר הגנרי הווטרינרי המוגש לרישום והשוואתו לתכשירים דומים.

נספח 3 הדרישות לרישום תכשירים גנריים

שם הנוהל: נוהל הגשת בקשות לרישום – נספח 3 (עדכון) הדרישות לרישום תכשירים גנריים לסוגיהם		
תאריך: ספטמבר 2002	מספר הנוהל: 46 עדכון מספר 3: ינואר 2014	

1. <u>הגדרות</u>:

<u>תכשיר גנרי</u>: תכשיר רפואי המכיל חומר/ים פעיל/ים (active moiety) בחוזק, ובצורת מינון שווים לתכשיר רפואי הרשום בפנקס התרופות הממלכתי (להלן: תכשיר הייחוס)

- תכשירים בצורת טבליות, קפליות וכמוסות המכילות אבקות , יחשבו כצורת מינון שווה.
- גם אם קיים שוני בחלק הלא פעיל של ה- Active Moiety ,כגון: מלח שונה , אסטר שונה, אתר שונה, איזומר שונה, תערובות של איזומרים, וכדומה יחשב לצורך זה כאותו חומר פעיל , למעט אם הוא שונה משמעותית בתכונות המשפיעות על בטיחות או יעילות. במקרים כאמור (שהשוני משמעותי) על מגיש הבקשה לרישום התכשיר הגנרי להניח את דעת המנהל כי אין בשינוי בכדי לפגוע בבטיחות ויעילות התכשיר.
- הגדרה זו לא תחול על תכשיר ביולוגי או מוצר דם.

1.1 <u>תכשיר ייחוס – (סטנדרד)</u>

כתכשיר ייחוס יכול לשמש אחד מאלה:

1.1.1 ככלל יש לעשות שימוש בתכשיר מקורי של היצרן הראשון ה- INNOVATOR , הרשום ומשווק בישראל. ההשוואה תעשה לתכשיר מקורי שנרכש בישראל.

1.1.2 ניתן יהיה לעשות שימוש גם בתכשיר מקורי של היצרן הראשון ה- INNOVATOR שלא נרכש בישראל (להלן: "תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל"), ובלבד שהתמלאו כל התנאים הבאים:

1.1.2.1. תכשיר הייחוס נרכש במדינה מוכרת וצורף אישור רכישה המפרט תאריך ומקום הרכישה, התכשיר שווק בפועל באותה מדינה בזמן ביצוע מבחן הזמינות הביולוגית;

1.1.2.2. תכשיר הייחוס הינו בעל אותה פורמולציה כמו התכשיר המשווק בישראל כמפורט להלן (יש לצרף כל המסמכים המעידים על כך):

1.1.2.2.1. החומרים הבלתי פעילים בתכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל זהים איכותית לאלו של התכשיר הייחוס הרשום בישראל, למעט הבדלים מינוריים.

1.1.2.2.2. תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל שקול לתכשיר הייחוס המשווק בישראל מבחינת גדלו, משקלו וסוג הציפוי (למשל, ללא ציפוי, ציפוי פילמי (film coated) ציפוי סוכרי או ציפוי אנטרי).

1.1.2.2.3. צורפו צילומי כל אריזות ועלוני תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל.

1.1.2.2.4. תוגש השוואה בין תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל לבין התכשיר הייחוס שייירכש בישראל בפרמטרים הבאים:

א. ההרכב האיכותי של שני תכשירים אלה;

ב. משקל הטבליות, הקפליות, וכד';

ג. תוצאות של מבחן התמוססות השוואתית משולשת בין: 1. התכשיר הנבדק, 2. תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל 3. תכשיר הייחוס שנרכש בישראל . פרופיל ההתמוססות ייבדק לפחות בשלושה ,תנאים בתחום הפיסיולוגי (pH 1-7.5), כולל 0.1N HCl , בופר pH 4.5 ובופר pH 6.8. במידה וקיים מונוגרף BP או USP ייכלל המדיום המתואר שם.

1.1.2.3. מבחן הזמינות הביולוגית ההשוואתית שנעשה בתכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל בוצע בעשר השנים הקודמות להגשתו במסגרת תיק הרישום. אפשרות להגיש מבחן זמינות ביולוגית השוואתית ממועד מוקדם יותר תיבחן באופן ספציפי ובדרך של בחינת כל מקרה לגופו. ניתן להסתמך עליו במידה ויוכח כי המבחן עודנו עדכני, נערך בהתאם לכללי GCP עדכניים, וכי נשמרו דוגמאות מאצוות התכשיר ששימשו במבחן והן זמינות למבקש הבקשה.

1.1.2.4. תכשירים בעלי תכונות ייחודיות הבאות, ייבחנו לגופו של ענין בטרם הגשת הבקשה:

א. תכשיר בעל טווח תראפויטי צר

ב. תכשיר המציג פרמקוקינטיקה שאינה לינארית;

ג. תכשיר המציג יחסי מינון/ תגובה תלולים;

ד. תכשיר בעל ספיגה ספציפית מאתר מסוים ומטבוליזם כבדי משמעותי (מעל 40%)

ה. תכשיר בעל שחרור מושהה.

1.1.2.5. אגף הרוקחות רשאי לדרוש נתונים או מסמכים נוספים לצורך אישור השימוש בתכשיר ייחוס שנרכש מחו"ל, וכן רשאי לשקול הקלה בדרישות כאמור, באופן ספציפי ובדרך של בחינת כל מקרה לגופו.

1.1.2.6. מבקש רישום המעוניין לבחון האפשרות להגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית בהסתמך על תכשיר ייחוס שנרכש בחו"ל יכול לבקש את אישור אגף הרוקחות לשימוש במבחן שנעשה על תכשיר ייחוס שנרכש בחו"ל, גם קודם להגשת הבקשה לרישום התכשיר. בקשה לאישור המנהל להגשת נתוני זמינות תוך שימוש בתכשיר ייחוס שנרכש בחו"ל תוגש בכתב עם כלל המסמכים הנדרשים בהתאם לסעיף 1.1.2 (למעט תוצאות של מבחן התמוססות השוואתית בהתאם לסעיף 1.1.2.4.4 (ג)). המנהל יבחן הבקשה כאמור וייתן החלטתו אם לקבל את הבקשה, בתוך 45 ימי עבודה מיום הגשתה.

1.1.3. תכשיר מקורי של היצרן הראשון ה- INNOVATOR שפג תוקף רישומו ו/או הופסק שימושו בישראל יוכל להמשיך לשמש כתכשיר ייחוס. במקרה זה יש לקבל אישור מוקדם מאת המנהל.

1.1.4. אם הופסק שיווקו של התכשיר המקורי במדינות המוכרות, יוכל לשמש כתכשיר ייחוס תכשיר גנרי המשווק בישראל. במקרה זה יש לקבל אישור מוקדם של המנהל.

1.1.5. אגף הרוקחות יבחן הנתונים המוגשים ורשאי לבקש מידע ומסמכים נוספים.

1.2. **<u>ביואקויולנטיות (זהות במבחן לזמינות ביולוגית)</u>**: תכשיר גנרי יחשב כביואקוויולנטי לתכשיר הייחוס (זהה במבחן לזמינות-ביולוגית) כאשר אין ביניהם הבדלים מובהקים בקצב ובשיעור הספיגה הסיסטמית של החומר הפעיל. וזאת כשהם ניתנים באותה מנה של החומר הפעיל ובאותם תנאי ניסוי (כמתואר בנוהל 45).

2. <u>התכשירים הגנריים מסווגים ל-7 קבוצות</u>:

2.1. **<u>תכשירים החייבים בהגשת תיק א' בלבד.</u>**

2.1.1. **תמיסות למתן תוך וריד**י

2.1.2. **תכשירים להרדמה במתן לשאיפה.**

2.1.3. **תמיסות למתן דרך הפה למיניהן** (כולל טבליות תוססות היוצרות תמיסה אמיתית) - כאשר מסיסות החומר הפעיל במים היא מעל 5 mg/cc, בריכוז השווה לתכשיר הייחוס, וללא חומר נוסף שעלול להפריע לספיגה.

2.1.4. **תמיסות להזרקה שלא למתן תוך וריד**י – כאשר התמיסה הינה מאותו סוג (מימית או שומנית), החומר הפעיל זהה והחומרים הבלתי-פעילים זהים או בני השוואה לתכשיר הייחוס.

2.1.5. **תמיסות אמיתיות לשימוש חיצוני שאינן מיועדות לבליעה (כולל לעיניים)** – כאשר החומרים הבלתי-פעילים זהים לאלה שבתכשיר הייחוס או שהם אינם משפיעים על יעילות ובטיחות התכשיר.

2.1.6. תכשירים **שאינם חייבים במרשם רופא** – אשר קבלו פטור מהגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית: אספירין, פרצטאמול וכן שילובים כגון פרצטאמול+קודאין, פרצטאמול+פנילאפרין+דקסטרומתורפן, קרבוציסטאין, דוקסילאמין, סודיום ציטרט, פוטסיום יודיד, דיפנהידרמין, ביסמוט סובסאליצילאט, לופרמיד, קלוטרימזול , מיקונזול טבליות למציצה, לקטולוז ותכשירים אחרים כפי שיתעדכנו מעת לעת.

2.1.7. **ויטמינים ומינרלים**

2.2. **תכשירים לעיניים ולרקמות ריריות, חומרי ניגוד ותכשירים הניתנים בשאיפה (כגון: מרחיבי סימפונות)** ותכשירים להזרקה שאינם כלולים בסעיף 2.1.

2.3. **תכשירים לעור** שאינם תמיסות כמוגדר בסעיף 2.1.5 ושאינם תכשירים במתן טרנסדרמלי.

2.4. **סותרי חומצה**

2.5. **תכשירים רקטליים** עם ספיגה סיסטמית בשחרור מידי.

2.6. תכשירים המכילים שילוב של תכשירים פעילים אשר לא קבלו פטור מנתונים.

2.7. כל יתר התכשירים שאינם מפורטים לעיל ב-2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 ו-2.6 .

3. **<u>אופן הגשת הבקשה לרישום תכשיר גנרי</u>:**

הבקשה לרישום תוגש לאגף הרוקחות ותכלול את הנתונים כדלקמן:

3.1. לקבוצה 2.1

תיק א' בלבד. (אין צורך בנתונים קליניים או במבחני זמינות ביולוגית השוואתית לתכשיר הייחוס).

3.2. לקבוצה 2.2

תיק א', ובנוסף ניסויים קליניים מבוקרים והשוואתיים להוכחת אקויוילנטיות תרפויטית לתכשיר הייחוס.

3.3. לקבוצה 2.3

תיק א', ובנוסף יש להגיש את הנתונים בהתאם לסיווג המפורט מטה:

3.3.1 בתכשירים לעור בהם קיים חשש סביר שספיגתם הסיסטמית עלולה להזיק :

ניתן להגיש נתונים על-פי מבחן IN-VITRO שיוכיח שמידת החדירות זהה לזו של תכשיר הייחוס.

אם מבחן זה לא יצביע על תוצאות חד-משמעיות יש לבצע גם מבחן IN-VIVO לפי העניין.

3.3.2 בתכשירים לעור המכילים קורטיקוסטרואידים:

יש להמציא תוצאות בדיקות השוואתיות של מבחני BLANCHING.

לפי הנחיות לעריכת בדיקת הלבנת עור (blanching) – נוהל מספר 81.

3.3.3.בתכשירי עור אנטימיקרוביאליים/אנטיפונגנליים:

יש להמציא תוצאות מבחן In-vitro לבדיקות לתחום העיכוב (Inhibition zone) ולחדירות עורית.

3.3.4.תכשירי עור פרמקופיאליים או תכשירים לעור הפטורים ממרשם רופא **ואינם משתייכים לקבוצות שפורטו לעיל** פטורים מהגשת נתונים לבדיקת ביואקוויולנטיות.

3.4. לקבוצה 2.4

תיק א', וכן תוצאות מבחן IN-VITR0 להוכחת פעילות התכשיר (כושר ניטרול חומצה).

3.5. לקבוצות 2.5 ו-2.7

תיק א', ונתוני זמינות ביולוגית השוואתית.

3.6. לקבוצה 2.6

תיק א', ובנוסף הוכחות להיותו בעל זמינות-ביולוגית זהה (BIOEQUIVALENT) לתכשיר הייחוס במבחני IN-VIVO באדם. (ראה נוהל 45).

יש להשוות כל מרכיב פעיל בתכשיר למרכיב פעיל אחד בתכשיר הייחוס, או לחילופין לתכשירי ייחוס המכילים מרכיבים יחידים מהשילוב.

4. **<u>נתונים חלופיים</u>**.

4.1. ניתן להגיש הבקשה לרישום תכשיר גנרי בצירוף נתונים קליניים המוכיחים יעילות ובטיחות התכשיר.

4.2. במקרים מיוחדים ניתן יהיה לשקול קבלת הנתונים הבאים להוכחת ביואקוויולנטיות:

4.2.1. **תוצאות מבחני IN-VITRO או מבחני IN-VIVO בחיות** - אם קיימת קורלציה מובהקת ומשכנעת בין מבחני IN-VITRO או מבחני IN-VIVO בחיות, לנתוני זמינות ביולוגית IN-VIVO באדם.

4.2.2. **אפקט פרמקולוגי חד (ACUTE)** כאשר אין שיטות מהימנות למדידת ריכוזים של החומר הפעיל, או המטבוליטים שלו בנוזלים ביולוגיים.- אך ניתן למדוד בצורה מדויקת אפקט פרמקולוגי חד (ACUTE) של המרכיב הפעיל או המטבוליטים הפעילים, כפונקציה של זמן.

4.2.3. **מבחני IN-VITRO** בתכשיר מאותו יצרן המכיל אותו חומר פעיל בכמות שונה והחומרים הבלתי-פעילים זהים וצורת המינון זהה, (כלומר חוזקים שונים) אם מתקיימים כל התנאים הבאים:

4.2.3.1. הוכחה זהות ביולוגית של אחד החוזקים לתכשיר הייחוס, בתנאים הבאים[1]:

א. שני החוזקים נמצאו שווים במבחני DISSOLUTION ע"פ נספח 7 לנוהל

ב. קיימת קינטיקה לינארית בתחום המינונים יש לצרף נתונים מהספרות המקצועית להוכחת טענה זו

ג. מתקיים אחד משני התנאים הבאים:

- ❖ קיימים יחסים זהים בין החומרים הפעילים והלא פעילים בשני התכשירים

או לחילופין,

- ❖ כאשר מתקיימים כל אלה:

1. המשקל הכולל כמעט זהה בשני החוזקים (השוני עד 5% ±). בהשוואה לחוזק עליו הזמינות הוכחה הזהות הביולוגית.
2. כמות החומר הפעיל נמוכה יחסית (עד 5%) ממשקל הטבליה או הקפסולה.
3. יש שינויים מזעריים בלבד בכמויות החומרים הבלתי-פעילים. שאינם משפיעים על המסיסות או הספיגה של החומר הפעיל.

4.2.3.2. במקרים בהם אין ספיגה במערכת העיכול, ניתן להסתפק בנתונים in-vitro רלוונטיים לסוג התכשיר. (כגון: sevelamer כחומר פעיל - יוגשו נתוני in-vitro chelation).

[1] במקרה של חומר פעיל בעל מסיסות נמוכה – הזהות הביולוגית הוכחה על המינון הגבוה ביותר.

5. אגף הרוקחות רשאי לפי שיקול דעתו לדרוש נתונים נוספים על אלה המפורטים או לוותר על חלק מהם.

6. <u>מסמכים יישימים</u>
פקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א – 1981.
תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו –1986.

נוהל להגשת בקשות לרישום תכשירים

נספח 3 א' הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים

שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	

1. <u>כללי</u>

מטרת נוהל זה להדגיש את הדרישות לרישום תכשיר וטרינרי <u>בנוסף</u> לדרישות הרלונטיות בנוהל רישום תכשירים. נוהל חדש זה בא לפטור הגשת מבחן שאריות לתכשירים גנריים ולהגיש במקומו נתוני זמינות ביולוגית השוואתית. הנוהל נכתב על בסיס הנוהל האירופאי לזמינות ביולוגית בתכשירים וטרינריים

2. <u>הגדרות</u>:

<u>תכשיר גנרי</u>: תכשיר רפואי המכיל חומר/ים פעיל/ים (Active Moiety) בחוזק, בצורת מינון ובצורת מתן שווים לתכשיר רפואי הרשום בפנקס התרופות הממלכתי המיועד להתוויה זהה בבעל חיים זהה (להלן: תכשיר הייחוס).

- תכשירים בצורת טבליות, קפליות וכמוסות המכילות אבקות, ייחשבו כצורת מינון שווה.
- גם אם קיים שוני בחלק הלא פעיל של ה- Active Moiety, כגון: מלח שונה, אסטר שונה, אתר שונה, איזומר שונה, תערובות של איזומרים, וכדומה ייחשב לצורך זה כאותו חומר פעיל, למעט אם הוא שונה משמעותית בתכונות המשפיעות על בטיחות או יעילות. במקרים כאמור (שהשוני משמעותי), על מגיש הבקשה לרישום התכשיר הגנרי להניח את דעת המנהל כי אין בשינוי בכדי לפגוע בבטיחות ויעילות התכשיר.
- הגדרה זו לא תחול על תכשיר ביולוגי.

<u>תכשיר ייחוס – (סטנדרט)</u>:תכשיר ייחוס - תכשיר הרשום בישראל שזמן ההמתנה שלו נקבע על סמך נתוני שאריות שהוגשו עבורו על פי MRL עדכני בישראל. פג תוקף רישומו בישראל של תכשיר הייחוס, יש לקבל אישור מוקדם מאת המנהל להשתמש בו כתכשיר ייחוס.

3. <u>תוכן הנוהל</u>

3.1.תכשיר יחוס, כתכשיר ייחוס יכול לשמש אחד מאלה:

3.1.1. ככלל יש לעשות שימוש בתכשיר מקורי של היצרן הראשון ה-INNOVATOR, הרשום ומשווק בישראל.

ההשוואה תעשה לתכשיר מקורי שנרכש בישראל.

3.1.2. ניתן יהיה לעשות שימוש גם בתכשיר מקורי של היצרן הראשון ה- INNOVATOR שלא נרכש בישראל (להלן: "תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל"), ובלבד שהתמלאו כל התנאים הבאים:

3.1.2.1. תכשיר הייחוס נרכש במדינה מוכרת וצורף אישור רכישה המפרט תאריך ומקום הרכישה,
התכשיר שווק בפועל באותה מדינה בזמן ביצוע מבחן הזמינות הביולוגית;

3.1.2.2. החומרים הבלתי פעילים בתכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל זהים איכותית לאלו של תכשיר הייחוס הרשום בישראל, למעט הבדלים מינוריים

3.1.2.3. צורפו צילומי כל אריזות ועלוני תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל

3.2. מבחן הזמינות הביולוגית ההשוואתית

3.2.1. המבחן נעשה בתכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל בוצע בעשר השנים הקודמות להגשתו במסגרת תיק הרישום. אפשרות להגיש מבחן זמינות ביולוגית השוואתית ממועד מוקדם יותר תיבחן באופן ספציפי ובדרך של בחינת כל מקרה לגופו. ניתן להסתמך עליו במידה ויוכח כי המבחן עודנו עדכני, נערך בהתאם לכללי GCP עדכניים, וכי נשמרו דוגמאות מאצוות התכשיר ששימשו במבחן והן זמינות למבקש הבקשה.

3.2.2. אגף הרוקחות רשאי לדרוש נתונים או מסמכים נוספים לצורך אישור השימוש בתכשיר ייחוס שנרכש מחו"ל, וכן רשאי לשקול הקלה בדרישות כאמור, באופן ספציפי ובדרך של בחינת כל מקרה לגופו.

3.2.3. על מבקש הרישום המעוניין להגיש נתוני זמינות ביולוגית השוואתית כבסיס לקביעת זמן המתנה לתכשיר, לוודא כי זמן ההמתנה של תכשיר הייחוס שנבחר נקבע על סמך MRL עדכני ניתן לפנות בשאלה מקדמית למחלקת רישום תכשירים רפואיים.

3.3. <u>ביו-אקוויוולנטיות (זהות במבחן לזמינות ביולוגית)</u>: תכשיר גנרי יחשב כביו-אקוויולנטי לתכשיר הייחוס (זהה במבחן לזמינות-ביולוגית) כאשר אין ביניהם הבדלים מובהקים בקצב ובשיעור הספיגה_הסיסטמית של החומר הפעיל. וזאת כשהם ניתנים באותה מנה של החומר הפעיל ובאותם תנאי ניסוי .

