



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 1 מתוך 23

89326114

עמוד	נושא	סעיף
2	כללי	1.
3	הגדרות	2.
3	תוכן הנוהל	3.
3	תכשיר יחוס	3.1
3	מבחן הזמינות הביולוגית השוואתית	3.2
3	ביו-אקוויולנטיות (זהות במבחן לזמינות ביולוגית)	3.3
4	תכשירים הפטורים מנתוני זמינות ביולוגית השוואתית	3.4
5	נתונים נוספים	3.5
5	אחריות ליישום	4.
5	נספחים	5.
5	מסמכים ישימים	6.
5	תחולה	7.
5	תפוצה	8.
7	נספח 2 א: נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי חיים (IN-VIVO)	
9	נספח 4 ו: רשימת ביקורת לדו"ח שאריות בתכשירים וטרינריים	
14	נספח 4 ט': רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית בתכשירים וטרינריים	
17	נספח 12: נוהל לביצוע בדיקות לשאריות ברקמות אכילות	



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 2 מתוך 23

89326114

1. כללי

מטרת נוהל זה להדגיש את הדרישות לרישום תכשיר וטרינרי בנוסף לדרישות הרלוונטיות 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 וכן הותאם לנוהל 46 :

הדרישות לרישום תכשירים גנריים לסוגיהם. בסעיף תכשיר הייחוס הושמטה הדרישה למבחן התמוססות משולש בין תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל, תכשיר הייחוס המשווק בארץ והתכשיר הנבדק.

הנימוק לכך: מבחן זה נועד להשוואת טבליות בלבד ומבדיקה שערכנו אין תכשירים בצורת טבליות המיועדים לבע"ח המיועדים למאכל אדם. לאור כל האמור לעיל, הגדרת תכשיר הייחוס בנוהל הינה כדלקמן:

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.

לנוהל נספחים המתייחסים לתכשירים וטרינריים גנריים:

נספח 2 א' - נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי חיים

נספח 4 ט' - רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית בתכשירים וטרינריים ונספחים המתייחסים לנושא שאריות:

נספח 12 – נוהל לביצוע בדיקות לשאריות ברקמות אכילות- הנספח עודכן כעת בהתאם לנוהל ה-VICH,

ובוצעו בו שינויים מהותיים: חובה לנתח את מבחן שאריות עפ"י MRL עדכני בארץ.

מספר הבדיקות נשאר בעינו: יש לבצע בדיקות לשאריות לפחות ב-4 פרקי זמן שונים, אך אין דרישה (כפי שהיה בעבר) שלפחות אחת מן הבדיקות תיתן תוצאה חיובית.

מעתה ניתן להסתפק בעקומת דעיכה על מנת לקבוע זמני המתנה למעט מקרים בהם נתוני שאריות אינם מאפשרים זאת. בכל מקרה, יש לתת הסבר מפורט לאופן קביעת זמן ההמתנה.

עודכנו הדרישות ל: המספר מינימלי של בע"ח לכל מועד דגימה, דיגום ביצים: מספר ביצים שיש לדגום, אופן המתן (סעיף 5) עודכן ל: ה"בתכשיר שמיועד למתן ממושך, ניתן להסתפק במשך הזמן הדרוש להגיע ל- steady state ברקמת המטרה במקום בכל תקופת הטיפול.

בתכשיר המיועד לצורות מתן שונות (תוך שרירי, תוך ורידי, 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 לטיפול 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."

ונספח 4 ו' – רשימת ביקורת לדו"ח שאריות בתכשירים וטרינריים



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 3 מתוך 23

89326114

2. הגדרות:

תכשיר גנרי: 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, קפלויות 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.
- תכשיר ייחוס – (סטנדרט): 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. תוכן הנוהל

- 3.1 תכשיר ייחוס**, 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



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 4 מתוך 23

89326114

3.2 מבחן הזמינות הביולוגית השוואתית

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 ביו-אקוויולנטיות (זהות במבחן לזמינות ביולוגית): 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 כאשר הוכחה ביו-אקוויולנטיות: 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 לשאריות 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 כאשר נרשם חוזק אחד על סמך נתוני שאריות או נתוני זמינות ביולוגית השוואתית:

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 תכשירים הפטורים מנתוני זמינות ביולוגית השוואתית:

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



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 5 מתוך 23

89326114

(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. נתונים נוספים

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 וטרינריים

5. נספחים

נספח 2 א': נוהל לביצוע בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבעלי-חיים (in-vivo)
נספח 4 ו': רשימת ביקורת לדו"ח שאריות בתכשירים וטרינריים
נספח 4 ט': רשימת ביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית בתכשירים וטרינריים
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

7. תחולה

מפרסום הנוהל

8. תפוצה


מנכ"ל משרד הבריאות.
משנה למנכ"ל משרד הבריאות
ראש מנהל רפואה משרד הבריאות



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 6 מתוך 23

89326114

ראש המנהל לטכנולוגיות ותשתיות רפואיות משרד הבריאות
ראש שירותי בריאות הציבור משרד הבריאות
אגף הרוקחות
מכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
רוקחים מחוזיים – ירושלים, תל-אביב, חיפה, מרכז, צפון, דרום
לשכת היועץ המשפטי משרד הבריאות
האגף לשעת חירום
בתי מסחר לתרופות
התאחדות התעשיינים – ענף התרופות
איגוד לשכות המסחר – ענף התרופות
פארמה ישראל
איגוד הרוקחים - ההסתדרות החדשה
ארגון הרוקחות בישראל
הסתדרות הרוקחים – ענף בתי המרקחת
רשתות הפארמה
מנהלי שירותי הרוקחות בקופות החולים
מנהלי שירותי הרוקחות בבתי החולים

<u>כותבי הנוהל:</u> מגרי רחל גוטמן הרוקחת אילנה צינס הרוקחת שיראל ירושלמי	<u>תפקיד:</u> מנהלת המחלקה לרישום תכשירים סגנית מנהלת המחלקה לרישום תכשירים רכזת ארצית, המחלקה לרישום תכשירים	<u>חתימה ותאריך:</u>
<u>מאשר הנוהל:</u> שורצברג איל	<u>תפקיד:</u> מנהל אגף הרוקחות	<u>חתימה ותאריך:</u> 



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 7 מתוך 23

89326114

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

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

- 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.
- גודל הקבוצות הנבדקות ייקבע על-פי כללים ביו סטטיסטיים מקובלים שיבטיחו מובהקות התוצאות.
- הבדיקה תבצע במתכונת CROSS-OVER, בבעלי-חיים בריאים המיציגים 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.
- על תנאי הניסוי להיות אחידים לגבי כל בעלי החיים על מנת למזער את השונות (תזונה ושתייה).
- 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.
- 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 שתיבדק.
כאשר התכשיר הינו בעל שחרור מבוקר (modified release) – אם ניתן במתן חד פעמי, המבחן לזמינות ביולוגית השוואתית יבוצע במתן יחיד.



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 8 מתוך 23

89326114

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) תקופת ה-Wash – Out: 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) דרישות לנתונים נוספים: נוסף לנתוני ביו-אקוויולנטיות, רשאי משרד הבריאות לדרוש נתונים נוספים כולל נתונים קליניים וסקירת ספרות מקפת ממאגרי מידע, אודות יעילותו ובטיחותו של התכשיר הגנרי הוטרנרי המוגש לרישום והשוואתו לתכשירים דומים.



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 9 מתוך 23

89326114

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
 - ❖ תרופות שלגביהן עדיין לא נקבע ערך MRL בארץ, יש לציין מהיכן נלקחו ערכי ה-MRL.
- יש להגיש טבלה ובה ערכי ה-MRL לכל רקמה (לדוגמא):

רקמה				
MRL				



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 10 מתוך 23

89326114

<u>הנושא</u>	<u>עמודים בהם נמצא המידע</u>
<p>[] 1. שם החוקר ומקום הביצוע:</p> <p>תאריך הביצוע.</p> <p>בוצע במעבדה/מכון מוכר.</p> <p>מצ"ב אישור הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת.</p> <p>מצ"ב אישור GLP.</p> <p>מצ"ב אישור GCP.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
[] 2. סקירה פרמקוקינטית על התרופה.	_____
[] 3. סקירה פרמקודינמית על התרופה.	_____
<p>[] 4. פרטי התכשיר:</p> <p>שם התכשיר.</p> <p>שם היצרן.</p> <p>הצהרת היצרן כי התכשיר עליו בוצע מבחן השאריות זהה בפורמולציה לזה המוגש לרישום.</p> <p>אתר הייצור.</p> <p>הרכבו.</p> <p>מספר אצווה.</p> <p>גודלה.</p> <p>תאריך ייצור.</p> <p>תאריך תפוגה.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>[] 5. מינון התכשיר:</p> <p>המינון המומלץ הגבוה ביותר, לפי הנתונים הקליניים/העלון המאושר.</p> <p>פירוט המינון שניתן.</p> <p>הנתונים הקליניים/ העלון המאושר.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 11 מתוך 23