3.3.1. <u>כאשר הוכחה ביו-אקוויוולנטיות</u>: זמן ההמתנה לתכשיר הגנרי ייקבע בהתאם לזמן ההמתנה שאושר בישראל לתכשיר הייחוס. במקרה זה אין חובה להגיש נתוני שאריות, למעט צורות מתן שיש להן פוטנציאל לשאריתיות באתר המתן (כגון: מתן בהזרקה תוך שרירית, הזרקה תת עורית, מתן דרמלי ומתן טרנס דרמלי) במקרים אלה יש להמציא נתוני שאריות באתר המתן בנוסף לנתוני זמינות ביולוגית השוואתית.

3.3.2. <u>כאשר נרשם חוזק אחד על סמך נתוני שאריות או נתוני זמינות ביולוגית השוואתית</u>:

ניתן להגיש בקשה לחוזקים נוספים עם נתוני התמוססות השוואתית בלבד. זאת במידה ומתקיימים כל התנאים הבאים:

3.3.2.1. קיימת קינטיקה לינארית בתחום המינונים המוצעים

3.3.2.2. קיימים יחסים זהים בין החומרים הפעילים והלא פעילים בשני התכשירים.

3.4. <u>תכשירים הפטורים מנתוני זמינות ביולוגית השוואתית:</u>

3.4.1. תמיסות למתן תוך ורידי.

3.4.2. תכשיר למתן פומי שהינו תמיסה מימית בעת המתן, ובתנאי שהמרכיבים הבלתי פעילים אינם משפיעים על משך זמן המעבר במערכת העיכול (כגון: סורביטול, מניטול), ספיגה (כגון: חומרים פעילי שטח), מסיסות או יציבות החומר הפעיל. יש להצדיק כל שינוי בכמות המרכיבים הבלתי פעילים.

3.4.3. תכשיר המיועד להינתן כגז לשאיפה.

3.5. <u>נתונים נוספים</u>

אגף הרוקחות רשאי לפי שיקול דעתו לדרוש נתונים נוספים על אלה המפורטים או לוותר על חלק מהם.

4. **אחריות ליישום:**

רוקחים ממונים

בעלי רישום של תכשירים וטרינרים

5. **נספחים**

נספח 2 א': נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי-חיים (in-vivo)

נספח 4 ו': רשימת ביקורת לדו"ח שאריות בתכשירים וטריניריים

נספח 4 ט': רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית בתכשירים וטריניריים

נספח 12 : נוהל לביצוע בדיקות לשאריות ברקמות אכילות

6. **מסמכים ישמים:**

פקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א – 1981.

תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו –1986.

נוהל להגשת בקשות לרישום תכשירים

נספח 4 א' רשימת ביקורת להגשת נתונים לתכשיר חדש

רשימת בקורת להגשת נתונים לתכשיר חדש (Check List)

שם התכשיר: _____ צורת מינון: _____ חוזק/ריכוז_____

[ ] 1. טפסי בקשה לרישום הכוללים שם התכשיר התוויה מבוקשת באנגלית שם היצרן וכל אתרי הייצור מפורטים כנדרש.

[ ] 2. רשום ב - [ ] FDA [ ] EMA [ ] אחר_____

[ ] 3. תוכן העניינים

[ ] 4. נרשם לראשונה בתאריך _____/_____/_____ במדינה _____
שנה חודש יום

[ ] 5. הרכב מלא או העתק הבקשה לתעודת איכות.

[ ] 6. העתק אישור רוקח ממונה מאושר ע"י משרד הבריאות.

[ ] 7. קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 03807-9 - 0- או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט .

[ ] 8. דף מידע כללי מקורי - על שני חלקיו (חתומים) – (נספח 6)

סעיפים 12-11 חלים על תכשירים מיבוא בלבד:

[ ] 11. [ ] C.P.P. מקורי בניסוח חד משמעי המעיד על אישור ושיווק התכשיר ב מדינה מוכרת .
האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר/י הייצור, התוויה, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף. במידה ואחד הפרטים אינו מצויין ב C.P.P ניתן להגיש אישור נפרד חתום על-ידי הרשות.
[ ] במולקולה חדשה- מוגש עם "Positive Opinion" מ ה EMA - או letter of approval מה FDA . CPP יושלם לפני הרישום בפנקס.

[ ] 12. אישור (מקורי) כי מגיש הבקשה הינו סוכן היצרן לתכשיר הספציפי כולל אישור גישה לכל המידע החסוי שבתיק.

[ ] 13. תיק ג' הכולל -
[ ] במולקולה חדשה: תקציר הנתונים: הפרה קליניים, הקליניים וספרות ומכתב סיכום ב – 4 עותקים.
[ ] מכתב הסיכום ב – 10 עותקים נוספים.
[ ] בתכשיר גנרי: [ ] נתוני זמינות ביולוגית השוואתית לסטנדרד _____
מתוצרת _____ אתר ייצור _____.
[ ] גודל אצווה לפחות 100,000
[ ] פרופיל התמוססות השוואתית בהתאם לנספח 7.
[ ] בתכשיר וטרינרי: [ ] נתוני שאריות.
[ ] נתוני יעילות (כאשר נדרשים)

[ ] 14. קוד ATC: _____

[ ] 15. במידה והייתה התכתבות טרום הגשת הבקשה: צורפו כל המכתבים.

[ ] 16. הצעת עלון לרופא.

[ ] 17. הצעת עלון לצרכן (נספח 8).

[ ] 18. פריסת אריזת התכשיר כולל תוויות ב – 3 עותקים , בגודל 1:1 ובצבע כפי שישווק בהתאם לנוהל סימון אריזות (נוהל 43).

[ ] 19 מצ"ב גם אריזות מאושרות לכל המינונים הרשומים או המבוקשים

[ ] 20. הצהרה בדבר כפילות ברישום **(נספח 9).**

[ ] 21. צורף/צורפו תקליטור/ים על פי ההנחיות: [ ]תיק א' כולל מכתב סיכום,[ ]תיק ב' ,[ ]תיק ג' ,[ ]תיק ד'

[ ] מצ"ב העתק אישור רוקח ממונה חתום מאושר על-ידי משרד הבריאות מתאריך _____

תאריך_____ חתימת הרוקח הממונה_____

נספח 4 ב' רשימת ביקורת להגשת בקשה לשינוי

רשימת ביקורת להגשת נתונים לשינוי ברישום:
[ ] תוספת או שינוי התוויה
[ ] שינוי גיל המטופלים
[ ] הסרת חובת מרשם רופא
[ ] תוספת או שינוי משטר מינון
[ ] תוספת בעל חיים בתכשיר וטרינרי
[ ] שינוי זמן המתנה בתכשיר וטרינרי

שם התכשיר:_____ מס' רישום: _____

צורת המינון: _____חוזק:_____

1. טופס בקשה לשינוי הכולל:

[ ] את ההתוויה הרשומה ואת תוספת ההתוויה המבוקשת באנגלית.

[ ] תוספת או שינוי משטר המינון הרשום ואת שינוי המינון המבוקש באנגלית.

[ ] בקשה להסרת מגבלת שיווק.

[ ] בקשה לשינוי גיל המשתמשים.

[ ] בקשה לתוספת בעל חיים (בתכשיר וטרינרי)

[ ] בקשה לשינוי זמן המתנה (בתכשיר וטרינרי)

[ ] 2. השינוי המבוקש מאושר ב [ ] FDA [ ] EMA [ ] מדינה אחרת_____

[ ] 3. תוכן העניינים.

[ ] 4. קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, חשבון 03807-9 - 0- או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט.

[ ] 5. CPP ממדינה מוכרת הכולל: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, הרכב מלא, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתר/י הייצור, הגבלת שיווק, חיי מדף ואת **הפרט המבוקש לשינוי**

ניתן להגיש גם עם "Positive Opinion" מה EMA או letter of approval מה - FDA

[ ] 6. הצעת עלונים [ ] לרופא [ ] לצרכן (נספח 8)

[ ] 7. העתק אישור רוקח ממונה מאושר על-ידי משרד הבריאות.

[ ] 8. תיק ג' הכולל- את הנתונים הנדרשים.

[ ] 9. החלקים הרלוונטיים מתיק ב' לפי העניין.

[ ] 10 במידה והייתה התכתבויות טרום הגשה בין בעל הרישום לבין מחלקת הרישום.

[ ] 11. - צורף/צורפו תקליטור/ים על פי ההנחיות: [ ]תיק א' כולל מכתב סיכום, [ ]תיק ב', [ ]תיק ג'

[ ] מצ"ב העתק אישור רוקח ממונה חתום מאושר על-ידי משרד הבריאות מתאריך _____

תאריך_____ חתימת הרוקח הממונה_____

נספח 4 ג ' רשימת בקורת להגשת בקשה לתוספת/שינוי אתר ייצור

נספח 4 ג'

רשימת בקורת להגשת בקשה לתוספת/שינוי אתר ייצור (Check List)

מספר רישום של התכשיר הרשום מאתר אחר_____

שם התכשיר : _____ צורת מינון _____ חוזק_____

[ ] 1. טפסי בקשה לרישום הכוללים שם התכשיר התוויה מבוקשת באנגלית שם היצרן ואתרי הייצור, מפורטים כנדרש.

[ ] לתכשיר ביולוגי : מוגש טופס בקשה לשינוי

[ ] 2. הצהרה כי אין שינוי נוסף בתכשיר פרט לשינוי/ תוספת האתר.

[ ] 3. מצ"ב תעודת איכות מהמכון.

[ ] 4. העתק אישור רוקח ממונה מאושר ע"י משרד הבריאות.

[ ] 5. דף מידע כללי מקורי - על שני חלקיו (חתומים) – (נספח 6).

סעיף 8 חל על תכשירים מיבוא בלבד:

[ ] 8. [ ] C.P.P. מקורי בניסוח חד משמעי של שיווק התרופה במדינה מוכרת .

האישור יכלול : שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של כל אתרי הייצור, התוויה, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף.

[ ] 9. בצורות מינון רלוונטיות - פרופיל התמוססות השוואתית בהשוואה לתכשיר הרשום בהתאם לנספח 7, למעט שינוי באתר אריזה או שחרור.

[ ] 10. במידה והייתה התכתבות טרום הגשת הבקשה בין בעל הרישום לבין מחלקת הרישום : צורפו כל המכתבים.

[ ] 11. תקליטור על פי ההנחיות.

[ ] מצ"ב העתק אישור רוקח ממונה חתום מאושר על-ידי משרד הבריאות מתאריך _____

תאריך_____ חתימת הרוקח הממונה_____

נספח 4 ד' רשימת ביקורת להגשת נתונים – רישום תכשיר בשם אחר

רשימת ביקורת להגשת נתונים – רישום תכשיר בשם אחר (Check List)

שם התכשיר :_____

[ ] 1. טופס בקשה הכולל את ההתוויה הרשומה באנגלית.

[ ] 2. הצהרה כי פרט לשם התכשיר התיק זהה לחלוטין לתכשיר הרשום _____
מספר רישום_____

[ ] 3. קבלה על תשלום אגרה לזכות אגף הרוקחות, או אישור על תשלום האגרה באמצעות אתר האינטרנט : תשולם אגרה יחסית על פי פג תוקף התכשיר המקורי שנרשם .

[ ] 4. העתק אישור רוקח ממונה מאושר על-ידי משרד הבריאות.

[ ] 5. במידה והייתה התכתבות טרום הגשת הבקשה : צורפו כל המכתבים,כולל בדיקת שם.

[ ] 7. עלון מאושר הנושא את השם החדש בצרוף הצהרה כי העלון זהה לעלון המאושר

[ ] 8. פריסת אריזת התכשיר כולל תוויות ב – 3 עותקים , בגודל 1:1 ובצבע כפי שישווק בהתאם לנוהל סימון אריזות (נוהל 43).

[ ] 9. מצ"ב גם אריזות מאושרות לכל המינונים הרשומים או המבוקשים

[ ] 10. תקליטור על פי ההנחיות

[ ] מצ"ב העתק אישור רוקח ממונה חתום מאושר על-ידי משרד הבריאות מתאריך _____

תאריך_____ חתימת הרוקח הממונה_____

נספח 4 ה' רשימת ביקורת לחידוש

רשימת בקורת – CHECKLIST לקבלת בקשה לחידוש תכשיר רפואי

שם התכשיר _____

[ ] מינונים נוספים מוגשים / הוגשו בתאריך_____

מסמכים מצורפים:

[ ] קבלה מקורית.
[ ] טפסי החידוש - התוויה מבוקשת באנגלית, שם היצרן וכל אתרי הייצור מפורטים, כולל כל הכתובות ופירוט הפעולות המבוצעות בכל אתר (באנגלית), וכולל אתרי ייצור של ממסים .
[ ] דף מידע – מקורי (נספח 6) על שני חלקיו (חתומים) בו מפורטים שמות אתרי ייצור וכתובותיהם בהתאם ל- CPP כולל כל הכתובות ופירוט הפעולות המבוצעות בכל אתר (באנגלית), וכולל אתרי ייצור של ממסים .

לתכשירים מייבוא בלבד :

[ ] צורף C.P.P . מקורי בניסוח חד משמעי של אישור ושיווק התרופה במדינה מוכרת על ידינו.

האישור יכלול: שם התכשיר, חוזק/ריכוז, צורת מינון, שם יצרן, כתובת מלאה של אתרי הייצור, התוויה, הרכב מלא, הגבלת שיווק, חיי מדף.

[ ] צורפה תעודת איכות שתוקפה _____חודשים והמתייחסת לאתר/י הייצור מתאימ/ים.

[ ] פרטי התכשיר בהתאם לרישיון ובהתאם לתעודת האיכות.

[ ] אם חל שינוי:

מצ"ב טופס שינוי המתייחס ל_____ כולל אסמכתאות רלוונטיות

[ ] אישור TSE עדכני לכל אתר

לתכשיר וטרינרי - [ ] נתוני שאריות וזמן המתנה לכל בעלי החיים הרלוונטיים הוגשו בתאריך_____

יש לפרט זמני המתנה כפי שאושרו_____

[ ] **עלונים:** (יש לצרף הצהרה על התאמת העלון המצורף לאריזה לעלון המאושר.) במידה ולא אושר עלון במתכונת החדשה: צורפה הצעה על פי נספח 8 ונספח 16

[ ] מצ"ב הצהרה על דיווח על תופעות לוואי (PSUR) על פי נוהל 6 (נספח 19)

[ ] מצ"ב עלון לרופא כולל הצהרה שזהה לעלון העדכני שאושר, ואין עדכונים חדשים

[ ] מצ"ב עלון לצרכן במתכונת עלון לרופא (לזריקות) כולל הצהרה שזהה לעלון העדכני שאושר, ואין עדכונים חדשים

[ ] מצ"ב עלון לצרכן כולל הצהרה שזהה לעלון העדכני שאושר, ואין עדכונים חדשים

[ ] לתכשיר המיועד להזרקה עצמית או שהינו להזרקה המשפיע זמן ממושך – **מצ"ב גם עלון לצרכן**.

כולל הצהרה שזהה לעלון העדכני שאושר, ואין עדכונים חדשים

[ ] מצ"ב הצהרה על

[ ] **בידי אישור רוקח ממונה חתום מאושר על-ידי משרד הבריאות מתאריך_____מצ"ב**

הצהרה:

ידוע לי כי בקשה לחידוש שבה המסמכים אינם כנדרש או שהוגשה באיחור תגרום לאי חידוש או לעיכוב בתהליך החידוש ולמתן תוקף רישום מקוצר.

תאריך_____ חתימה_____

נספח 4 ו' רשימת ביקורת לדו"ח שאריות בתכשירים וטרינריים

יש לצרף רשימה זו לתיק א' וכן לכל עותק של דוח השאריות

שם התכשיר: .....

יצרן: .....

אתר ייצור: .....

סוג שאריות (לסמן סוג המתאים): ☐בשר ☐ חלב ☐ ביצים ☐ דבש ☐

בעל חיים: .....

MRL

❖ לתרופה קיים ערך MRL בארץ, עדכני לכל רקמה

יש להגיש טבלה ובה ערכי ה – MRL לכל רקמה (לדוגמא):

				רקמה
				MRL

עמודים בהם נמצא המידע	הנושא
_____ _____ _____ _____ _____	[ ] 1. שם החוקר ומקום הביצוע: תאריך הביצוע. בוצע במעבדה/מכון מוכר. מצ"ב אישור הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת. מצ"ב אישור GLP/הצהרת היצרן
_____	[ ] 2. סקירה פרמקוקינטית על התרופה.
_____	[ ] 3. סקירה פרמקודינמית על התרופה.
_____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____	[ ] 4. פרטי התכשיר: שם התכשיר. שם היצרן. הצהרת היצרן כי התכשיר עליו בוצע מבחן השאריות זהה בפורמולציה לזה המוגש לרישום. אתר הייצור. הרכבו. מספר אצווה. גודלה.

_____	תאריך ייצור. תאריך תפוגה.
_____ _____ _____	[ ] 5. מינון התכשיר : המינון המומלץ הגבוה ביותר, לפי הנתונים הקליניים/העלון המאושר. פירוט המינון שניתן . הנתונים הקליניים/ העלון המאושר

_____	[ ] 6. לתכשיר תוך עטיני : בוצע מתן לכל ארבע הרבעים.
_____ _____	[ ] 7. פרוטוקול הניסוי. בעלי החיים לא טופלו קודם לניסוי עם תכשירים אחרים – (יש לציין עמוד)
_____ _____	[ ] 8. מספר בעלי החיים שנבדקו.(בסה"כ ולכל אחד מהמועדים שנבדקו) [ ] עומד בנוהל [ ] לא עומד בנוהל- מצ"ב הסבר בעמוד.
_____	[ ] 9. בדיקה נערכה בפרקי זמן :_____ , _____ , _____ , _____ ,
_____ _____ _____	[ ] 10. לחומרים שעבורם מוצע זמן המתנה 0 - מועד דיגום אחד _____(המועד שבו נצפה שיא הריכוז). לא לפני 3 שעות מהפסקת המתן ולא יאוחר מ-12 שעות. שעות/ימים ברקמות : שריר, כבד, כליה , שומן (בעופות : שומן/עור) לפי טבלה מספר 1 בנספח 12) אם יש רקמות שלא נבדקו – מצ"ב הסבר בעמוד___
_____ _____ _____ _____ _____	[ ] 11. מטבוליט. [ ] למטבוליט נקבע MRL בישראל [ ] פירוט ערך ה-MRL המותר למטבוליט., לכל רקמה . [ ] אם אין MRL בישראל : ערך זה מאושר במדינה : [ ] אין מטבוליט שנקבע עבורו MRL [ ] אם יש מטבוליטים שלא נבדקו _____ מצ"ב הסבר בעמוד_____
_____ _____	[ ] 12. תוצאות הניסוי. הצגה גראפית.
_____	[ ] 13. נתונים קליניים של כל בעל חיים. (גיל, משקל, צריכת מזון, צריכת מים) .
_____	[ ] 14. תאריך ביצוע האנליזה.
_____	[ ] 15. תיאור השיטה האנליטית.

[ ] 16. ולידציה של השיטה האנליטית צריכה לכלול:

א. THE LIMIT OF QUANITATION (-LOQ) ריכוז מינימאלי הניתן למדידה בדרגת הדיוק וההדירות שנקבעה.
LIMIT OF DETECTION (-LOD) ריכוז מינימאלי הניתן לזיהוי ומאפשר לשלול נוכחות המדיד (analyte) בתווך (matrix)

ב. SELECTIVITY סלקטיביות של השיטה –יכולת השיטה להבחין בין המדיד לבין חומרים אחרים המצויים בתווך. המדד לסלקטיביות: עוצמת התגובה בתווך נקי (blank) לא תעלה על 20% מעוצמת התגובה של LOQ.

ג. (ACCURACY) – דיוק השיטה - קרבת הערך שנקבע לערך האמיתי.

Analyte Concentrati	Acceptable Range for Accuracy
< 1 µg/kg	-50 % to +20 %
≥ 1 µg/kg < 10 µg/kg	-40 % to +20 %
≥ 10 µg/kg < 100 µg/kg	-30 % to +10 %
≥ 100 µg/kg	-20 % to +10 %

ד. הדירות (PRECISION) – קרבת הקביעות החוזרות של האנליזה בין יום ליום ובאותו יום, בין האנליזות ובתוכן (INTRA, INTER).

קריטריון לקבלת תוצאות:

Analyte Concentrati	Acceptable within-run prec (Repeatability), %CV	Acceptabl betwee precision %
< 1 µg/kg	30 %	45%
≥ 1 µg/kg < 10 µg/kg	25 %	32%
≥ 10 µg/kg < 100 µg	15%	23%
≥ 100 µg/kg	10 %	16%

ה. RECOVERY - לא פחות מ..... (תלוי במטריקס ובריכוז הנבדק)

ו. יציבות המדיד (analyte) בתווך (matrix):

נועד לקביעת תנאי האחסון של דוגמאות עד לביצוע הבדיקה, טמפ' (4°C, -20°C, -70°C) ומשך זמן האחסון.

ז. יציבות הדוגמה בתהליך הבדיקה: נקודות עצירה של תהליך הבדיקה בשל אורכו או במקרי תקלה במכשיר וכדומה.

ח. לינאריות: עקומת הכיול תהיה בטווח הריכוזים הרלוונטי לריכוזים הנבדקים. יש לפרט אר בניית העקומה ואת המדדים ללינאריות

ט. חוסן השיטה (robustness):

השפעת שינויים כגון טמפרטורה, אצוות ממסים ומגיבים, מתכלים מיצרנים שונים וכדומה.

[ ] 17. פירוט תופעות הלוואי בזמן הניסוי.

תאריך_____ חתימת הרוקח

הממונה_____

נספח 4 ז' רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית

רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית

יש לצרף רשימה זו לתיק א' וכן לכל עותק של העבודה לזמינות ביולוגית השוואתית.

שם התכשיר: _____

יצרן: _____

הצהרת הרוקח הממונה:

[ ] הריני מצהיר בזאת כי התכשיר _____ אינו בעל אחת התכונות הבאות:

א. בעל טווח תראפויטי צר
ב. מציג פרמקוקינטיקה שאינה לינארית;
ג. מציג יחסי מינון/ תגובה תלולים;
ד. בעל ספיגה ספציפית מאתר מסוים ומטבוליזם כבדי משמעותי (מעל 40%)
ה. בעל שחרור מושהה.

במידה וכן שייך לאחת הקבוצות הנ"ל:

[ ] תכשיר הייחוס נרכש בישראל

או:

[ ] מצ"ב נתונים המצדיקים שימוש בסטנדרד מחו"ל

חתימת הרוקח הממונה_____ תאריך_____

עמודים בם נמצא המידע	**הנושא**
	[ ] 1. שם החוקר ומקום הביצוע בוצע במעבדה/מכון רפואי מוכר . מצ״ב אישור הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת. [ ] 2. אישור ועדת הלסינקי והסכמה מדעת [ ] 3. סקירה פרמקוקינטית על התרופה [ ] 4. פרטי התכשיר (שם היצרן, אתר הייצור, הרכבו, מספר אצווה, גודלה, תאריך ייצור ותאריך תפוגה). *גודל האצווה יהיה 100,000 טבליות או 10% מאצווה תעשייתית. **כאשר גודל האצווה המיוצרת לשיווק קטן מ-100,000 יחידות יש חובת יצור אצווה מלאה. . יש להשוות פרופיל התמוססות בין התכשיר ששימש בניסוי לבין האצווה המלאה ולהראות פרופיל זהה.

[ ] 5. פרטי הסטנדרד (שם היצרן, אתר הייצור, מספר האצווה מקום רכישתה, תאריך תפוגה).

[ ] 6. פרטיכל ובו הקריטריונים להכללה ואי הכללת מתנדבים (עישון, נטילת סמים, אלכוהול).

[ ] 7. מספר הנבדקים שסיימו את הניסוי :לא פחות מ-12 נבדקים סיימו את הניסוי (מתנדבים בריאים).
בכל מקרה מתנדבים בריאים – אלא אם כן שימוש בתכשיר במתנדבים בריאים אינו אתי.

[ ] 8. המבחן נערך בשיטת cross-over או מקבילה (במקרים שמחצית חיים ארוכה מאוד)

[ ] 9. גיל המתנדבים מעל 18 שנים

הניסוי נערך באותם התנאים (שעות מתן, כמות נוזלים וכו') בכל המתנדבים *אין להשתמש בו זמנית
בתרופות נוספות (אם כן – יש לדווח).

[ ] 10. הבדיקה נעשתה בצום (8 שעות לפני המתן ו-4 שעות אחריו)

[ ] 11. הבדיקה נעשתה לאחר ארוחה (הצדקה ופירוט הארוחה)

[ ] 12. תקופת washout:

א. במתן חד פעמי: מעל 5 מחציות חיים
ב. במתן רב פעמי:
[ ] מעל 5 מחציות חיים בין שתי הפאזות

[ ] נעשה באופן רצוף

[ ] 13. משך הדיגום: [ ] $AUC_{0-\infty} \geq 80\% AUC_{0-t}$,

[ ] 3T1/2

[ ] 14. תכשיר בעל שחרור מושהה

[ ] מתן חד-פעמי בצום ולאחר מתן מזון

[ ] מתן רב פעמי (steady state)

[ ] 15. תוצאות מבחן ANOVA.

[ ] 16. נתונים קליניים של כל מתנדב (גיל, משקל, גובה, תוצאות בדיקת דם, שתן), כולל דיווח על תרופות נוספות שנלקחו במהלך הניסוי.

[ ] 17. תאריך ביצוע הבדיקה לכל מתנדב.

[ ] 18. פירוט תופעות לוואי בזמן הניסוי וסיכום השוואתי בין התכשירים.

[ ] 19. השוואת ערכי $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t}, C_{max}, T_{max} והיחס ביניהם.

כאשר מרווח בר-הסמך, (90% CONFIDENCE INTERVAL) יהיה בתחום 0.8-1.25.

לתרופה שהינה בעלת אינדקס תרפויטי צר: גבולות רווח בר סמך – 0.9-1.11

[ ] 20. תיקוף - (VALIDATION) של שיטת ניתוח התוצאות ומשמעותן, כמפורט להלן:

א. הגדרת MINIMAL QUANTIFIABLE CONCENTRATION -

או (LOQ-) THE LIMIT OF QUANTITATIO N כחלק מהולידציה של השיטה. (LOQ < 10% Cmax) .
ריכוזים שמתחת לריכוז זה יוגדרו כ-0.

ב. ספציפיות של השיטה – יכולת השיטה למדוד רק את החומר שהיא אמורה למדוד.

ג. דיוק השיטה (ACCURACY) – קרבת הערך שנקבע לערך האמיתי.

קריטריון לקבלת תוצאות אלו לא יותר מ-15% ובגבול הרגישות 20%.

ד. הדירות (REPRODUCIBILITY)– קרבת הקביעות החוזרות של האנליזה בין יום ליום ובאותו יום, בין האנליזות ובתוכן (INTRA, INTER).

קריטריון לקבלת תוצאות אלו לא יותר מ15%- ובגבול הרגישות 20%.

נספח 4 ח ' רשימת בקורת להגשת בקשה לשינויים שונים בפרטי תעודת רישום של תכשיר

נספח 4 ח'

רשימת בקורת להגשת בקשה לשינויים שונים בפרטי תעודת רישום של תכשיר (Check List)

מספר רישום של התכשיר _____

שם התכשיר : _____ צורת מינון _____ חוזק_____

[ ] מצ"ב טפסי בקשה לשינוי הכוללים שם התכשיר התוויה באנגלית שם היצרן ואתרי הייצור, והאריזות המאושרות, וכן פרוט השינויים **כמתואר בנוהל.**

בנוסף, לפי הענין : ***(יש למלא רק החלקים הרלוונטיים לשינוי המבוקש)***

1. לשינוי מסוג: שינוי יצרן או שינוי **שם** יצרן או שינוי **שם** אתר הייצור מצ"ב :

[ ] (נספח 6) .

[ ] אישור רשויות על השינוי בשם.

[ ] הצהרת היצרן כי לא חל שינוי בישות המשפטית של היצרן.

[ ] בהעדר הצהרה כזו : יצורף אישור סוכנות חדש מהיצרן החדש.

2. לשינוי שם בעל הרישום מצ"ב :

[ ] אישור מרשם החברות על השינוי בשם.

3. לשינוי בעל הרישום, מצ"ב :

[ ] מסמכים המפורטים בנוהל שינוי בעל רישום. (נוהל מספר 36).

[ ] אישור מרשם החברות (אם מדובר בחברה חדשה)

4. לשינוי שם תכשיר: אם הוגשה שאילתא (לפי נוהל 67) קודם להגשת הבקשה מצ"ב

[ ] מצ"ב תשובה לשאילתא

5. לשינוי כתובת יצרן מצ"ב :

[ ] הצהרה מהיצרן כי אין שינוי באתרי הייצור או בשיטות הייצור או נתונים הפרמקוטכניים של התכשיר .

6. לשינוי כתובת בעל רישום מצ"ב :

[ ] הודעה על הכתובת החדשה.

7. לבקשות בנושאים הבאים :

- **שינוי מפרט אריזה ראשונית (רק האריזה הבאה במגע ישיר עם התכשיר)**
- **שינוי חיי מדף.**
- **שינוי תנאי אחסון.**

➢ **שינוי הגדרת/צורת כתיבת החומר הפעיל.**

➢ **כל שינוי הנראה לעין בצורת התכשיר או האריזה כגון: צבע וצורת הטבליה, כמוסה, קו חציה, פקק שונה**

לבקבוק מצ"ב:

[ ] מכתב לוואי המפרט את השינויים

[ ] אישור המכון ובו פירוט השינוי

8. הרכב חומרים בלתי פעילים, מצ"ב:

[ ] אישור המכון ובו פירוט השינוי

[ ] נתוני התמוססות השוואתית לפורמולציה הקיימת (לצורות מינון רלוונטיות), ובשינויים העלולים להשפיע על הספיגה גם נתונים קליניים ו/או נתוני זמינות ביולוגית השוואתית לפורמולציה הקיימת.

9. **בקשה לעדכון זנים לחיסון שפעת** מצ"ב:

[ ] אישור ארגון הבריאות העולמי לגבי הזנים החדשים
[ ] עותק אחד של תעודת איכות
[ ] הצעת עלון

10. בקשה להארכת תוקף הרישום: מצ"ב:

[ ] טופס הבקשה **בו צויין מדוע הוגבל תוקף הרישום**

[ ] המסמכים שיאפשרו הארכת תוקף הרישום.

תאריך_____ חתימת הרוקח הממונה_____

נספח 4 ט' רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי חיים (in-vivo)

יש לצרף רשימה זו לתיק א' וכן לכל עותק של העבודה לזמינות ביולוגית השוואתית

שם התכשיר: _____

יצרן: _____

אתר ייצור _____

עמודים בהם נמצא המידע	**הנושא**
_____	[ ] 1) שם החוקר ומקום הביצוע. [ ] תאריך הביצוע. [ ] בוצע במעבדה/מכון מוכר. [ ] מצ"ב אישור הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת.
_____	[ ] 2) סקירה פרמקוקינטית מעודכנת על התרופה הנבדקת.
_____	[ ] 3) פרטי התכשיר: _____ שם התכשיר . _____ שם היצרן. _____ אתר הייצור. _____ הרכבו (כולל תעודת אנליזה). _____ מספר האצווה. _____ גודלה. _____ תאריך הייצור. _____ תאריך התפוגה. _____ הצהרה כי האצווה הינה תעשייתית.
_____	[ ] 4) פרטי תכשיר הייחוס: _____ שם תכשיר הייחוס. _____ שם היצרן. _____ מספר האצווה. _____ תאריך התפוגה. _____ מקום רכישת תכשיר הייחוס (מדינה מוכרת).
_____	[ ] 5) פרטיכל הניסוי ובו הקריטריונים להכללה ואי הכללת בעלי חיים.
_____ _____ _____	[ ] 6) בעלי חיים בריאים המייצגים את אוכלוסיית היעד. [ ] במידה ולא כל בעלי החיים סיימו את הניסוי, יש לציין ולהסביר. [ ] במידה והושמטו תוצאות – יש לציין ולהסביר.
_____	[ ] 7) המבחן נערך בשיטת Cross-Over או מקבילה (במקרים שזמן מחצית החיים ארוך מאוד).
_____ _____	[ ] 8) הניסוי נערך באותם התנאים (שעות מתן, כמות נוזלים וכו') בכל הנבדקים. [ ] מתוארת התזונה במהלך הניסוי. * אין להשתמש בו זמנית בתרופות נוספות (אם כן – יש לדווח).
_____	[ ] 9) הבדיקה נעשתה בצום.
_____	[ ] 10) הבדיקה נעשתה לאחר ארוחה (הצדקה ופירוט הארוחה).
_____	[ ] 11) תקופת Washout:

במתן חד פעמי: מעל 5 מחציות חיים.	_____
[ ] 12) משך הדיגום: [ ] $AUC_{0-\infty} \geq 80\% AUC_{0-t}$,	_____
[ ] 13) תכשיר בעל שחרור מושהה: [ ] מתן חד-פעמי בצום ולאחר מתן מזון. [ ] מתן רב פעמי (Steady State)	_____ _____ _____
[ ] 14) תוצאות מבחן ANOVA.	_____
[ ] 15) נתונים קליניים של כל בעל-חיים (גיל, משקל, תוצאות בדיקת דם),	_____
[ ] 16) תאריך ביצוע הבדיקה לכל בעל חיים.	_____
[ ] 17) השוואת ערכי Tmax,Cmax,AUC0-t AUC0-∞ והיחס ביניהם. במתן רב פעמי יש לציין גם Cmin. כאשר מרווח בר-הסמך (90% CONFIDENCE INTERVAL) יהיה בתחום 0.8-1.25. במקרים נדירים רשאי משרד הבריאות לאשר רווח בר סמך גדול יותר בכפוף להנמקה מבוססת, כגון במקרים של תרופות עם שונות תוך-נבדקית גבוהה ניתן להרחיב את גבולות רווח בר סמך של Cmax ל-0.7-1.43 בתנאי שמתקיימים שני התנאים להלן: א. הוכחה והוגדרה מראש בפרוטוקול הניסוי שונות גבוהה ב. ההרחבה אינה משפיעה על הבטיחות והיעילות.	_____ _____
[ ] 18) תיקוף - (VALIDATION) של שיטת ניתוח התוצאות ומשמעותן, כמפורט להלן: א) הגדרת LOWER LIMIT OF QUANTITATION (-LOQ) כחלק מהוולידציה של השיטה. (LOQ ≤ 10% Cmax) ריכוזים שמתחת לריכוז זה יוגדרו כ-0. ב) ספציפיות של השיטה – יכולת השיטה למדוד רק את החומר שהיא אמורה למדוד. ג) דיוק השיטה (ACCURACY) – קרבת הערך שנקבע לערך האמיתי. ד) הדירות – (REPRODUCIBILITY). קרבת הקביעות החוזרות של האנליזה בין יום ליום ובאותו יום, בין האנליזות ובתוכן (INTRA, INTER). קריטריון לקבלת תוצאות אלו לא יותר מ15%- ובגבול הרגישות 20%.	_____ _____ _____

תאריך_____ חתימת הרוקח הממונה_____

נספח 5 טופס בקשה לרישום תכשיר בפנקס התכשירים

ניתן להוריד את הטופס מאתר האינטרנט של המשרד, בכתובת:
http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

בקשה לרישום תכשיר בפנקס התכשירים
בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו 1986
(יש למלא כל הסעיפים באנגלית, למעט שם התכשיר בעברית)

סוג התכשיר: ☐ תכשיר לשימוש בבני אדם ☐ תכשיר לשימוש וטרינרי קוד ATC : _____

אני הח"מ, _____ מס' רשיון לעסוק ברוקחות _____
(שם הרוקח הממונה)

הרוקח הממונה של חברת _____
(שם בעל הרישום המיועד)

כתובת: _____

כתובת דוא"ל של בעל הרישום	**טל.**	**סלולרי**	**פקס**

מבקש לרשום בפנקס התכשירים את התכשיר שפרטיו להלן:

שם התכשיר באנגלית	
שם התכשיר בעברית	
צורת מינון	
צורת מתן	

מרכיבים פעילים

וכמותם/ריכוזם ביחידת מינון

התויה מבוקשת:

שם יצרן: _____

כתובת יצרן: _____

בעל זכויות (בחו"ל): _____

שם אתר ייצור( ): _____

כתובתו: _____

שם אתר ייצור ( ): _____

כתובתו: _____

סוג אריזה					
כמות באריזה					

הנני מצהיר כי כל הנתונים הרלוונטיים המתייחסים לאיכות, בטיחות ויעילות התכשיר כלולים בתיק הבקשה כנדרש ע"פ נוהל הגשת בקשות לרישום תכשירים רפואיים

שולמה אגרה בסך _____ש"ח רצ"ב קבלה מס_____

_____ _____ _____
תאריך חתימה וחותמת הרוקח חותמת החברה

נספח 6 דף מידע כללי לתכשיר

דף מידע כללי לתכשיר

על כל המסמכים להיות מקוריים ועדכניים. במידה והמסמכים אינם בעברית או באנגלית יש לצרף תרגום מאושר ע"י נוטריון

יש להגיש על ניר הנושא לוגו של החברה או של אתר הייצור.

א. <u>חלק זה ימולא – על ידי האחראי על ייצור התכשיר במפעל או QP:</u>

1) שם התכשיר – (השם המסחרי): _____

2) חוזק, צורת מינון ופרוט – OVERAGE: _____

3) צורת מתן: _____

4) המרכיב/ים הפעיל/ים (שמות גנריים) וכמויותיהם ביחידת מינון לפי הרשימה של ה – ATC.
במידה ששונה יש להסביר _____

5) המרכיבים הבלתי פעילים (שמות גנריים) וכמויותיהם ביחידת מינון:

6) סוג האריזה – פירוט אביזרים נלווים (במידה שיש): _____

_____

7) גודל האריזה: _____

חיי מדף_____

חיי מדף לאחר פתיחה ראשונה _____

8) שם בעל הרישום בחו"ל (אם רלונטי): _____ _____

9) שם היצרן וכתובתו: _____

10) I) האם המרכיב/ים הפעילים מסונתז/ים על-ידי היצרן? כן/לא _____

_____

II) אם לא ציין את שם המפעל/ים המסנתז/ים וכתובת/ם: _____

_____

11) האם קיים תיק ייצור מפורט של (DMF) לתכשיר: _____

12) **האם כל שלבי הייצור, האריזה והשחרור של התכשיר מבוצעים באותו אתר?**

כן/לא

<u>לתכשיר ששלבי הייצור והשחרור מתבצעים ביותר מאתר אחד:</u>

פרט את שמות האתרים והכתובות בהם מתבצע כל אחד משלבי הייצור ואת שמות האחראים בכל שלב של כל אחד משלבי הייצור הבאים:

I) INTERMEDIATE : _____

_____

_____

II) BULK PRODUCT : _____

_____

_____

III) PRIMARY PACKAGING : _____

_____

_____

IV) SECONDARY PACKGING AND LABELING : _____

_____

_____

V) RELEASE : _____

_____

_____

13) I) רצ"ב מסמך מהאחראי בכל אתר המפרט את התחייבותו כלפי היצרן על אחריותו לשלב הייצור שבביצועו או הצהרה של QP הכוללת את כל אתרי היצור

II) רצ"ב תעודת אנליזה מכל אתר ואתר.

III) פירוט אופן ותנאי השינוע מאתר לאתר (כולל טמפ', סוג אריזה וכו')

IV) בכל אתר ואתר מתקיימת בקרת איכות כוללת על כל השלבים המבוצעים באתר, ורצף העבודה בין האתרים הינו קבוע.

לפי מיטב הבנתי ואחריותי המקצועית, אני, החתום מטה, מצהיר בזה שכל הנתונים שמסרתי הינם נכונים.

חתימת האחראי מטעם היצרן : _____

השם והמשפחה : _____

התפקיד : _____

תאריך : _____

ב) **<u>חלק זה ימולא על-ידי הרוקח הממונה:</u>**

<u>לתכשיר מייבוא:</u>

1) האם התכשיר משווק במדינה מוכרת **בפורמולציה** זהה לזו שמוגשת לרישום בארץ: כן/לא.

אם לא הסבר:_____

_____

האם התכשיר משווק במדינה מוכרת **באותה אריזה** בה ישווק התכשיר בארץ (מבחינת איכות, כמות, וסימון חיי מדף)? כן/לא.