89326114

<u>הנושא</u>	<u>עמודים בהם נמצא המידע</u>
[] 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 _____	_____
<u>הנושא</u>	<u>עמודים בהם נמצא המידע</u>



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 12 מתוך 23

89326114

[] 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 QUANTITATION (-LOQ) ריכוז מינימאלי הניתן למדידה בדרגת הדיוק וההדירות שנקבעה. LIMIT OF DETECTION (-LOD) ריכוז מינימאלי הניתן לזיהוי ומאפשר לשלול נוכחות המדיד (analyte) בתוך (matrix) ב. SELECTIVITY סלקטיביות של השיטה – יכולת השיטה להבחין בין המדיד לבין חומרים אחרים המצויים בתוך. המדד לסלקטיביות: עוצמת התגובה בתוך נקי (blank) לא תעלה על 20% מעוצמת התגובה של LOQ. ג. (ACCURACY) – דיוק השיטה - קרבת הערך שנקבע לערך האמיתי. <table border="1" data-bbox="274 1319 1129 1666"> <thead> <tr> <th>Acceptable Range for Accuracy</th> <th>Analyte Concentration*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-50 % to +20 %</td> <td>< 1 µg/kg</td> </tr> <tr> <td>-40 % to +20 %</td> <td>≥ 1 µg/kg < 10 µg/kg</td> </tr> <tr> <td>-30 % to +10 %</td> <td>≥ 10 µg/kg < 100 µg/kg</td> </tr> <tr> <td>-20 % to +10 %</td> <td>≥ 100 µg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	Acceptable Range for Accuracy	Analyte Concentration*	-50 % to +20 %	< 1 µg/kg	-40 % to +20 %	≥ 1 µg/kg < 10 µg/kg	-30 % to +10 %	≥ 10 µg/kg < 100 µg/kg	-20 % to +10 %	≥ 100 µg/kg	_____
Acceptable Range for Accuracy	Analyte Concentration*										
-50 % to +20 %	< 1 µg/kg										
-40 % to +20 %	≥ 1 µg/kg < 10 µg/kg										
-30 % to +10 %	≥ 10 µg/kg < 100 µg/kg										
-20 % to +10 %	≥ 100 µg/kg										
ד. הדירות (PRECISION) – קרבת הקביעות החוזרות של האנליזה בין יום ליום ובאותו יום, בין האנליזות ובתוך (INTRA, INTER).	_____										



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 13 מתוך 23

89326114

קריטריון לקבלת תוצאות:		
Acceptabl between-run precision %CV*	Acceptable within-run precision (Repeatability), %CV	Analyte Concentration
45%	30 %	< 1 µg/kg
32%	25 %	≥ 1 µg/kg < 10 µg/kg
23%	15%	≥ 10 µg/kg < 100 µg/kg
16%	10 %	≥ 100 µg/kg
<p>ה. RECOVERY - לא פחות מ..... (תלוי במטריקס ובריכוז הנבדק)</p> <p>ו. יציבות המדיד (analyte) בתוך (matrix): נועד לקביעת תנאי האחסון של דוגמאות עד לביצוע הבדיקה, טמפי (4°C, -20°C, -70°C) ומשך זמן האחסון.</p> <p>ז. יציבות הדוגמה בתהליך הבדיקה: נקודות עצירה של תהליך הבדיקה בשל אורכו או במקרי תקלה במכשיר וכדומה.</p> <p>ח. לינאריות: עקומת הכיול תהיה בטווח הריכוזים הרלוונטי לריכוזים הנבדקים. יש לפרט או בניית העקומה ואת המדדים ללינאריות</p> <p>ט. חוסן השיטה (robustness): השפעת שינויים כגון טמפרטורה, אצוות ממסים ומגיבים, מתכלים מיצרנים שונים וכדומה.</p>		
[] 17. פירוט תופעות הלוואי בזמן הניסוי.		