אם לא פרט והסבר: _____

_____

2) פרט המדינות המוכרות בהן נרשם התכשיר, כולל התוויות המאושרות, השם המסחרי, והגבלות השיווק בכל מדינה על-פי המתכונת שלהלן:

<u>שם המדינה | התוויה מאושרת | שם מסחרי | תאריך האישור | הגבלת שיווק</u>

3) פרט המדינות המוכרות בהן הוגש התכשיר ולא נרשם והסיבות לדחייה על-פי המתכונת שלהלן:

<u>שם המדינה | התוויה שהוגשה | שם מסחרי | תאריך הגשה |</u>

א. [ ]הוגש אך טרם נרשם במדינות_____

ב. [ ] נדחה במדינות_____

מצ"ב מכתבי הדחייה מהרשויות, הכוללים את הנימוקים

[ ] מכתבי הדחייה והתייחסות היצרן לדחיית התכשיר צורפו לתיק א' . במכתבי הסיכום נכללית סיבות הדחייה והתייחסות היצרן לדחיה

<u>לתכשיר המוגש עם נתונים נוספים לתיק א' (בקשה לפי נספח 4 א' 4 ב'):</u>

4) כל הנתונים שצורפו לבקשה לרישום (תיק ב'/ג'/ד') זהים לנתונים ששמשו בסיס לאישור התכשיר במדינה מוכרת (לפרט המדינה) לרבות השלמות שנעשו בזמן הרישום.
כן /לא
אם לא: הסבר ונמק

5) הנתונים הקליניים והפרמקוקינטיים שנמסרו מתייחסים לתכשיר בפורמולציה אותה מבקשים לרשום: כן/לא

אם לא הסבר:_____

_____

במידה ויש מידע בטיחות חדש או דווחו תופעות לוואי חמורות, או בשכיחות חריגה (כמוגדר בנוהל 6):

לבקשה חדשה לרישום: יש לצרף תקציר המידע הנ"ל לתיק ג' כפרק נפרד.

לכל התכשירים:

6) האם רשום בישראל תכשיר רפואי המכיל חומר/ים פעיל/ים (active moiety) בחוזק, ובצורת מינון שווים? כן/לא

אם כן ציין שמותיהם ושמות היצרנים:

_____

_____

7) היצרן/בעל הרישום מבצע מעקב אחר בטיחות התכשיר תופעות הלוואי ויעילותו.

כן /לא
אם לא: הסבר ונמק.

[ ] מצ"ב נספח 19 חתום.

8) האם יש אביזרים שאינם מצויינים ב-CPP יש לצרף אישור ממחלקת אמ"ר של משרד הבריאות ?

[ ] אין [ ] יש, מצ"ב אישור מחלקת אמ"ר

הצהרה:

בדקתי את כל נתוני הבקשה המוגשת לרישום התכשיר, ולמיטב הבנתי ואחריותי המקצועית הנתונים שהוגשו לרישום למשרד הבריאות הם כפי שנמסרו על-ידי היצרן ומתאימים לדרישות משרד הבריאות.

חתימת הרוקח הממונה: _____

שם הרוקח הממונה_____

מספר הרישיון:_____

תאריך: _____

נספח 7- בדיקת נתוני התמוססות- עפ ה EMA

מופיע גם בקישור:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

APPENDIX I

Dissolution testing and Similarity of Dissolution Profiles

1. General aspects of dissolution testing as related to bioavailability

During the development of a medicinal product a dissolution test is used as a tool to identify formulation factors that are influencing and may have a crucial effect on the bioavailability of the drug. As soon as the composition and the manufacturing process are defined a dissolution test is used in the quality control of scale-up and of production batches to ensure both batch-to-batch consistency and that the dissolution profiles remain similar to those of pivotal clinical trial batches. Furthermore, in certain instances a dissolution test can be used to waive a bioequivalence study. Therefore, dissolution studies can serve several purposes:

i – Testing on product quality

- To get information on the test batches used in bioavailability/bioequivalence studies and pivotal clinical studies to support specifications for quality control
- To be used as a tool in quality control to demonstrate consistency in manufacture
- To get information on the reference product used in bioavailability/bioequivalence studies and pivotal clinical studies.

ii - Bioequivalence surrogate inference

- To demonstrate in certain cases similarity between different formulations of an active substance and the reference medicinal product (biowaivers e.g., variations, formulation changes during development and generic medicinal products; see section 4.2 and App. III)
- To investigate batch to batch consistency of the products (test and reference) to be used as basis for the selection of appropriate batches for the *in vivo* study.

Test methods should be developed product related based on general and/or specific harmacopoeial requirements. In case those requirements are shown to be unsatisfactory and/or do not reflect the *in vivo* dissolution (i.e. biorelevance) alternative methods can be considered when justified that these are discriminatory and able to differentiate between batches with acceptable and non-acceptable performance of the product *in vivo*. Current state-of-the-art information including the interplay of characteristics derived from the BCS classification and the dosage form must always be considered.

Sampling time points should be sufficient to obtain meaningful dissolution profiles, and at least every 15 minutes. More frequent sampling during the period of greatest change in the dissolution profile is recommended. For rapidly dissolving products, where complete dissolution is within 30 minutes, generation of an adequate profile by sampling at 5- or 10-minute intervals may be necessary.

If an active substance is considered highly soluble, it is reasonable to expect that it will not cause any bioavailability problems if, in addition, the dosage system is rapidly dissolved in the physiological pH-range and the excipients are known not to affect bioavailability. In contrast, if an active substance is considered to have a limited or low solubility, the rate limiting step for absorption may be dosage form dissolution. This is also the case when excipients are controlling the release and subsequent dissolution of the active substance. In those cases a variety of test conditions is recommended and adequate sampling should be performed.

2. Similarity of dissolution profiles

Dissolution profile similarity testing and any conclusions drawn from the results (e.g. justification for a biowaiver) can be considered valid only if the dissolution profile has been satisfactorily characterised using a sufficient number of time points.

For immediate release formulations, further to the guidance given in section 1 above, comparison at 15 min is essential to know if complete dissolution is reached before gastric emptying.

Where more than 85% of the drug is dissolved within 15 minutes, dissolution profiles may be accepted as similar without further mathematical evaluation.

In case more than 85% is not dissolved at 15 minutes but within 30 minutes, at least three time points are required: the first time point before 15 minutes, the second one at 15 minutes and the third time point when the release is close to 85%.

For modified release products, the advice given in the relevant guidance should be followed.
Dissolution similarity may be determined using the f_2 statistic as follows:

$$f_2 = 50 \bullet \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} \left[\overline{R}(t) - \overline{T}(t)\right]^2}{n}}} \right]$$

In this equation f_2 is the similarity factor, n is the number of time points, R(t) is the mean percent reference drug dissolved at time t after initiation of the study; T(t) is the mean percent test drug dissolved at time t after initiation of the study. For both the reference and test formulations, percent dissolution should be determined.

The evaluation of the similarity factor is based on the following conditions:

- A minimum of three time points (zero excluded)
- The time points should be the same for the two formulations
- Twelve individual values for every time point for each formulation
- Not more than one mean value of > 85% dissolved for any of the formulations.
- The relative standard deviation or coefficient of variation of any product should be less than 20% for the first point and less than 10% from second to last time point.

An f_2 value between 50 and 100 suggests that the two dissolution profiles are similar.

When the f_2 statistic is not suitable, then the similarity may be compared using model-dependent or model-independent methods e.g. by statistical multivariate comparison of the parameters of the Weibull function or the percentage dissolved at different time points.

Alternative methods to the f_2 statistic to demonstrate dissolution similarity are considered acceptable, if statistically valid and satisfactorily justified.

The similarity acceptance limits should be pre-defined and justified and not be greater than a 10% difference. In addition, the dissolution variability of the test and reference product data should also be similar, however, a lower variability of the test product may be acceptable.

Evidence that the statistical software has been validated should also be provided.

A clear description and explanation of the steps taken in the application of the procedure should be provided, with appropriate summary tables.

נספח 8 עלון לצרכן

פורמט עלון לצרכן

הנחיות כלליות:

- העלונים ינוסחו בשפה רהוטה, בצורה ידידותית לצרכן ,מדויקת ובשפה מובנת לקהל הרחב.

- בעלוני תכשירים המשמשים בעיקר לילדים, העלון ינוסח בלשון המופנית למטפל.

- הטקסט יופיע לפחות בגודל 7, פונט אריאל (בעברית). כאשר הטקסט מופיע בשפות נוספות, יבחר פונט דומה ככל שניתן.
  הכותרות יהיו גדולות יותר וממוספרות.

  כל זאת כדי להקל על הצרכנים לאתר בקלות מידע הדרוש להם.

- יש להקפיד על פסקאות קצרות ומשפטים קצרים. יש להשתמש בשפה פשוטה המובנת לקהל הרחב. כאשר יש צורך לפרט, המידע יופיע ב"נקודות" ("bullets"):
  לדוגמא: •.....

  •.....

  •.....

- יש להימנע מחזרות על מידע. ניתן לעשות זאת ע"י הפנית הקורא לחלק אחר בעלון בו מפורט המידע הרלוונטי.

- "מילון המונחים" המופיע באתר ה Infomed ישמש כקו מנחה לתרגום לעברית של מונחים רפואיים, בשפה המובנת על ידי הקהל הרחב:

  http://www.infomed.co.il/medGlossary.asp

- השימוש בציורים ובסמלים (פיקטוגרמות) מומלץ. ניתן ומומלץ לציין סימן גרפי המורה על שלילה כגון: X לדוגמא לפני הכותרת של "התוויות נגד", סימן גרפי המורה על הדגשה כגון: ! בראש כל תת כותרת של "אזהרות".

- שימוש בצבע (במידה) מומלץ.

- ניתן לציין (באופן שאינו פרסומי) את חשיבות הטיפול במצב הרפואי: למשל- חשיבות הטיפול ביתר לחץ דם.

מבנה העלון לצרכן

(באדום: טקסט אשר יופיע בעלון. כאשר הטקסט האדום מודגש (bold) תופיע הדגשה גם בעלון)

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו- 1986

לפי העניין יופיע: "התרופה משווקת ללא מרשם רופא" או " התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד".

שם התרופה צורתה וחוזקה

חומר/ים פעיל/ים (בעברית ובאנגלית) וכמותו/תם או ריכוזו/זם ביחידת מינון.

- חומרים בלתי פעילים ואלרגניים בתכשיר – תופיע הפניה למיקומם בעלון.

" **קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה**. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח" .

בתרופות מרשם: " תרופה זו נרשמה (לפי העניין יופיע:) "לטיפול במחלתך"/ "עבורך". אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי (לפי העניין יופיע:) "מחלתם"/ "מצבם הרפואי" דומה".

(לפי העניין יופיע:) "התרופה מיועדת / אינה מיועדת למבוגרים / לילדים/לילדות/ למתבגרים/ למתבגרות מעל/ מתחת לגיל X.

בתרופות ללא מרשם: (לפי העניין יופיע:) "התרופה מיועדת / אינה מיועדת למבוגרים / לילדים/לילדות/ למתבגרים/ למתבגרות מעל/ מתחת לגיל X , מתחת לגיל זה יש לפנות לרופא) . עליך להשתמש/ ליטול אותה בצורה נכונה. היוועץ ברוקח אם הינך זקוק למידע נוסף. עליך לפנות אל הרופא באם סימני המחלה (סימפטומים) מחמירים או אינם משתפרים לאחר X ימים."

במידה ויש מידע ייחודי לתכשיר, תופיע כאן הקדמה , ספציפית לכל תכשיר. נקודת ההנחה היא שחלק גדול מהציבור לא יקרא את העלון עד סופו ולפיכך בחלק זה צריך להופיע מידע חיוני ביותר **הייחודי** לתכשיר. לשם דוגמא: כאשר מדובר על תכשירי isotretinoin יופיעו כאן האזהרות הייחודיות בנוגע להריון.
יש להקפיד במיוחד על כך שהחלק הזה יהיה קצר (כ 5-6 נקודות), ואורך המשפטים- קצר.

1. "**למה מיועדת התרופה?**" [התוויה מאושרת בשפה מובנת- אין צורך לפרט כמו בתעודת הרישום. אם מתאים יש לציין: " תרופה זו משמשת לצרכים אבחנתיים (דיאגנוסטיים) בלבד"]

חשוב להקפיד כי המידע אשר יופיע כאן יהיה חיובי עד כמה שניתן, אך לא פרסומי, וזאת כדי לאזן את החלק העוסק בתופעות לוואי (בהמשך) אשר מעורר את עיקר החרדות בציבור.

ניתן להפנות כאן לסעיפים שיופיעו בהמשך העלון.

קבוצה תרפויטית יש להזכיר את הקבוצה התרפויטית-עליה נמנה התכשיר בשפה המובנת לקהל הרחב.

2. הכותרת: "**לפני שימוש בתרופה**"

ניתן להוסיף תת כותרות על תת הכותרות המפורטות אם הדבר מקל על הקריאה. על המידע המופיע בחלק זה לקחת בחשבון קבוצות שונות של משתמשים, למשל: קשישים (יש לציין את טווח הגילאים אם ידוע), ילדים, משתמשים בעלי תפקוד כלייתי או כבדי לקוי וכו'.

תת הכותרות:

" אין להשתמש בתרופה אם:"

(התוויות הנגד יפורטו במסגרת)

- לפי העניין יופיע: "אתה רגיש (אלרגי) לחומר"/ "חומרים" "הפעיל"/ " הפעילים" או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה" (אם מתאים יש להפנות לרשימת המרכיבים הלא פעילים).....
- .....
- .....

[יש לתת כאן מידע על התוויות נגד מוחלטות, בהתאם לעלון לרופא. המידע יופיע בשפה מובנת לחולה והוא מוגבל להתוויות נגד בלבד, כולל כאלה הנובעות מאינטראקציות עם תכשירים רפואיים אחרים. אזהרות נוספות יפורטו בחלק הבא ("אזהרות מיוחדות"). יש לציין את כל התוויות הנגד ולא את השכיחות או החמורות ביותר.

" אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה "

- **" לפני הטיפול ב X, ספר לרופא אם** ....."

לפי העניין יופיעו:

- " אם אתה....."
- " כאשר....."
- **בדיקות שיש לבצע לפני השימוש בתרופה**

בשפה מובנת לחולה, יופיעו כאן אזהרות מיוחדות (warning and precautions) .

" אם אתה לוקח , או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח":

- (שם חומר פעיל- למשל: "ריפמפיצין") (מטרת השימוש- למשל: "לטיפול בשחפת") (יש לתאר את השפעות התרופות הנוספות על התרופה הנידונה ולהפך. יש להתייחס להגברת/ החלשת פעילות התרופה ולהארכת/ קיצור משך פעולתה.)
- .....
- .....

(שם התרופה ייכתב אם מדובר במספר מועט של תרופות . במספר תרופות המשתייכות לאותה קבוצה פרמקותרפויטית, מספיק לציין את שם הקבוצה, ואין צורך לפרט).

" שימוש בתרופה ומזון"

יש לפרט כאן אינטראקציות אשר אינן קשורות לתכשירים רפואיים. לדוגמא, אין לצרוך חלב יחד עם טטרציקלינים. בתרופות לבליעה, יש לפרט האם יש ליטול את התרופה עם מזון, במהלך/ לפני הארוחות, או לציין במפורש אם למזון אין כלל השפעה וכו'.

" שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול"

יש לפרט כאן אינטראקציה עם אלכוהול, אם קיימת. לדוגמא: במהלך טיפול בבנזודיאזפינים, אין לצרוך כלל אלכוהול.

" הריון והנקה ..... " אם מתאים, יופיע בהמשך: " אם הנך בהריון או מניקה יש להיוועץ ברופא" "או ברוקח"

"לפני השימוש בתרופות." (על פי העניין תופיע הפניה להתייעצות עם הרופא או עם מרכז טרטולוגי. מידע על טרטוגניות בשפה מובנת לקהל הרחב, יופיע כאן כאשר התרופה אסורה לשימוש במהלך הריון

לפי העניין יופיע: " **נהיגה ושימוש במכונות**" (תופיע אזהרה לפי הצורך): " אין לנהוג או להפעיל מכונות מסוכנות בזמן השימוש בתרופה בגלל ש..." . (אם מתאים יופיע:) " באשר לילדים יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה".

"**עישון**" (אזהרה תופיע אם יש צורך)

- **"מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה"** אם מתאים יופיעו כאן אזהרות בנוגע לחומרים בלתי פעילים אשר המידע לגביהם חשוב לשימוש יעיל ובטוח :-במקרים של רגישויות לחומרים מיוחדים כגון לקטוז וגלוטן- תופיע כאן אזהרה.

(אזהרות נוספות לפי העניין).

3 . הכותרת: " כיצד תשתמש בתרופה?"

ניתן להוסיף תת כותרות על תת הכותרות המפורטות אם הדבר מקל על הקריאה.

בתרופת מרשם-"תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא."

בכל התרופות- עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח."

- בתרופות מרשם-"המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא:....."

בתרופות ללא מרשם- " המינון המקובל בדרך כלל הוא:....."

(כולל תדירות המתן)

במידה ויש מספר התוויות יש לציין אותן ואת המינון המתאים לכל התוויה בנוסח המובן ביותר לצרכן.

"**אין לעבור על המנה המומלצת**"

- צורת הנטילה- על פי העניין, הוראות כגון:

" אין לבלוע", "לשימוש חיצוני בלבד", "לנער לפני השימוש".

" לבלוע את התרופה עם מים"- על פי כל מקרה לגופו (לדוגמא: תכשירי Alendronate) תצוין,

בהתאם לנדרש, כמות השתייה הנדרשת. ההערה הספציפית לגבי התכשיר תהיה מבוססת על נתוני התכשיר הרלוונטיים.

" למהול היטב במים", "המס תרופה זו בטרם נטילתה", "התרופה חייבת להיות מומסת בפה",

"לנער לפני השימוש"- בהתאם לתכשיר, יופיעו הוראות מפורטות.

יצוינו ההוראות הרלוונטיות המפורטות בנספח 8 א' : "אופן השימוש בתכשיר- הוראות כלליות" בצורות מינון שכיחות.

הוראות פתיחה – אם קיימות הוראות מיוחדות, יופיעו כאן.

לגבי כתישה/חצייה/לעיסה: אין לאסור אלא אם כן קיימת סיבה לכך ואז יש לציינה -למשל: ציפוי אנטרי. יש לציין על-פי העניין:

1. בטבליות: מותר לכתוש/לחצות/ללעוס. בקפסולות: מותר לפתוח ולפזר את תוכן הקפסולה.
2. בטבליות: אסור לכתוש/לחצות/ללעוס, בציון הסיבה. בקפסולות: אסור לפתוח ולפזר את תוכן הקפסולה, בציון הסיבה.
3. בטבליות: אין מידע לגבי כתישה/חציה/לעיסה. בקפסולות: אין מידע לגבי פתיחה ופיזור הקפסולה.

- משך הטיפול- לפי העניין, יש לציין במפורש אם זמן הטיפול בתרופה מוגבל. הכוונה במיוחד לתרופות ללא מרשם ולא לתרופות כרוניות. כך למשל יכול להופיע כאן, לפי העניין, מידע בנושאים הבאים:

  - כמה זמן בדרך כלל נמשך הטיפול בתרופה.
  - משך הזמן המקסימאלי של הטיפול- רלוונטי במיוחד לתכשירי OTC.
  - פרקי הזמן ללא טיפול.
  - מקרים בהם יש להגביל את זמן הטיפול.

"בדיקות ומעקב" לפי העניין יצוין כאן: "לפני תחילת השימוש בתרופה הרופא יפנה אותך לבדיקת ..... . בתקופת הטיפול יתכן ותופנה גם לבדיקת..... ".

"**אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר** עליך...." ניתן לפרט בשפה מובנת לצרכן את הסימנים אותם ירגיש החולה במקרה של מינון יתר ומה על הצרכן לעשות במקרים אלה. בהמשך יופיע, לפי העניין: "אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך."

(אם מתאים:) "**אם שכחת ליטול את התרופה**..." לפרט מה על הצרכן לעשות. למשל:

"אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הדרוש, אין ליטול מנה כפולה. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל והיוועץ ברופא"

בתרופות מרשם יופיע: " יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא".

בהתאם לעניין יופיע: " גם אם חל שיפור במצב בריאותך,אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא ". יש לציין מה הסיבה לאיסור הפסקה של השימוש בתרופה לפני הזמן:

"**אם אתה מפסיק את נטילת התרופה....**"

יש לציין, לפי העניין, השלכות של טיפול לא רציף או סיום הטיפול לפני הזמן, בניגוד להוראות הרופא. יש לציין תופעות של גמילה מהתרופה, במידה וקיימות כאלה. יש להדגיש כי טרם ההפסקה יש לדון עם הרופא או הרוקח (אם מתאים) בהשלכות. המידע יופיע בשפה מובנת לקהל הרחב.