חתימת הרוקח הממונה

תאריך



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 14 מתוך 23

89326114

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

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

שם התכשיר: _____

יצרן: _____

אתר ייצור: _____

הנושא	עמודים בהם נמצא המידע
[] 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).	_____ _____ _____ _____ _____



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 15 מתוך 23

89326114

[] 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 וכ"ו) 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: $AUC_{0-t} \geq 80\% AUC_{0-\infty}$	_____
[] 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 $T_{max}, C_{max}, AUC_{0-t}$ ו $AUC_{0-\infty}$ והיחס ביניהם. במתן רב פעמי יש לציין גם C_{min} . 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 C_{max} ל-0.7-1.43 בתנאי שמתקיימים שני התנאים להלן: א. הוכחה והוגדרה מראש בפרוטוקול הניסוי שונות גבוהה	_____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 16 מתוך 23

89326114

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. $(LOQ \leq 10\% C_{max})$ 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 מ-15% ובגבול הרגישות 20%.	_____ _____ _____ _____



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 17 מתוך 23

89326114

נספח 12 : נוהל לביצוע בדיקות לשאריות ברקמות אכילות

ביצוע הבדיקה.

- מקום הבדיקה.** כל בדיקה לשאריות תתבצע במעבדה/מתקן מוכר בעל מוניתין. שיש לו הכרה מרשות מתאימה במדינה מוכרת. בישראל הרשות הרלבנטית למתן אישורים אלה הינה הרשות להסמכת מעבדות
- 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, עזים
ביצים	תרנגולות/תרנגולות הודו מטילות, אווזים, ברווזים
דבש	דבורים

- מרכיבים בלתי פעילים.** תכשיר ששוננו בו מרכיבים בלתי פעילים בצורה משמעותית יחויב בביצוע ניסוי נוסף לקביעת זמן המתנה.
 - 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.
- 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 ורידי, תת-עורי), אין צורך לבצע ניסוי נפרד למתן תוך-ורידי (באותו מינון) בתנאי שניתן לאמץ את זמן ההמתנה על סמך עקומת הדעיכה באתר ההזרקה במתן IM או SC.



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 18 מתוך 23

89326114

בפורמולציות לטיפול 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 ורידית/תוך שרירית, מתן תוך עטיני, (כל דרך מתן מחייבת ניסוי נפרד).

7. מספר בדיקות.

רקמות: 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

בעלי-חיים / תיאור דוגמה		רקמה	
חזיר	בקר/ צאן	עופות	שריר
מותן	מותן	חזה	אתר הזרקה- שריר
מרכז האתר (כ-500 גר')	מרכז האתר (כ-500 גר')	כל האתר	אתר הזרקה- שריר
10 ס"מ קוטר X 6 ס"מ עומק	10 ס"מ קוטר X 6 ס"מ עומק	לא יותר מ-500 גר'	(לתכשירים במתן IM או SC)
למתן תת-שרירי	למתן תת-שרירי		
15 ס"מ קוטר X 2.5 ס"מ עומק	15 ס"מ קוטר X 2.5 ס"מ עומק		
למתן תת-עורי	למתן תת-עורי		
חתך רוחבי של האונות	חתך רוחבי של האונות	הכל	כבד
משתי הכליות	משתי הכליות	משתי הכליות	כליה
לא ישים	סביב הכליה (peri-renal)	לא ישים	שומן



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 19 מתוך 23

89326114

שומר/ 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.



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 20 מתוך 23

89326114

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.



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 21 מתוך 23

89326114

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.



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 22 מתוך 23

89326114

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
רקמה א	1 בעל חיים			
	2 בעל חיים			
	3 בעל חיים			
רקמה ב	1 בעל חיים			
	2 בעל חיים			
	3 בעל חיים			
רקמה ג	1 בעל חיים			
	2 בעל חיים			
	3 בעל חיים			
רקמה ד	1 בעל חיים			
	2 בעל חיים			
	3 בעל חיים			
רקמה ה	1 בעל חיים			
	2 בעל חיים			
	3 בעל חיים			

ריכוז ברקמה PPB



שם הנוהל: הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרינריים		
תאריך: מרץ 2014	מספר הנוהל: 117	עמוד 23 מתוך 23

89326114

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:

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

VICH GL47: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Laboratory animal comparative metabolism studies

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

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