- "כיצד תוכל לסייע להצלחת הטיפול?" על פי העניין יופיעו הוראות המפורטות בנספח 8 ב'.
- אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם.

אם רלוונטי יש לסיים את הפיסקה במשפט:

"אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח"

4. הכותרת: "תופעות לוואי"

" כמו בכל תרופה, השימוש ב X עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן"

ככלל- בתיאור תופעות הלוואי יצוינו סימנים שהחולה יכול להבחין בהם בעצמו. יש להקפיד על נוסח פשוט ולהימנע ממונחים רפואיים או מדעיים.

(אם מתאים יופיע) "**יש להפסיק את השימוש ו**" /"**יש לפנות מיד לרופא אם**"/"....." - יש לפרט כאן את תופעות הלוואי המחייבות פעולה, אם ישנן כאלה. ניתן להשתמש ב " יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי אם....." כאשר מדובר על מצבים אשר אינם מחייבים פעולה מיידית.

"תופעות לוואי נוספות," יפורטו תופעות לוואי נוספות, לפי סדר שכיחות יורד, כאשר הקטגוריות שהוחלט עליהן הן (בתאימות לעלונים עליהם מתבססת ההצעה):

תופעות לוואי שכיחות מאוד – (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה

תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000

תופעות לוואי נדירות (rare) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000

תופעות לוואי נדירות מאוד (ver rare) תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

תופעות מיוחדות בילדים , אם ישנן כאלה, יפורטו בסעיף זה.

5. הכותרת: "**איך לאחסן את התרופה?**"

- "מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא."
- "אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה/ בקבוק/ קרטון/ תווית. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש".
- תנאי איחסון: יש לפרט טמפרטורת איחסון בהתאם לנתוני יציבות התכשיר (לפי דף פרטי תכשיר). כך, למשל, יופיע לפי העניין:

" אין לאחסן בטמפרטורה העולה על (25°C)(30°C)" או

" אחסן בטמפרטורה הנמוכה מ (25°C)(30°C)".

" אחסן בקירור (2°C-8° C) : טווח טמפרטורות זה שורר על פי רוב במקרר ביתי)".

" אחסן במקפיא (יש לציין טווח טמפרטורה)".

" אין (לאחסן במקרר) (או) (להקפיא)".

" אחסן באריזה המקורית".

- לפי העניין יצוינו חיי המדף לאחר הרחפה, מיהול או אחרי הפתיחה הראשונית של המיכל.

- לפי העניין יצוינו אזהרות כנגד סימנים נראים לעין המעידים על קלקול התרופה:

" אין להשתמש בתרופה אם אתה מבחין ב (תאור סימנים נראים לעין לקלקול התרופה)".

- במידה וקיימות הוראות מיוחדות לגבי הדרך בא יש להפטר מהתרופה לאחר השימוש (למשל במדבקות של חומרים אופיאטיים) או מעודף תרופה וכדומה- ההוראות יפורטו כאן.

6. הכותרת: "**מידע נוסף**"

- " נוסף על החומר(ים) הפעיל(ים) התרופה מכילה גם" – יש לציין באנגלית את שמות המרכיבים הלא פעילים על פי כמותם בסדר יורד. חומרים כגון סוכר, נתרן ואספרטם- תצוין כמותם ביחידת מינון.

- "כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה"- יובא תיאור פיזי של התרופה: צורה, צבע, מרקם, הדפס על גבי הטבליה וכו'. כל גודלי האריזות לצורת המינון הנידונה יופיעו כאן , ניתן לציין צורות מתן נוספות וחוזקים נוספים.

- בעל הרישום וכתובתו המלאה בהתאם לרישום.
מספר פקס וכתובת דוא"ל. אופציונלי. אין לציין אתר אינטרנט.

- שם היצרן וכתובתו המלאה בהתאם לרישום.

- שם היבואן וכתובתו אופציונלי.

- עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: חודש/שנה.

- "מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות....."

- " לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר/ נקבה. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים."
בתרופות המיועדות לבני אחד המינים בלבד לא תופיע הערה זו.

נספח 8 א' אופן השימוש בתכשיר- הוראות כלליות

רצוי להוסיף איורים אשר יעזרו לצרכן בהבנת אופן השימוש.

<u>תרופות הנלקחות דרך הפה (לבליעה):</u>

1. בתרופות נוזליות, עליך להשתמש בכפית מדידה, מזרק או טפטפת המיועדים למדידת הכמות הנכונה של התרופה. באם לא צורפה כפית או אמצעי מדידה אחר לאריזה, היוועץ ברוקח. אין להשתמש בכפית ביתית לצורך מדידת כמות התרופה. הכפיות הביתיות שונות בגודלן ויתכן שלא תקבל את כמות התרופה הנכונה.

2. פקקים העמידים לפתיחה על ידי ילדים הורידו משמעותית את מספר מקרי ההרעלה הנגרמים על ידי תרופות בכל שנה. אולם, אם אתה מתקשה בפתיחת האריזה, באפשרותך לפנות לרוקח בבקשה להסיר את מנגנון הבטיחות של הפקק ולהפכו לפקק רגיל, קל לפתיחה.

<u>מדבקות עוריות:</u>

1. יש להצמיד את המדבקה לאזור בעור אשר הוא נקי, יבש, ללא שער או עם צמיחה מועטה של שער בלבד. יש לבחור באזור ללא צלקות, חתכים או גירויים. לפני הצמדת מדבקה חדשה, יש להסיר את המדבקה הקודמת.

2. אם מדבקה השתחררה או נפלה, יש להדביק מדבקה אחרת במקומה.

3. יש להדביק מדבקה חדשה באזור אחר מהאזור עליו הודבקה המדבקה הקודמת. זאת בכדי להימנע מגירוי עורי או בעיות אחרות.

4. אין לנסות לגזור את המדבקה בכדי לשנות את המינון. היוועץ ברופא אם אתה חושב שהתרופה אינה משפיעה כצפוי.

<u>טיפות עיניים:</u>

1. בכדי להימנע מזיהום, אין לתת לקצה הבקבוק לגעת במשטח כלשהו (כולל העין עצמה). יש לשמור על הבקבוק סגור היטב.

2. יתכן ובקבוק הטיפות אינו מלא; הדבר נועד לאפשר שליטה טובה יותר על קצב הטפטוף.

3. כיצד להשתמש בטיפות: ראשית, רחץ את ידיך. הטה את הראש לאחור. בעזרת האצבע המורה, משוך כלפי מטה את העפעף התחתון, ליצירת מעיין "כיס". יש לטפטף את התרופה אל תוך ה"כיס" שנוצר. עצום עינייך בעדינות. אין למצמץ. השאר בעיניים עצומות למשך 1 עד 2 דקות.

4. אם התרופה היא לטיפול בגלאוקומה או לדלקת עיניים: בנוסף להוראות שניתנו לעיל- מיד לאחר טפטוף הטיפות אל העין, לחץ באמצעות האצבע האמצעית על הפינה הפנימית של העין. יש להמשיך בלחץ 1 עד 2 דקות לאחר הטפטוף אל העין. פעולה זו עוזרת להימנע מספיגת התרופה אל תוך הגוף ובכך עוזרת למנוע תופעות לוואי.

5. לאחר השימוש בתרופה, שטוף היטב את ידיך בכדי לנקותן משאריות של תרופה.

6. בכדי להימנע מהפצת זיהום, אין להשתמש באותו מיכל של תרופה ליותר מאדם אחד.

משחות עיניים:

1. כדי להימנע מזיהום המשחה, אין לאפשר לקצה השפופרת לבוא במגע עם משטח כלשהו (כולל העין עצמה). לאחר השימוש, יש לנגב את קצה שפופרת המשחה בעזרת ממחטת נייר נקיה ולאחר מכן לסגור היטב את השפופרת.

2. כיצד להשתמש במשחה: ראשית, רחץ היטב את ידיך. משוך את העפעף התחתון, ליצירת "כיס". כמות של כ X מ"מ של משחה הינה בדרך כלל מספיקה, אלא אם קיבלת הוראה אחרת מהרופא או הרוקח. עצום את עיניך בעדינות למשך כ 1 עד 2 דקות.

3. לאחר השימוש במשחת העיניים, רחץ את ידיך בכדי לנקותן משאריות של תרופה.

4. בכדי להימנע מהפצת זיהום, אין להשתמש באותו מיכל של תרופה ליותר מאדם אחד.

טיפות אף:

1. כיצד להשתמש בטיפות: קנח את האף בעדינות. הטה את ראשך לאחור תוך כדי עמידה או ישיבה, או שכב והטה ראשך הצידה. טפטף את הטיפות לכל אחד מהנחיריים, תוך כדי הטיית הראש אחורה למשך מספר דקות, זאת בכדי לאפשר לתרופה להתפזר בחלל האף.

2. שטוף את הטפטפת בעזרת מים חמים ויבש בעזרת ממחטת נייר נקיה. יש לסגור את הבקבוק היטב לאחר השימוש. בכדי להימנע מהפצת הזיהום, אין להשתמש באותו מיכל של תרופה ליותר מאדם אחד.

תרסיס (ספריי) לאף:

1. כיצד להשתמש בתרסיס: קנח את האף בעדינות. בראש זקוף, רסס את התרופה אל תוך כל אחד מהנחיריים. שאף מספר שאיפות קצרות תוך כדי ריסוס התרופה.

2. שטוף את קצה הבקבוק בעזרת מים חמים. שים לב שלא יכנסו מים אל תוך הבקבוק. נגב בעזרת ממחטת נייר נקיה. יש לסגור את הבקבוק לאחר מכן. בכדי להימנע מהפצת הזיהום, אין להשתמש באותו מיכל של תרופה ליותר מאדם אחד.

טיפות אוזניים:

1. בכדי להימנע מזיהום הטיפות, אין לאפשר מגע של קצה הבקבוק במשטח כלשהו (כולל האוזן).

2. יתכן והבקבוק אינו מלא; הדבר נועד בכדי לאפשר שליטה טובה יותר על קצב הטפטוף.

3. כיצד להשתמש בטיפות: שכב על הגב או הטה את הראש כך שהאוזן הזקוקה לטיפול מופנית כלפי מעלה. ישר את תעלת האוזן: למבוגרים: בעדינות משוך את תנוך האוזן למעלה ולאחור; לילדים: משוך בעדינות למטה ולאחור. טפטף את התרופה אל תוך תעלת האוזן. שמור על המצב בו האוזן מופנית כלפי מעלה למשך כ 5 דקות, כך שהתרופה תוכל להיכנס עד לתחתית תעלת האוזן (לילדים וחולים נוספים אשר אינם מסוגלים לא לזוז במשך 5 דקות, נסה לשמור על המצב בו האוזן המטופלת פונה כלפי מעלה למשך זמן של לפחות 1 או 2 דקות).

4. אין לשטוף את הטפטפת לאחר השימוש. יש לנגב את קצה הטפטפת בעזרת ממחטת נייר נקיה, ולשמור על הבקבוק סגור היטב.

נרות (פתילות) המיועדות לפי הטבעת (רקטום):

1. כיצד להחדיר את הנר: ראשית, שטוף היטב את ידיך. הסר את העטיפה של הנר והרטב במעט במים. שכב על הצד. דחוף את הנר עמוק ככל שתוכל אל תוך הרקטום, בעזרת האצבע. אם הנר רך מכדי לאפשר את החדרתו, קרר אותו במקרר למשך 30 דקות או הזרם עליו מים קרים לפני הוצאתו מהעטיפה.

2. שטוף את ידיך לאחר החדרת הנר.

משחות או קרמים המיועדים לפי הטבעת (רקטום):

1. נקה ויבש היטב את אזור הרקטום (פי הטבעת). השתמש בכמות קטנה של הקרם או המשחה, מרח אותה בעדינות באזור.

2. אם הרופא ביקש ממך להכניס את התרופה אל תוך פי הטבעת (הרקטום): ראשית, חבר את המוליך הפלסטי אל השפופרת הפתוחה. החדר את קצה המוליך אל תוך הרקטום ולחץ בעדינות על השפופרת בכדי להכניס את הקרם או המשחה פנימה. הסר את המוליך מהשפופרת ורחץ אותו באמצעות מים חמים וסבון. בתום השימוש- סגור את השפופרת בפקק.

3. שטוף את ידיך לאחר השימוש בתרופה.

תרופות המיועדות לשימוש וגינלי (בנרתיק):

1. כיצד להחדיר את התרופה: ראשית, רחצי את ידייך. השתמשי במוליך המיוחד. יש לעקוב אחרי הוראות השימוש המפורטות. אם הינך בהריון, יש לבדוק עם הרופא האם להשתמש במוליך לצורך החדרת התרופה.

2. עלייך לשכב על הגב, ברגליים כפופות וכאשר הברכיים שלך פונות כלפי מעלה. באמצעות המוליך, החדירי את התרופה לנרתיק עמוק ככל שתוכלי מבלי להשתמש בכוח או ליצור חוסר נוחות. שחררי את התרופה על ידי דחיפת הבוכנה. המתיני מספר דקות לפני שתקומי מהשכיבה.

3. רחצי את המוליך ואת ידייך בעזרת סבון ומים חמים.

נספח 8 ב' "כיצד תוכל לסייע להצלחת הטיפול?"

<u>תכשירים נגד תולעים:</u>

בנוסף לטיפול התרופתי, יש להקפיד על כביסת לבנים, פיג'מות ומצעים כדי למנוע הדבקה חוזרת.

ביצי התולעים עלולות להיאחז מתחת לציפורניים. לכן יש להקפיד על גזיזת ציפורניים וניקיונן וכן רחצה יסודית של ידיים לאחר כל ביקור בשירותים.

<u>תכשירי עור נגד פטריות:</u>

לחות מעודדת את צמיחת הפטריות. לכן יש לשמור על יובש במקום הנגוע.

יש לרחוץ האזור הנגוע לפני כל מריחה של התרופה. בין טיפול לטיפול במשחה- ניתן להשתמש באבקה נגד פטריות כדי לייבש את המקום.

אם הטיפול ברגליים- יש להקפיד על רחיצה יסודית וייבוש במיוחד בין הבהונות. רצוי להשתמש בגרביים מכותנה ; יש להימנע מללבוש גרביים מצמר או מחומרים סינטטיים. רצוי להחליפם מספר פעמים ביום (לפי כמות הזיעה).

בעונות המתאימות מומלץ לנעול סנדלים ללא גרביים.

<u>תכשירים לדלקות/ פטריות בנרתיק:</u>

תיתכן הדבקה של בן הזוג ולכן יש להקפיד על הימנעות ממגע מיני או על שימוש בקונדום בעת מגע מיני במשך כל תקופת הטיפול. כמו כן רצוי להתייעץ עם הרופא בדבר הצורך בטיפול תרופתי גם בבן הזוג.

אם הינך משתמשת בתרופה לשטיפת הנרתיק בין טיפול לטיפול, הקפידי <u>לא</u> להחדיר את נוזל השטיפה בעוצמה ובכמות רבה מדי כדי לא להחדיר הנוזל לרחם- דבר העלול להעביר את הזיהום לשם.

אם הנך בהריון- התייעצי עם הרופא לפני השימוש.

בעת השימוש בתרופה לנרתיק- תיתכן הכתמה של הלבנים.

<u>תכשירים נגד כינים:</u>

1. בנוסף לטיפול התרופתי ,שימוש יום יומי במסרק כינים צפוף על שער נקי ומסורק, תוך הקפדה על סירוק קווצות קטנות של שיער בכל פעם מבסיסי השערות ועד הקצוות, ימנע התבססות אוכלוסיית כינים בראש ויכול ללא טיפול חוזר לפתור את הבעיה.

2. טיפול בחפצים אישיים: ברוב המקרים הדבקה בכינים מתרחשת כאשר כינה עוברת מראש לראש. הסיכוי להדבקה מכינים אשר נפלו על חפצים אישיים או כלי מיטה נמוך ביותר, מאחר ושרידות הכינים מחוץ לראש האדם כינים נמוכה - כינים עד יום אחד וביצי כינים עד שבוע.

ליתר ביטחון במצב של נגיעות בכינים רצוי לכבס וליבש בחום ציפיות סדינים מגבות וצעצועי פרווה אשר באים במגע ישיר עם הראש, ולרחוץ במים חמים מברשות שער, מסרקים, אביזרי שער כובעים וכד'.

3. יש לסרק את ראש הילד עשרה ימים לאחר הטיפול. במידה ונמצאו כינים חיות יש לחזור על הטיפול. במקרה שנשארו כינים חיות בתום הטיפול (שני מחזורי טיפול), יש לטפל בתרופה המכילה חומר פעיל אחר (ניתן להתייעץ עם הרוקח).

נספח 9 טופס הצהרה בדבר כפילות ברישום

טופס הצהרה בדבר כפילות ברישום

הריני להצהיר בזאת:

1. כי התכשיר _____ המוגש על-ידי לרישום,
(שם התכשיר)

לא הוגש על ידי בעבר לרישום או לרישוי או לאישור במדור אחר במשרד הבריאות, לא בשמו ולא בהרכבו.

2. ☐ א. כמו-כן בדקתי במאגר התרופות ובמאגר התמרוקים של משרד הבריאות, ולא מצאתי שם דומה או הרכב דומה של מוצר או של תכשיר המוגש לרישוי.

☐ ב. קיים במאגר תכשיר או מוצר בשם דומה או הרכב דומה להלן:

_____

_____

_____

נא למלא את הסעיף הרלבנטי -סעיף א' או ב'.

3. הערות _____

_____

תאריך_____ חתימת הרוקח הממונה_____

נספח 10 טופס בקשה לחידוש רישום תכשיר בפנקס התכשירים

ניתן להוריד את הטופס מאתר האינטרנט של המשרד, בכתובת
http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

מספר רישום

תוקף רישום

בקשה לחידוש רישום תכשיר בפנקס התכשירים

בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו 1986

אני הח"מ, _____ מס' רשיון לעסוק ברוקחות _____
(שם הרוקח הממונה)

הרוקח הממונה של חברת _____
(שם בעל הרישום)

כתובת: _____

כתובת דוא"ל של בעל הרישום | **טל.** | **סלולרי** | **פקס**

מבקש לחדש את רשום התכשיר שפרטיו להלן:

שם התכשיר באנגלית

שם התכשיר בעברית

צורת מינון

צורת מתן

מרכיבים פעילים
וכמותם/ריכוזם ביחידת מינון

התוויות מאושרות:

שם יצרן: _____

כתובת יצרן:_____

בעל זכויות (בחו"ל):_____ _____ _____

שם אתר ייצור ( ): _____ _____

כתובתו: _____ _____ _____

שם אתר ייצור ( ): _____

כתובתו:_____

סוג אריזה					
כמות באריזה					
משווק כן/לא					
ברקוד					
חיי מדף					

<u>רצ"ב רשימת ביקורת לנתונים המוגשים</u>

<u>הצהרת הרוקח הממונה</u>

אני הח"מ, המשמש רוקח ממונה של בעל הרישום הנ"ל מצהיר כדלקמן:
לא חל שינוי באתר/אתרי הייצור ובשיטת הייצור, שלא אושר בידי משרד הבריאות.
כל המידע שבידינו המתייחס להרכבו, איכותו ותנאי ייצורו של התכשיר זהה למה שנמסר למשרד הבריאות עד תאריך הצהרה זו,
ולא קיים בידינו מידע נוסף בעל משמעות באשר ליעילותו ובטיחותו של התכשיר.
התכשיר הוגש לראשונה לרישום בישראל ביום_____התכשיר נרשם לראשונה בישראל ביום _____.
כל הנתונים שמסרתי לעיל הינם נכונים, שאם לא כן עלול הדבר להביא לביטול הרישום.

שולמה אגרה בסך_____ ש"ח בקבלה מס_____._____

תאריך: _____חתימה וחותמת הרוקח_____חותמת החברה _____ .

נספח 11 טופס בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים

ניתן להוריד את הטופס מאתר האינטרנט של המשרד, בכתובת:
http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx

בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים

אני הח"מ, _____ **בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו 1986**
מס' רשיון לעסוק ברוקחות _____
שם הרוקח הממונה

מס רישום

הרוקח הממונה של ***חברת*** _____
(שם בעל הרישום)

תוקף רישום

כתובת: _____

כתובת דוא"ל של בעל הרישום | **טל.** | **סלולרי** | **פקס**

מבקש אישור לשנות רשום התכשיר שפרטיו להלן:

שם התכשיר באנגלית	
שם התכשיר בעברית	
צורת מינון	
צורת מתן	

מרכיבים פעילים
וכמותם/ריכוזם ביחידת מינון

התוויות מאושרות:

שם יצרן: _____

כתובת יצרן:_____

בעל זכויות
(בחו"ל):_____

שם אתר ייצור ( ):
_____

כתובתו:
_____

שם אתר ייצור ( ):
_____

כתובתו:-
_____

סוג אריזה					
כמות באריזה					
חיי מדף					

השינויים המבוקשים הם:
תוקף הרישום_____ הנימוקים לבקשה:_____
שם בעל הרישום /כתובתו: _____
שם התכשיר בעברית: שם התכשיר באנגלית
שם היצרן:_____
כתובתו:_____
שם אתר ייצור וכתובתו:_____
שם אתר ( )וכתובתו:_____
תוספת/שינוי אריזה: סוג: _____ כמות באריזה :_____
חיי מדף (מצ"ב אישור המכון) _____חדשים נפח מילוי:_____
אחר:_____

תוספת/שינוי התוויה:

שולמה אגרה בסך_____ ש"ח בקבלה מס'_____

תאריך: _____ חתימה וחותמת הרוקח_____ חותמת החברה _____

נספח 12 נוהל לביצוע בדיקות לשאריות ברקמות אכילות

ביצוע הבדיקה.

1. **מקום הבדיקה**. כל בדיקה לשאריות תתבצע במעבדה/מתקן מוכר בעל מוניטין . שיש לו הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת. בישראל הרשות הרלבנטית למתן אישורים אלה הינה הרשות להסמכת מעבדות

2. **נשוא הבדיקה**. הבדיקה תתבצע לגבי כל תכשיר המותווה לבעל-חיים שתוצרתו מיועדת למאכל אדם על פי הפרוט הבא:

תוצרת	בעלי חיים
בשר	בקר, תרנגולות פטם, תרנגולי הודו לפיטום, אווזים, ברווזים, כבשים, עזים, חזירים, פסיונים, דגים
חלב	בקר, כבשים, עיזים
ביצים	תרנגולות/תרנגולות הודו מטילות, אווזים, ברווזים
דבש	דבורים

3. **מרכיבים בלתי פעילים**. תכשיר ששונו בו מרכיבים בלתי פעילים בצורה משמעותית יחויב בביצוע ניסוי נוסף לקביעת זמן המתנה.

4. **מטבוליט**. אם המרכיב הפעיל עובר שינוי מטבולי, ולמטבוליט נקבע MRL, יש לכלול בבדיקת השאריות את כל התוצרים (marker residue) שעבורם נקבע MRL.

רמת שאריות תיבדק בהתאם לתקנים שנקבעו לכל אחד מבעלי החיים שאליהם מותווה התכשיר.

5. **אופן המתן**. התרופה תוגש לבעלי –החיים ע"פ השימוש המומלץ ובמינון המומלץ הגבוה ביותר. בתכשיר תוך עטיני יש לבצע מתן לכל 4 הרבעים (worst case scenario)

בתכשיר שמיועד למתן ממושך, ניתן להסתפק במשך הזמן הדרוש להגיע ל-steady state ברקמת המטרה במקום בכל תקופת הטיפול.

בתכשיר שמיועד לצורות מתן שונות (תוך שרירי, תוך וריד, תת-עורי), אין צורך לבצע ניסוי נפרד למתן תוך-וריד (באותו מינון) בתנאי שניתן לאמץ את זמן ההמתנה על סמך עקומת הדעיכה באתר ההזרקה במתן IM או SC.

בפורמולציות לטיפולי עור אשר מכילות אותו חומר פעיל אך מיועדות לאופן מתן שונה (התזה, מריחה, טבילה), ניתן להסתפק בתוצאות ניסוי של צורת המתן אשר מייצגת את המינון הגבוה ביותר, בתנאי שהשיטה מנומקת היטב. המשמעות של גישה זו היא קביעת אותו זמן המתנה לכל צורות המתן.

6. **הגשת הנתונים**: יש להגיש את הנתונים לשאריות בנפרד לכל צורת מינון ודרך מתן: מתן במזון, מתן בשתייה,
מתן בהזרקה: תוך וריד/תוך שרירית, מתן תוך עטיני,(כל דרך מתן מחייבת ניסוי נפרד).

7. **מספר בדיקות**.

<u>רקמות:</u> יש לבצע בדיקות לשאריות לפחות ב-4 פרקי זמן שונים. פרקי הזמן השונים ייקבעו על-פי נתונים קינטיים בבעלי-חיים.

לחומרים שעבורם מוצע זמן המתנה 0, ניתן להסתפק במועד דיגום אחד (המועד שבו נצפה שיא הריכוז). לא לפני 3 שעות מהפסקת המתן ולא יאוחר מ-12 שעות.

8. **דיגום רקמות**. הרקמות בהן תבוצענה בדיקות השאריות - בהן התוצרת הינה בשר למאכל אדם: שריר, כליה, כבד, שומן. בעופות: שומן/עור, כפי שמפורט בטבלה 1.

טבלה 1: דיגום לצורך ניסוי שאריות

רקמה	בעלי-חיים / תיאור דוגמה		
	עופות	בקר/ צאן	חזיר
שריר	חזה	מותן	מותן
אתר הזרקה- שריר (לתכשירים במתן IM או SC)	כל האתר לא יותר מ-500 גר'	מרכז האתר (כ-500 גר') 10 ס"מ קוטר X 6 ס"מ עומק למתן תת-שרירי 15 ס"מ קוטר X 2.5 ס"מ עומק למתן תת-עורי	מרכז האתר (כ-500 גר') 10 ס"מ קוטר X 6 ס"מ עומק למתן תת-שרירי 15 ס"מ קוטר X 2.5 ס"מ עומק למתן תת-עורי
כבד	הכל	חתך רוחבי של האונות	חתך רוחבי של האונות
כליה	משתי הכליות	משתי הכליות	משתי הכליות
שומן	לא ישים	סביב הכליה (peri-renal)	לא ישים
שומן/ עור	עור + שומן ביחס טבעי	לא ישים	עור + שומן ביחס טבעי
חלב	לא ישים	מלא	לא ישים
ביצים	חלבון+ חלמון	לא ישים	לא ישים

לגבי דגים יש חשיבות רבה לאופן הגידול המקומי ותנאי הסביבה, כמו מים מתוקים או מלוחים וטמפרטורת הגידול (מכאן נגזרים "ימי מעלה"). לכן, מומלץ להתייעץ במומחים מהתחום הספציפי לצורך תכנון הניסוי.

דיגום חלב: מכל הרבעים בכל מועד חליבה.

המלצה כללית לתדירות דיגום: במרווחי זמן קבועים, אחת ל-12 שעות. ניתן לשנות לטווחים שבין 6 שעות (4 פעמים ביום) לבין 24 שעות (פעם ביום) בהתאם לריכוזי שיא ולתדירות החליבה הנהוגה בשגרה.

לתכשירים במתן רב-פעמי, יש להתחיל את הדיגום לאחר ריקון העטין ממועד המתן האחרון.

יש להמשיך את הדיגום עד אשר הריכוז יורד מתחת ל-**MRL**.

במקרים בהם צפוי זמן המתנה 0, יש לדגום גם במהלך הטיפול.

דיגום ביצים: מעשר מטילות לפחות, במהלך כל הטיפול ואחרי הפסקת הטיפול.

9. **מספר בעל-חיים:** מספר מינימלי של בעלי-חיים המשתתפים בניסוי לכל מועד דגימה:

בקר, חזירים, צאן (לשאריות ברקמות) - לפחות 4 פרטים (מס׳ שווה של זכרים ונקבות)

משקל מומלץ : בקר 250-400 ק״ג, צאן 40-60 ק״ג, חזירים 40-80 ק״ג.

חולבות (כולל ניסויים ב״טיפול ביובש״) – לפחות 20 חולבות שנבחרו באקראי מעדר שבו מיוצגים כל שלבי התחלובה
(כך שיהיה מדגם מייצג של עדר מניב)

תרנגולות ותרנגולי הודו לפיטום – לפחות 6 עופות

תרנגולות ותרנגולי הודו מטילות – לפחות 10 ביצים

10. **בחירת בעלי-חיים**. יש לבחור את בעלי-החיים לניסוי בגיל מתאים לבדיקת השאריות בבשר כגון : תרנגולי הודו לפיטום - 10 שבועות, תרנגולות 4 שבועות. (גיל בו קצב המטבוליזם יציב)
בעלי החיים צריכים להיות בריאים וחופשיים מטיפול בחומרים/ תרופות אחרים, למעט חיסונים הכרחיים.
במקרה של טיפול בחומרי תילוע למשל, יש לאפשר תקופת ״פינוי״ (washout period) מספקת.
יש לכלול גורמים שעשויים להשפיע על קצב פינוי התרופה (גזע, בגרות גופנית וכד׳)

א. **אנליזות**. לביצוע האנליזות יש להשתמש בשיטה שעברה תיקוף (וולידציה) על פי הנחיות בינלאומיות מקובלות לאנליזה של שאריות לפי נוהל VICH.

דו״ח הניסוי והתוצאות

הדו״ח על הניסוי והתוצאות יכלול את הנתונים הבאים:

1. **שם החוקר מבצע הבדיקה ומקום הביצוע.** יש לצרף אישור הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת. בישראל
הרשות הרלבנטית למתן אישורים אלה הינה הרשות להסמכת מעבדות

2. **תאריך ביצוע הבדיקה.**

3. **סקירה פרמקודינמית קצרה**.

4. סקירה פרמקוקינטית אודות התרופה - נתונים מלאים כולל מטבוליטים הידועים כטוקסיים.

5. **MRL**.

א. תרופות שלגביהן קיים MRL בארץ (אשר נקבע ע״י ה-EC או רמת סבילות [TOLERANCE] שנקבעה על-ידי ה-FDA) .

- יש לפרט ערכי ה- MRL לכל רקמה.

ב. תרופות שלגביהן לא נקבע עדיין MRL -

יש להגיש הצעה ל-MRL הכוללת הסבר על סמך מה נקבעה.

6. **פרטים על התכשיר:**

שם התכשיר הנבדק .
שם היצרן.
אתר היצור (הזהה לאתר המופיע בבקשה לרישום התכשיר).
הרכב מלא (כולל תעודת אנליזה).
מינון מומלץ.
התוויות נגד.
חומרים בלתי פעילים העלולים להשפיע על פרופיל השאריות.
ריכוז חומר פעיל בתכשיר המוגמר.
משך טיפול.
חומרים פעילים אחרים העלולים להשפיע על בדיקת החומר אם משתמשים בהם בשילוב עם התכשיר.
יש לציין אם התכשיר ניתן כטיפול פרטני לכל בעל חיים או כטיפול קבוצתי.

7. **שיטת מדידת השאריות**:

אם השיטה רדיואקטיבית, כימית או שיטה ספציפית אחרת.

אם יש רקמות שלא נבדקו בניסוי יש להסביר מדוע.

יש לפרט מטבוליטים שלא נבדקו ומדוע.

דרך מתן התכשיר והשפעתה על הספיגה, שאריות במקום ההזרקה כולל השפעת נפיחות ונמק עקב ההזרקה.

האם בעלי החיים טופלו קודם לניסוי עם תכשירים אחרים .

יש לפרט מצב בריאותם של בעלי החיים ומשמעותו לגבי הניסוי.

זן בעל החיים.

משטר המינון.

צורת מינון.

מספר בעלי חיים שנלקחו מהם דגימות, בכל מועד דגימה ובסה״כ.

הרקמות שנדגמו.

מועדי הדגימות מהפסקת הטיפול עד הדיגום.

עמידה בתנאי GLP.

שעור החומר הפעיל הקשור לחלבון ומשמעותו.

הצדקה לבחירה של חלופות שונות כגון שיטת אנליזה של החומר הנבדק, יש לנמק בחירת הסמן הנבדק (marker residue).

יש לפרט שיטת האנליזה כולל ולידציה וכן LOD -

(Limit of Detection), ו-LOQ (Limit of quantification) זמינותם של ציוד , אביזרים וריאגנטים לביצוע האנליזה, רגישות לסטייה אפשרית עקב תנאי סביבה (כגון: טמפרטורה, pH, רעילות למיקרואורגניזם המשמשים בשיטה) יש להדגיש פגמים בשיטה ומשמעותם לגבי התוצאות.

יש לפרט מרווח הביטחון בין ערכי LOD/LOQ ו-MRL .

8.הצגת תוצאות הניסוי: יש לסכם תוצאות הניסוי בטבלה על פי הדוגמה: (יש להוסיף שורות על פי מספר בעלי החיים הנדרשים.)

		זמן דגימה לאחר שחיטה	**0 ימים**	**ימים**	**ימים**	**ימים**
ריכוז בקרקע PPB	רקמה א	בעל חיים 1				
		בעל חיים 2				
		בעל חיים 3				
	רקמה ב	בעל חיים 1				
		בעל חיים 2				
		בעל חיים 3				
	רקמה ג	בעל חיים 1				
		בעל חיים 2				
		בעל חיים 3				
	רקמה ד	בעל חיים 1				
		בעל חיים 2				
		בעל חיים 3				
	רקמה ה	בעל חיים 1				

		בעל חיים 2				
		בעל חיים 3				

9. ניתוח התוצאות והצעה לזמן המתנה :

קביעת זמן ההמתנה תבוצע על פי "הגישה הסטטיסטית" (statistical approach) באמצעות עקומת דעיכה, למעט
מקרים בהם נתוני השאריות אינם מאפשרים זאת.

בכל מקרה, יינתן הסבר מפורט לאופן קביעת זמן ההמתנה.

יש לנתח התוצאות על פי ה-MRL המקובל בארץ.

תכשיר המכיל שילוב מספר חומרים פעילים ייקבע זמן ההמתנה ע"פ השאריות של חומר הפעיל או תוצר פירוק לפי זה
שיהיה בעל זמן המתנה הארוך ביותר.

יש להתייחס לתכשיר הספציפי הניתן במינון המומלץ . הנתונים צריכים לגבות את זמן ההמתנה המוצע. על רמת
השאריות לרדת מתחת ל-MRL .

באופן עקרוני, הנוהל לביצוע בדיקות לשאריות מבוסס על VICH.

רפרנסים נוספים:

1. VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues

2. VICH GL47: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Laboratory animal comparative metabolism studies

3. VICH GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods

4. VICH GL49: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Validation of analytical methods used in residue depletion studies

5. EMEA/CVMP/036/1995

6. EMEA/CVMP/473/1998

נספח 13 טופס בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים (אישור לשיווק כללי)

ניתן להוריד את הטופס מאתר האינטרנט של המשרד, בכתובת:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/forms.aspx



בקשה לשינוי ברישום תכשיר בפנקס התכשירים

בהתאם לתקנות הרוקחים (מכירה של תכשיר בלא מרשם שלא בבית מרקחת או שלא בידי רוקח), התשס"ה – 2004

אני הח"מ, _____ מס' רשיון לעסוק ברוקחות _____
(שם החוקה המוסמכה)

הרוקח הממונה של חברת _____
(שם בעל הרישום)

כתובת: _____

מבקש אישור לשנות רשום התכשיר שפרטיו להלן:

שם התכשיר באנגלית

שם התכשיר בעברית

צורת מינון

צורת מתן

מרכיבים פעילים וכמותם/ריכוזם ביחידת מינון

התוויות מאושרות:

שם יצרן: _____

כתובת יצרן: _____

סוג אריזה					
כמות באריזה					
חיי מדף					

תוספת אריזה לשיווק כלל

סוג האריזה: _____

כמות באריזה: _____

לצורך האישור מצ"ב:

1. הצעת אריזה ב- 3עותקים בגודל ובצבע כפי שישווקו
2. ☐ עלון לצרכן
3. ☐ משלחו עדכונים לעלון לצרכן בתאריך _____ מצ"ב

הצהרת הרוקח הממונה:

הנני מצהיר כי נוסח העלון לצרכן המצ"ב זהה בתוכנו לעלון המאושר מתאריך _____

הריני להצהיר כי המלל המופיע בתבנית סימון האריזה בערבית אנגלית ורוסית לגבי: שם התכשיר, מטרת/מטרות השימוש והכותרת "יש לעיין בעלון לצרכן לפני השימוש" זהה בתוכנו למלל המופיע בשפה העברית.

שולמה אגרה בסך _____ ש"ח בקבלה מס' _____

תאריך: _____ חתימה וחותמת הרוקח _____ חותמת החברה _____

יש להגיש על גבי ניר הנושא לוגו החברה

הצהרה על תופעות לוואי

שם התכשיר _____ **החוזק**_____

מס' רישום: ___/_____/___/___

1. במשך כל תקופת הרישום הועברו למשרד הבריאות כל הדיווחים על תופעות הלוואי .
2. אין בידי החברה כל מידע על תופעות לוואי המצדיק שינוי בעלון.
3. כל תופעות הלוואי שדווחו על החומר הפעיל, שגרמו לשינוי הגולטורי במדינה מוכרת, לרבות שינוי בעלון, דווחו למחלקת הרישום.

בוטל

שם הרוקח הממונה_____

חתימת הרוקח הממונה_____

תאריך_____

נספח 15 דרישות לסריקת קבצי תיקי א' על גבי תקליטור

נספח זה כולל:

1. מפרט טכני לסריקת הקבצים
2. סימון התקליטור והקבצים
3. סוגי הקבצים הנדרשים לפי סוג הפניה

מפרט טכני לסריקת הקבצים

גודל הקבצים

אין להעביר קבצים שגודלם מעל 20 MB. לכן, אם הקבצים גדולים ניתן לסרוק ברזולוציה נמוכה יותר אך עדיין קריאה!

סוגי הקבצים

ניתן לשלוח קבצים בפורמטים המפורטים להלן:

GIF, JPG, TIF, DOC, XLS, PDF

Bookmarks

חובה להוסיף Bookmarks לכל תקליטור

סימון התקליטור והקבצים

סימון התקליטור

התקליטור עצמו יסומן בשם התכשיר ומספר התיק.

סימון הקבצים

יש לקרוא לכל קובץ **בשם מילולי** ולא במספר;

בשם הקובץ יש לכלול את שם התכשיר ומספר הבקשה, וכן את תכולתו:

טופס בקשה, תעודת איכות, תכולת תיק א', עלון לרופא ו/או לצרכן

בקובץ המכיל מסמכים רבים יש לכלול bookmarks

בכל תקליטור יהיה גם קובץ הכולל את כל מסמכי הבקשה, כולל אלה שנסרקו בנפרד, וייקרא: "כל מסמכי הבקשה" או "כל מסמכי תיק א'" לפי העניין, ויכלול bookmarks

<u>סוגי הקבצים לפי סוג הפניה</u>

תכשיר חדש

התקליטור יכלול רק 3 קבצים שיקראו בשמות הבאים:

1. טופס בקשה בפורמט 
2. טופס בקשה חתום בפורמט 
3. כל תכולת תיק א' כולל כל המסמכים שנסרקו בנפרד וכן מכתב סיכום עם bookmarks

חידוש

התקליטור יכלול רק 5 קבצים שיקראו בשמות הבאים:

1. טופס בקשה בפורמט 
2. טופס בקשה חתום בפורמט 
3. תעודת איכות+טופס פרטי תכשיר חתום בפורמט 
4. כל תכולת תיק א' כולל כל המסמכים שנסרקו בנפרד עם bookmarks
5. עלונים מאושרים

תוספת התוויה

התקליטור יכלול 3 רק קבצים שיקראו בשמות הבאים:

1. טופס בקשה בפורמט 
2. טופס בקשה חתום בפורמט 
3. כל תכולת תיק א' כולל כל המסמכים שנסרקו וכן מכתב סיכום בנפרד עם bookmarks
4. בתקליטור נפרד: כל הנתונים הקליניים שנמסרים

תוספת אתר

התקליטור יכלול רק 4 קבצים שיקראו בשמות הבאים:

1. טופס בקשה בפורמט 
2. טופס בקשה חתום בפורמט 
3. תעודת איכות+טופס פרטי תכשיר חתום בפורמט 
4. כל תכולת תיק א' כולל כל המסמכים שנסרקו בנפרד עם bookmarks

רישום תכשיר קיים בשם אחר

התקליטור יכלול 5 קבצים שיקראו בשמות הבאים:

1. טופס בקשה בפורמט 
2. טופס בקשה חתום בפורמט 
3. תעודת איכות+טופס פרטי תכשיר חתום בפורמט 
4. כל תכולת תיק א' כולל כל המסמכים שנסרקו בנפרד עם bookmarks
5. עלונים מאושרים כולל ההצהרה הנדרשת

שינויים

1. טופס בקשה בפורמט 
2. טופס בקשה חתום בפורמט 
3. תעודת איכות+טופס פרטי תכשיר חתום בפורמט 
4. כל תכולת תיק א' כולל כל המסמכים שנסרקו בנפרד עם bookmarks

נספח 16 הנחיות כלליות להגשת הצעות עלונים

א. הצעת עלון לרופא בעת הגשת בקשה לרישום תכשיר חדש

1. בכל מקרה של "אימוץ עלון כלשונו" , כפי שאושר ע"י רשות מוכרת - יש להגיש בצרוף **ההצהרה הבאה**:

"הצעת העלון שהוגשה, אומצה כלשונה מהאסמכתא הבאה: _____,

כפי שאושר במדינה _____ בתאריך _____ "

1.1. בכל מקרה אחר: **לכל סעיף וסעיף** יש להקפיד על צירוף עלון מרשות מוכרת כאסמכתא.

רק אם ההחמרה בעלון לא אושרה ברשות מוכרת, ניתן להסתמך על עלון החברה.

2.

ב. שינויים בעלונים

2. החמרות בעלונים

2.1. הצעות העלונים יוגשו לתיבת דוא"ל עלונים החמרות: alonim.urgent@moh.health.gov.il
בשורת נושא בדוא"ל יש לציין את שם התכשיר, צורתו וחזקו, תאריך ההחמרה.

2.2. **טפסי החמרה מעודכנים (מצ"ב בהמשך)**.

טופסי ההחמרה יוגשו בשני קבצים:

- **PDF** . יש להקפיד כי הרוקח הממונה יחתום על נוסח ההצהרה המעודכן בו ימולאו כל פרטי ההחמרות בכל סעיף מהעלון לרופא/לצרכן (ב-PDF) .
טופס החמרה בעלון לרופא וטופס החמרה בעלון לצרכן יישלחו בקובץ PDF **אחד**.
- **WORD**. טופס Word הכולל בקובץ אחד רק את השינויים בעלון לרופא ובעלון לצרכן.
שם קובץ Word - יכללו אותיות לועזיות וספרות בלבד.

בשם הקובץ יפורטו שם התכשיר, צורתו, חוזקו ותאריך העדכון (חודש ושנה)

לדוגמא: xxx-100mg-tablets-11-2011 .

להפרדה בין המילים יש להשתמש בסימונים הבאים: קו אמצעי (-) או קו תחתון (_) בלבד.

אסורים לשימוש כחלק משם הקובץ: אותיות עבריות, רווחים, סימנים כגון: גרשיים, גרש, אחוז, סוגריים, נקודה.

2.3. **לכל סעיף וסעיף** יש להקפיד על צירוף עלון מרשות מוכרת כאסמכתא.

רק אם ההחמרה בעלון לא אושרה ברשות מוכרת, ניתן להסתמך על עלון החברה.

2.4. יש לוודא שאין החמרות נוספות שלא נכללו בטופס ההחמרות ושאין החמרות/עדכונים נוספים שטרם נכללו בעלונים לרופא/לצרכן.

2.5. החמרות בעלון לצרכן כולל מעבר לפורמט חדש

במידה והעלון מוגש לראשונה בפורמט חדש (תוך כדי הוספת החמרות), יש להגיש בצרוף **נספח א'**.

3. עדכון עלונים

הצעות העלונים יוגשו לכתובת הדוא"ל update.alonim@moh.health.gov.il .

3.1. עדכון עלון לצרכן:

3.1.1. במידה והעלון מוגש לראשונה בפורמט חדש (תוך כדי עדכון), יש להגיש בצרוף **נספח ב'**.

3.1.2. במידה והעלון לצרכן כבר הועבר לפורמט חדש ויש עדכון בחלק מהסעיפים- יש להגיש בצרוף **נספח ג'**.

3.2. עדכון עלון לרופא:

3.2.1. במקרה של אימוץ עלון כלשונו כפי שאושר ע"י רשות מוכרת- יש להגיש בצרוף **נספח ד'**.

3.2.2. במידה ויש עדכון בחלק מהסעיפים- יש להגיש בצרוף **נספח ג'**.

4. תיקונים בעלונים לרופא ולצרכן – ללא צורך באישור מוקדם

רוקחים ממונים מורשים לבצע שינויים המפורטים מטה, וליישמם וזאת מבלי לקבל על כך אישור מוקדם (פורט גם בחוזרנו מיום 18.08.10).

יש לסמן את השינויים שבוצעו בצורה בולטת (בצבעים), ועל גבי עותק זה תופיע הצהרת הרוקח הממונה בראש הצעת העלון כי אלה השינויים היחידים, ומלבדם העלון זהה לעלון המאושר. (דוגמא מצ"ב בהמשך)

יש לשלוח בדוא"ל אחד את העלון בו מסומנים התיקונים וכן עותק סופי של העלון לפרסום באתר האינטרנט.

העלונים יישלחו לתיבת דוא"ל: alonim@moh.health.gov.il

עלונים אלה יבדקו בדיקות מדגמיות לוודא תקינות המהלך.

להלן פרוט התיקונים אליהם מתייחסת הרשאה זו:

1. תיקוני כתיב
2. תיקוני ניסוח קלים
3. התייחסות לזכר/נקבה (כאשר התכשיר מיועד לשני המינים)
4. פרוט הרכב חומרים בלתי פעילים – בהתאם למפורט בתעודת איכות עדכנית
5. תנאי אחסון - בהתאם למפורט בתעודת איכות עדכנית ולאחר שאושר שינוי בתעודת רישום
6. חיי מדף - בהתאם למפורט בתעודת איכות עדכנית ולאחר שאושר שינוי בתעודת רישום
7. שינוי בשם יצרן לאחר שאושר שינוי בתעודת רישום
8. שינוי כתובת יצרן לאחר שאושר שינוי בתעודת רישום
9. שינוי בשם בעל רישום ולאחר שאושר שינוי בתעודת רישום
10. שינוי כתובת בעל רישום ולאחר שאושר שינוי בתעודת רישום

11. שינוי באריזות לאחר שאושר שינוי בתעודת רישום
12. שינוי בשם התכשיר לאחר שאושר שינוי בתעודת רישום
13. שינוי במספר רישום לפי תעודת רישום עדכנית

דוגמא לסימון תיקונים קלים בעלון בצרוף הצהרת הרוקח הממונה

הצהרת הרוקח הממונה:

אני מצהיר בזאת כי השינויים המסומנים בעלון הזה הנם השינויים היחידים, ומלבדם העלון זהה לעלון שאושר בתאריך.....

כל פרטי התכשיר המופיעים בעלון תואמים את הרשום בתעודת הרישום ובתעודת האיכות העדכניות .

חתום: א.ש. רוקח ממונה, בעל הרישום XXX

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

(שם התכשיר) XXXXXX

טבליות

חומר פעיל וכמותו:

כל טבליה - מכילה: .....

מרכיבים בלתי פעילים: ראה סעיף 6

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.

עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה לטיפול עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

תרופה זו אינה מיועדת בדרך כלל לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

1. למה מיועדת התרופה
התרופה מיועדת לטיפול ביתר לחץ דם.

קבוצה תרפויטית: שייך לקבוצת התרופות

2. לפני השימוש בתרופה:

אין להשתמש בתרופה אם:

אין להשתמש בתכשיר אם ידועה רגישות לאחד ממרכיביו.
אין להשתמש בתכשיר אם הינך בהריון או מניקה.
אין להשתמש בתרופה אם הינך סובל/ת מ

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על-כך לרופא לפני נטילת התרופה זו.
בטיפול ממושך בתרופה זו יש לערוך בדיקות עיניים תקופתיות.
אין להפסיק ליטול תרופה זו בצורה פתאומית בלי להיוועץ ברופא.
יש לדווח לרופא על טיפול בתרופה זו אם הינך עומד/ת לעבור ניתוח כלשהו (כולל ניתוח דנטלי).
סחרחורת או עלפון עלולים להופיע בזמן נטילת תרופה זו, במיוחד בעת קימה ממצב של שכיבה או ישיבה, או בזמן עמידה ממושכת, בעת פעילות גופנית או במזג אוויר חם.
קשישים עלולים להיות רגישים יותר להשפעת התרופה.

לפני הטיפול בתרופה ספר לרופא אם:

אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: XXXXXXX, , וכן אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר .....

אם אתה לוקח , או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:.....

שימוש בתרופה ומזון:

יש לבלוע את התרופה עם כוס מים.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:
אין לשתות יינות או משקאות חריפים בתקופת הטיפול בתרופה זו.

הריון והנקה

אם הנך בהריון, מתכננת הריון, מניקה יש להיוועץ ברופא לפני השימוש בתרופה.

נהיגה ושימוש במכונות

השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות. באשר לילדים, יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

התרופה XXXXX מכילה לקטוז. היוועץ ברופאך לפני תחילת השימוש בתרופה אם הנך סובל מאי סבילות לסוכרים מסוימים.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. אין לעבור על המנה המומלצת.

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך להתייעץ עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

המינון המקובל בדרך כלל הוא.....

אין לעבור על המנה המומלצת.

תרופה זו אינה מיועדת בדרך כלל לילדים.

אין ללעוס או לכתוש את הטבליה!
ניתן לחצות את הטבליה עפ"י קו החצייה המסומן. (לאורך קו החצייה) אך אין לכותשה.
תרופה זו אינה מיועדת בדרך כלל לילדים.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה אתך.

אם שכחת ליטול את התרופה :.....
יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ ע"י הרופא.
גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא **או הרוקח.**

כיצד תוכל/י לסייע להצלחת הטיפול? .....

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב/י משקפיים אם הינך זקוק/ה להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי:

כמו לכל תרופה, השימוש ב------- עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. על תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת: .....

בזמן בעת השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי כגון: יובש בפה, ~~בעיות במערכת העיכול~~ עצירות, נמנום, טשטוש, סחרחורת, כאב ראש, עייפות או חולשה, חום, חיוורון.

תופעות אלה חולפות בדרך כלל תוך זמן קצר לאחר תקופת ההסתגלות לתכשיר.

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או נמשכת יותר ממספר ימים או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

5. איך לאחסן את התרופה?

מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל-ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מרופא!

אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp.date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו החודש.

תנאי איחסון: יש לאחסן מתחת ל- ~~25°C.~~ 30°C .

6. מידע נוסף:

נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:.....

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה: .....

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: ___/___

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:

בעל הרישום: XXXXXXXXXXXXXXXXXX

שם היצרן: XXXXXXXXXXXXXXXXXX

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בנוסח זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

נספח א': הצהרה על התאמת עלון לצרכן בפורמט חדש לעלון המאושר תוך כדי הוספת החמרות

שם התכשיר:_____מספר רישום_____

תוכן העלון לצרכן בפורמט החדש אומץ במלואו (בתוספת ההחמרות והשינויים המסומנים) מהעלון לצרכן האחרון שאושר ע"י משרד הבריאות בתאריך_____.

- ☐ תוכן העלון לצרכן בפורמט החדש תואם את תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).
- ☐ שינויים שבוצעו בתוכנו, הנובעים מהמעבר לפורמט החדש – סומנו בצבע. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום טקסט.
- ☐ החמרות, סומנו בצבע שונה ונשלחו לאישור עם טפסי החמרה כמקובל.
- ☐ מלבד השינויים שסומנו בהצעת העלון, אין שינויים נוספים.
- ☐ עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו') . במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

תאריך:_____ שם הרוקח הממונה:_____ חתימה_____

נספח ב': הצהרה על התאמת עלון לצרכן בפורמט חדש לעלון המאושר תוך כדי עדכונים בתוכן העלון

שם התכשיר:_____מספר רישום_____

תוכן העלון לצרכן בפורמט החדש אומץ במלואו (בתוספת העדכונים והשינויים המסומנים) מהעלון לצרכן שאושר ע"י משרד הבריאות בתאריך_____.

- ☐ תוכן העלון לצרכן בפורמט החדש תואם את תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת איכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).
- ☐ שינויים שבוצעו בתוכנו, הנובעים מהמעבר לפורמט החדש – סומנו בצבע. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום טקסט.
- ☐ עדכונים שבוצעו בתוכנו- סומנו בצבע שונה .
- ☐ מלבד השינויים שסומנו בהצעת העלון, אין שינויים נוספים.
- ☐ עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו') . במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

תאריך:_____ שם הרוקח הממונה:_____ חתימה_____

נספח ג': הצהרה בעת עדכון עלון

שם התכשיר:_____מספר רישום_____

- ☐ אני מבקש/ת לאמץ את התוספות/השמטות בעלון לרופא שאושר במדינה:_____ בתאריך:_____ כלשונם.
- ☐ אני מבקש/ת לאמץ את התוספות/השמטות בעלון לצרכן שאושר במדינה:_____ בתאריך:_____ כלשונם.
- ☐ אני מבקש/ת לאמץ את התוספות/השמטות על פי האסמכתא הבאה:_____

יתר סעיפי העלון מנוסחים בהתאם לעלון האחרון שאושר ע"י משרד הבריאות בתאריך_____.

☐ אין בהצעת העלון מידע שסותר את תנאי הרישום של התכשיר בארץ (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).

☐ ישנה התאמה מלאה בין תנאי הרישום של התכשיר בארץ, לבין הכתוב בהצעת העלון.

☐ בעלון מסומנים בצבע בולט הסעיפים שעודכנו. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום טקסט.

☐ מלבד השינויים שסומנו בהצעת העלון, אין שינויים נוספים.

☐ עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו') . במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

מצ"ב האסמכתא/ות.

תאריך:_____ שם הרוקח הממונה:_____ חתימה_____

נספח ד': הצהרה בעת אימוץ עלון לרופא כלשונו

שם התכשיר:_____מספר רישום_____.

"הצעת העלון לרופא שנשלחה אומצה כלשונה מהאסמכתא הבאה: _____,

כפי שאושר במדינה _____ בתאריך _____, מלבד התאמות לתנאי הרישום בארץ (תעודת הרישום, תעודת האיכות, טופס פרטי תכשיר עדכני)."

- ☐ בעלון מסומנים בצבע בולט הסעיפים שהותאמו לתנאי הרישום של התכשיר בארץ.
- ☐ אין בהצעת העלון מידע שסותר את תנאי הרישום של התכשיר בארץ.
- ☐ ישנה התאמה מלאה בין תנאי הרישום של התכשיר בארץ, לבין הכתוב בהצעת העלון.
- ☐ עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו') . במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

מצ"ב האסמכתא.

תאריך:_____ שם הרוקח הממונה:_____ חתימה_____

משלוח החמרות בעלונים לרופא/לצרכן לאישור, ולמאגר התרופות באתר האינטרנט של אגף הרוקחות

א) פניות להחמרות יישלחו, כמקודם, לתיבת הדוא"ל **"עלונים החמרות"**, בצירוף טופסי החמרה, כדלקמן:

1) **<u>טופס החמרות לעלון לרופא/לצרכן:</u>**

טופס PDF חתום על-ידי הרוקח הממונה בו ימולאו כל פרטי ההחמרות בכל סעיף מהעלון לרופא/לצרכן כבעבר.

טופס החמרה בעלון לרופא וטופס החמרה בעלון לצרכן יישלחו בקובץ PDF **אחד**.

2) טופס Word הכולל <u>בקובץ אחד</u> רק את השינויים בעלון לרופא ובעלון לצרכן לפי הדוגמה המצ"ב.
יש להקפיד לשלוח קובצי DOC **<u>ולא קבצי DOCX</u>**

ב) **<u>צורת הקובץ Word:</u>**

1) בשורת נושאים בדוא"ל יש לציין את שם התכשיר, צורתו וחזקו, תאריך ההחמרה.

2) שם קובץ Word - יכללו אותיות לועזיות וספרות בלבד.

להפרדה בין המילים יש להשתמש בסימונים הבאים: קו אמצעי (-) או קו תחתון (_) בלבד.

אסורים לשימוש:

אותיות עבריות.

רווחים.

סימנים כגון: גרשיים, גרש, אחוז, סוגריים, נקודה כחלק של שם הקובץ.

3) **<u>בשם הקובץ יש לכלול</u>**:

שם התכשיר.

צורתו.

חוזק.

תאריך עדכון (חודש ושנה).

לדוגמא: XXX - Tablets - 100mg - 11- 2011 .

ג) **<u>תוכן:</u>**

1) **לכל סעיף וסעיף** יש להקפיד על צירוף עלון מרשות מוכרת כאסמכתא .
רק אם ההחמרה בעלון לא אושרה ברשות מוכרת, ניתן להסתמך על עלון החברה.

2) יש לוודא שאין החמרות נוספות שלא נכללו בטופס ההחמרות ושאין החמרות/עדכונים נוספים שטרם נכללו בעלונים לרופא/לצרכן.

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך _____

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום _____

שם בעל הרישום _____

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	**טקסט נוכחי**	**טקסט חדש**
Indication		
contraindications		
Posology, dosage & administration		
Special Warnings and pecial Precautions for Use		
nteraction with Other edicaments and Other Forms of Interaction		
gnancy and Fertility, Lactation		
Adverse events		

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך.....

☐ כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).

☐כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.

☐ קיים עלון לצרכן והוא מעודכן בהתאם.

☐ אסמכתא לבקשה: _____

האסמכתא מצ"ב.

☐ השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות ב_____

☐ אני, הרוקח הממונה של חברת _____ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים , מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.

☐ אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו') . במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה)_____

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך _____

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום _____

שם בעל הרישום _____

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	**טקסט נוכחי**	**טקסט חדש**
התוויות		
מתי אין להשתמש בתכשיר?		
אזהרות מיוחדות הנוג לשימוש בתרופה:		
אין להשתמש בתרופ מבלי להיוועץ ברופא התחלת הטיפול:		
תגובות בין תרופותיו		
הריון והנקה:		
כיצד תשתמש בתרופ		

תופעות לוואי:		

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות **על רקע צהוב**.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך.....

☐ כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).

☐כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.

☐ קיים עלון לרופא והוא מעודכן בהתאם.

☐ אסמכתא לבקשה: _____

האסמכתא מצ"ב.

☐ השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות ב_____

☐ אני, הרוקח הממונה של חברת _____ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.

☐ אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו') .
במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה) :_____

נספח 17 הצהרה לגבי חשיפה/אי חשיפה ל- TSE

שם התכשיר	מספר רישום	מכיל מרכיב או נחשף לחומר עם סיכון ל-TSE*	יש אישור/ הוגשה בקשה לאישור יצרן חומר הגלם מבחינת TSE (מחק את המיותר)	שם החומר עם סיכון ל-TSE	יצרן החומר עם סיכון ל-TSE וכתובתו
		כן/לא	יש אישור/ הוגשה בקשה		
		כן/לא	יש אישור/ הוגשה בקשה		
		כן/לא	יש אישור/ הוגשה בקשה		
		כן/לא	יש אישור/ הוגשה בקשה		
		כן/לא	יש אישור/ הוגשה בקשה		
		כן/לא	יש אישור/ הוגשה בקשה		
		כן/לא	יש אישור/ הוגשה בקשה		

*מחק את המיותר

נספח 18 מכתב סיכום

מכתב סיכום

תיק חדש/**תוספת התוויה** [2]

יצרן:

בעל רישום:

שם תכשיר:

חוזק וצורת מתן:

שם המרכיב/ים הפעיל/ים:

התוויה רשומה:

התוויה מבוקשת:

רשימת המדינות המוכרות בהן אושר התכשיר/**התוויה** (טבלה 1)

טבלה מספר 1:

שם המדינה המוכרת	תאריך רישום התכשיר/**התוויה**	נוסח ההתוויה – רק אם שונה מהמבוקש

רשימת המדינות המוכרות בהן הוגש התכשיר ולא נרשם והסיבות לדחייה

שם המדינה המוכרת	תאריך דחייה	סיבת הדחייה

מצ"ב מכתבי הדחייה מהרשויות, הכוללים את הנימוקים והתייחסות היצרן.

[2] גודל אותיות לא יקטן מ 12 .

מבוא – (**עד חצי עמוד**):

כולל פירוט הקבוצה הפרמקולוגית ומנגנון פעולה:

<u>מחקרים (עד חצי עמוד לכל מחקר):</u>

<u>יעילות:</u> יש לציין את המחקרים עליהם מבוססת הבקשה.

שם המחקר, מתודולוגיה, תוצאות על פי הקריטריונים שהוגדרו מראש.

<u>בטיחות:</u> פירוט תופעות הלוואי, שכיחותן ומידת חומרתן כפי שנצפו במחקרים וכן תגובות בין תרופתיות.

מסקנות – עד חצי עמוד

יש לכלול התייחסות לתרומתו האפשרית של התכשיר לאפשרויות הטיפול הקיימות.

נספחים:

עלון לרופא כפי שאושר במדינה מוכרת

המאמרים העיקריים שפורסמו/הוגשו לפרסום על בסיס המחקרים שנעשו ספציפית על התכשיר המוגש/**ההתוויה המבוקשת** (עד 5)

מכתבי דחייה +התייחסות היצרן

נספח 19: הצהרה בחידוש רישום תכשיר - עמידה בנוהל 6 ועדכון עלונים

הצהרה בחידוש רישום תכשיר - עמידה בנוהל 6 ועדכון עלונים

שם התכשיר: _____ החוזק: _____

מס' רישום: _____

1. הצהרת QPPV

אני הח"מ מצהיר כי בעל רישום עמד בכל דרישות נוהל מס' 6 .

[ ] הועבר PSUR למחלקה לניהול סיכונים בתאריך_____

[ ] התקבל מהמחלקה לניהול סיכונים אישור דחייה למסירת PSUR לתאריך _____ (מצ"ב)

שם וחתימת אחראי בטיחות תרופתית (QPPV) _____

תאריך_____

2. הצהרת הרוקח הממונה

[ ] על פי PSUR לא נדרש בצוע שינויים בעלונים.

[ ] על פי PSUR נדרשו תיקונים בעלון לרופא שהוגשו בתאריך_____

[ ] על פי PSUR נדרשו תיקונים בעלון לצרכן שהוגשו בתאריך_____.

שם וחתימת הרוקח הממונה _____

תאריך_____

נספח 20: ימי הגשת בקשות לרישום תכשירים

1. בתחילת כל שנה קלנדרית יפורסמו מועדי קבלת תיקים להערכה מקדמית ע"י מחלקת הרשום באגף הרוקחות. הרשימה תכלול את התאריכים לימי קבל ה הן במכון והן במחלקת רשום.
בעלי הרישום ישלחו בדוא"ל את המידע הנדרש ע"פ הטבלה המצ"ב,למחלקת רשום לגב' אפרת ניסן (מייל: Efrat.nisan@moh.health.gov.il ולנירה מיזרוצקי Nira.Mizrotsky@ moh.health.gov.il המרכזת את הטיפול בהערכה המקדמית במכון. את המייל יש לשלוח עד שבעה ימי עבודה לפני יום הקבלה הראשון שפורסם.
הרוקח הממונה יקבל בדוא"ל חוזר אישור להגשת התיק באחד מהמועדים שיפורסמו.
התיקים ישלחו במקביל, בהתאם לימי הקבלה שנקבעו, למכון ולמחלקת הרישום למעט בקשה לתוספת התוויה שתוגש רק למחלקת הרישום.
ביטול בקשה להערכה מקדמית ישלח במקביל למחלקת הרישום ולמכון(לא ניתן לבטל את הבקשה רק באחת היחידות.)

2. טבלה לקביעת מועד הגשת בקשה לרישום:

3. אופן שליחת הבקשה למחלקת הרישום:
בעלי הרישום יכינו את התיקים להגשה בארגזים הנושאים מדבקה בנוסח שלהלן:

תיק להגשה בתאריך_____
בעל הרישום _____
מספר טלפון ליצירת קשר _____
דוא"ל להודעה על קבלת/אי קבלת התיק _____
תכולת הארגז (): תיק א', וכן לפי הענין: תיק ג' או ד' ומכתב סיכום. **תיק בעותק אחד בלבד.**

ביום ההגשה יש להגיש עותק אחד בלבד של חומר ההגשה. אין לשלוח יותר מעותק אחד !

4. במועד ההגשה שנקבע בעלי הרישום יעבירו את הארגזים למחלקת הרישום באגף הרוקחות לידי גב' אפרת ניסן, כך שיגיעו לכאן בין השעות 7:30-9:00 בבוקר בלבד.
במקרים מיוחדים **ובתיאום מראש** יתאפשר לשלוח החומר ביום שלפני ההגשה, בין השעות 13:00-15:00.

5. רוקחי המחלקה יבדקו כי התיקים ממלאים את כל דרישות הנוהל להגשת בקשות לרישום

6. במידה וישנו תיק, בו לדעתכם יש ערך מוסף לדיון פרונטלי בעת הגשתו, ניתנת האפשרות להודיע על כך בעת קביעת הפגישה להגשת התיק.

רק תיק מושלם יתקבל! במקרים **חריגים ביותר** תינתן אפשרות להשלים מסמכים, וזאת בתוך 3 ימי עבודה בלבד. בכל מקרה אחר תוגש הבקשה מחדש בימי ההגשה הבאים.

7. א. **תיק שהתקבל** – תשלח הודעה בדוא"ל אל בעל הרישום ותכלול את מספר הבקשה.

במקרה זה, יידרש בעל הרישום להשלים עותקים נוספים של תיק ג', תיקי ד' ומכתבי סיכום לפי העניין, בתוך **3 ימי עבודה!**

העותקים הנ"ל ימוענו אל מר דוד מזרחי טל' 02-5080243.

על כל קלסר ועל הארגז יצוין **מס' הבקשה ותאריך ההגשה.** כל הקלסרים של אותו העותק יאוגדו בגומיה או בארגז נפרד.

ב. **תיק שלא התקבל** – תשלח הודעה בדוא"ל אל בעל הרישום ובה פירוט החסרים שהתגלו בתיק.

במקרה זה, על בעל הרישום לאסוף את התיק כולל הנתונים תוך 7 ימי עבודה מיום משלוח ההודעה!

בתום תקופה זו משרד הבריאות לא יהיה אחראי לתיקים שלא יאספו ע"י מגיש התיק!

נספח 21: סיווג השינויים על פי אופן הגשתם

סוג השינוי	רק אישור מ	רק אישור מחלקת הרי	אישור מחלקת הרישום המכון	
A.1 Change in the name and/or address o marketing authorisation holder		X		
A.2 Change in the (invented) name of medicinal product		X		
A.3 Change in name of the AS				
A.4 Change in the name and/or address manufacturer or supplier of the AS	תכשירים) X (כימיים		שירים ביולוגיים) X	לתכשירים כימיים- אישור המכון לגבי אתרי ייצור חומרים פעילים בלבד ואישור מחלקת רישום אגף לגבי כל שאר האתרים
A.5 Change in the name and/or address manufacturer of the FP		x		
A.6 Change in ATC Code / ATC Vet Code		X		
A.7 Deletion of manufacturing sites	לתכשירים כימיים: אישור המכון בלבד לגבי אתרי ייצור חומרים פעילים ואישור מחלקת רישום בלבד לכל יתר האתרים. לתכשירים ביולוגיים: לכל האתרים אישור המכון ומחלקת רישום.			
A.8 Changes to date of the audit to verify Gl	X			
B.I.a.1 Change in the manufacturer of a sta material	X			
B.I.a.2 Changes in the manufacturing proce the AS	X			
B.I.a.3 Change in batch size of AS	X			
B.I.a.4 Change to in-process tests or limits	X			
B.I.a.5 Changes of strain of vaccine			X	
B.I.b.1 Change in the specification param of an AS	X			
B.I.b.2 Change in test procedure for AS	X			
B.I.c.1 Change in immediate packaging o AS	x			
B.I.c.2 Change in the specification packagi the AS	X			
B.I.c.3 Change in test procedure for immediate packaging of the AS	X			
B.I.d.1 Change in the storage period or sto conditions of the AS	X			
B.I.e.1 Introduction of a new design spac the AS	X			
B.I.e.2 Introduction of a post approval ch management to the AS	X			
B.I.e.3 Deletion of an approved ch management	X			

סוג השינוי	רק אישור מ	רק אישור מחלקת הרי	אישור מחלקת הרישום המכון	
B.I.e.4 Changes to an approved ch management protocol	X			
B.I.e.5 Implementation of changes foreseen approved change management protocol	X			
protocol related to the AS	X			
B.II.a.1 Change for product marking			X	
B.II.a.2 Change in the shape of pharmaceutical form			מחייב עדכון עלו	
B.II.a.3 Changes in the composition of the F			X	
B.II.a.4 Change in coating weight of cap shells			X	
B.II.a.5 Change in concentration of a single-			לא ניתן להגיש כשינוי. יש להגיש כתכשיר חדש	
B.II.a.6 Deletion of the solvent / di container		X		
B.II.b.1 Replacement or addition o manufacturing site of the FP			X	
B.II.b.2 Change to batch release arrangen and QC testing of the FP			X	
B.II.b.3 Change in the manufacturing proce the FP	X			
B.II.b.4 Change in the batch size of the FP	X			
B.II.b.5 Change to in-process tests of the FP	X			
B.II.c.1 Change in the specification param of an excipient	X			
B.II.c.2 Change in test procedure for excipient	X			
B.II.c.3 Change in source of an excipient TSE risk	X			
B.II.c.4 Change in synthesis of a pharmacopoeial excipient	X			
B.II.d.1 Change in the specification param of the FP	X			
B.II.d.2 Change in test procedure for the FP	X			
B.II.d.3 Variations related to the introducti real-time release or parametric release of th	X			
B.II.e.1 Change in immediate packaging o FP			X	
B.II.e.2 Change in the specification param of the packaging of the FP	X			
B.II.e.3 Change in test procedure for packa of the FP	X			
B.II.e.4 Change in shape or dimensions o container or closure			X	
B.II.e.5 Change in pack size of the FP			X	

סוג השינוי	רק אישור מ	רק אישור מחלקת הרי	אישור מחלקת הרישום המכון
B.II.e.6 Change in any part of the packa material			X
B.II.e.7 Change in supplier of packa components	X		
B.II.f.1 Change in the shelf-life or sto conditions of the FP			X
B.II.g.1 Introduction of a new design spac the FP	X		
B.II.g.2 Introduction of a post approval ch management protocol related to the FP	X		
B.II.g.3 Deletion of an approved ch management protocol related to the FP	X		
B.II.g.4 Changes to an approved ch management protocol	X		
B.II.g.5 Implementation of changes foresee an approved change management protocol	X		
B.II.h.1 Update to the "Adventitious Ag Safety Evaluation	X		
B.III.1a Submission of a new or updated Eur. certificate of suitability	X		
B.III.1b Submission of a new TSE certifica suitability	X		
B.III.2 Change to comply with Ph. pharmacopoeia	X		
B.V.a.1 Inclusion of a new PMF	X		
B.V.a.2 Inclusion of a new Vaccine An Master File	X		
B.V.b.1 Update of the quality dossier inte to implement the outcome of a Union ref procedure	X		
D.1 Change in the name and/or address the VAMF	X		
certificate holder	X		
D.2 Change in the name and/or address the PMF	X		
D.3 Change or transfer of the current Pl certificate	X		
D.4 Change in the name and/or address a blood	X		
D.5 Replacement or addition of a blood/plasma collection	X		

סוג השינוי	רק אישור מ	רק אישור מחלקת הרי	אישור מחלקת הרישום המכון	
D.6 Deletion or change of status (operational/nonoperational)				
	X			
D.7 Addition of a new blood establishm for the				
	X			
D.9 Addition of a new blood establishm for testing of				
	X			
D.10 Replacement or addition of a new blood				
	X			
D.11 Deletion of a blood establishment centre(s) in				
	X			
D.12 Replacement or addition of an organisation involved				
	X			
D.23 Change in the steps that would be taken if it is found	X			
D.14 Addition of a CE-marked test kit	X			
D.15 Addition of a non-CE marked test k	X			
D.16 Change of kit/method used to test pools	X			
D.17 Introduction or extension of invent hold procedure.	X			
D.20 Change in storage / transport	X			
D.21 Introduction of test for viral marke	X			

נספח 22: נוהל 127: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar

שם הנוהל: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar		
תאריך הנוהל: אפריל 2014	מספר הנוהל: 127	עמוד 127 מתוך 131

1. מבוא:

1.1. תכשירים ביולוגיים על-פי הגדרתם הינם תכשירים שהחומר הפעיל בהם מופק מהחי. בשל מורכבותם הרבה ודרך הייצור שלהם, חומרים ביולוגיים פעילים הינם דומים, אך לא זהים. תכשיר ביוסימילאר הינו תכשיר רפואי ביולוגי, המכיל חומר פעיל דומה לחומר פעיל של תכשיר ביולוגי מקורי- תכשיר הייחוס reference (medicinal product). תכשיר ביוסימילאר אמור להיות דומה לתכשיר הייחוס בהיבטים של מאפייני איכות, פעילות ביולוגית, בטיחות ויעילות כפי שהוכח במבחנים השוואתיים.

הכללים הנהוגים לגבי גנריקה כימית אינם חלים על תכשירים ביולוגיים דומים -ביוסימילאר.

לרשויות המובילות בעולם (FDA, EMA), מדיניות דומה, כאשר EMA הינה מובילה בתחום ומדיניותה מאומצת על-ידי רשויות רבות בעולם.

מדיניות EMA בנושאים הרלוונטיים תאומץ, תוך התאמתה לצרכים במדינת ישראל.

1.2. **מטרת הנוהל**: הגדרת מדיניות הרישום והשימוש בתכשירי ביוסימילאר במדינת ישראל.

2. הגדרות:

"**תכשיר**"- כהגדרתו בפקודת הרוקחים

3. תוכן הנוהל:

3.1. הנחיות כלליות:

התנאים המצטברים לרישום תכשיר ביוסימילאר בישראל הינם:

3.1.1. בתיק הרישום מוצגים נתונים המוכיחים שהתכשיר דומה לתכשיר הייחוס, ואין הבדל משמעותי בהיבטים של איכות, בטיחות ויעילות.

3.1.2. התכשיר רשום ב-EMA או ב - FDA.

3.2. יישום:

3.2.1. חלופה (Substitution/ Interchangeability):

הגישה המקובלת של רוב הרשויות המובילות בעולם הינה לא להתיר חלופה אוטומטית של תכשיר המקור בביוסימילאר על-ידי הרוקח.

3.2.1.1. מדיניות החלופה בישראל היא כדלקמן:

3.2.1.1.1. התחלת טיפול:

המוסד הרפואי רשאי לבחור בתחילת הטיפול את התכשיר – תכשיר מקור או ביוסימילאר. יש לציין במרשם את השם המסחרי של התכשיר ואת תאריך התחלת הטיפול אשר יופיעו גם במרשמים העוקבים.

3.2.1.1.2. המשך טיפול:

לא תבוצע חלופה אוטומטית על-ידי המוסד הרפואי.

3.2.1.1.3.

הגדרת תכשיר ביוסימילאר כבר החלפה לתכשיר המקור, תקבע בעת רישומו ולאורך תוקף רישומו. הדבר יתבצע באגף הרוקחות, בתנאי הרשום על-ידי מחלקת הרישום, ובהתבסס על המלצות ועדה מייעצת לנושא ביוסימילאר שתתכנס אד הוק ובהתאמה לתכשיר הספציפי.

3.2.2. תיווי (Labeling):

3.2.2.1. תכשיר ביוסימילאר יסומן באופן חד ערכי על מנת להבדילו מתכשירים ביולוגיים אחרים ובכדי לאפשר ביצוע מעקב אחר תופעות לוואי.

3.2.2.2. בעלון, במאגרי המידע התרופתי ובמרשם התרופתי, יצוין השם המסחרי ובסוגריים שם החומר הפעיל.

3.2.3. מעקב תרופתי (Pharmacovigilance):

בשל העדר ניסיון בשימוש בתכשירי ביוסימילאר, ישנה חשיבות רבה בהגשת Risk Management Plan או Risk Evaluation and Mitigation Strategy. וניטור תופעות לוואי מוקפד.

לאור זאת יש לפעול על-פי הכללים הבאים:

3.2.3.1. כחלק מהגשת הבקשה לרישום יש להציג:

Risk Management Plan and Mitigation Strategy או Risk Evaluation.

3.2.3.2. על החברות ליזום דיווח על תופעות לוואי בצורה פרואקטיבית ולפעול על פי נוהל אגף הרוקחות: דיווח תופעות לוואי ומידע תרופתי.

3.2.4. התוויה (Indication/Extrapolation):

ההתוויות המאושרות בתכשירי ביוסימילאר נבחנות בניסויים קליניים בהיקף מתאים לגופו של עניין. לא תמיד נבחנות כל ההתוויות שמאושרות בתכשיר המקור.

לפיכך ידרשו התנאים הבאים במצטבר:

3.2.4.1. תאושרנה לתכשיר ביוסימילאר התוויות שנבחנו בניסויים קליניים בתכשיר הביוסימילאר ואשר גם אושרו בתכשיר המקור.

3.2.4.2. תאושרנה התוויות שאושרו ב – EMA ו/או ב –FDA בלבד.

3.2.4.3. אקסטרפולציה להתוויות מתכשיר המקור לתכשיר הביוסימילאר (ואשר לא נבדקו בניסויים קליניים בתכשיר הביוסימילאר), תתאפשר כל עוד מנגנון הפעולה הביולוגי של תכשיר הביוסימילאר ושל תכשיר המקור זהה.

3.2.5. <u>תכשיר ייחוס</u>:

הרשויות המובילות בעולם, דורשות בדרך-כלל שתכשיר הייחוס של הביוסימילאר יהיה רשום באותה רשות.

בהתאם לכך:

3.2.5.1. ככלל לא יתאפשר רישום ביוסימילאר, כשתכשיר הייחוס אינו רשום בישראל.

3.2.5.2. במקרים מיוחדים, כאשר קיים צורך קליני המוצדק לאומית, יישקל רישום תכשיר
ביוסימילאר גם אם תכשיר המקור אינו רשום בישראל ובלבד שתכשיר הביוסימילאר אושר כדין באחת הרשויות הרגולטוריות המקובלות בעולם (EMA או FDA). תהליך הרישום יתבצע כדין. הנושא ידון בוועדה המייעצת כמפורט בסעיף 3.2.6 והנהלת משרד הבריאות.

3.2.5.3. משרד הבריאות יהיה רשאי לדרוש מידע נוסף על-פי שיקול דעתו.

3.2.6. <u>הרכב ועדה מייעצת לנושא ביוסימילאר</u>:

3.2.6.1. **יו"ר**: מנהל אגף הרוקחות

3.2.6.2. **מרכז הועדה**: סגן מנהל המכון לביקורת ותקנים,איכות תכשירים ביולוגיים

3.2.6.3. **חברים בוועדה**: מנהל מחלקת רישום באגף הרוקחות.
מנהל המכון לביקורת ותקנים
יו"ר הועדה המייעצת לרישום תכשירים.
רופאים מומחים אד הוק.

3.2.7. <u>הגשת בקשות לרישום</u>:

הגשת הבקשות לרישום תעשה על-פי נהלי הרישום לתכשירים רפואיים של אגף הרוקחות והמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה.

4. <u>אחריות ליישום</u>:
אגף הרוקחות
בעלי רישום של תכשירים

5. <u>נספחים</u>
אין

6. <u>מסמכים ישימים</u>:

6.1. פקודת הרוקחים(נוסח חדש) התשמ"א-1981

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

6.3. נוהל הגשת בקשות לרישום תכשירים רפואיים כולל שינויים וחידושים (בהתאם לתקנות הרוקחים).
אגף הרוקחות: מיום 23 באוגוסט 2012.

6.4. נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לתכשיר ביולוגי חדש.
המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה: מיום 14 בינואר 2014.

6.5. קבלת בקשות לרישום של תרופות ביולוגיות דומות (Bio-Similar).
אגף הרוקחות: מיום 31 במרץ 2009.

6.6. תכשירי ביוסימילאר,
המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה - אגף הרוקחות: מיום 19 בנובמבר 2013.

6.7. דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש.
המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי - אגף הרוקחות: מיוני 1998.

6.8

EMA guidelines:
Overarching biosimilar guidelines & Product-specific biosimilar guidelines:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

6.9

FDA guidelines:
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm291232.htm?source=govdeliveryx

רשימת נהלים דרישות וחוזרים רלוונטיים נוספים

ניתן למצוא באתר משרד הבריאות בכתובת:

http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/regulations.aspx

נוהל העברת בעל רישום נוהל מס׳ 36

דרישות לנתוני TSE

דרישות לרישום תכשירים נגד כינמת

נוהל אישור רוקח ממונה : נוהל מס׳ 50

נוהל סימון אריזות : נוהל מס׳ 43

נוהל הפצת עלונים לרופא /לצרכן ומידע מיוחד לתכשירים : נוהל מס׳ 49

שינויים בעלון ללא צורך באישו ר מוקדם : חוזר מיום 18.8.2010

נוהל סיווג אמ״ר תרופה : נוהל מס׳ 47

נוהל 67 : נוהל שמות