



הקלד טקסט]

שם הנוהל: הערכה מחודשת של תכשירים וטרניריים רשומים		
תאריך הנוהל: פברואר 2016	מספר נוהל: 143	עמוד 1 מתוך 6

הנדון: הערכה מחודשת של תכשירים וטרניריים רשומים

1. כללי

נהלי הרישום והדרישות המקצועיות בנוגע לרישום תכשירים, ובכלל זה תכשירים וטרניריים, מתעדכנים מעת לעת וזאת כדי לשמור על רמה גבוהה של בריאות הציבור, ותוך התאמת הדרישות בישראל לאלו המקובלות בעולם.

לאור האמור, ולאחר עדכון נהלי הרישום, שיטות הבדיקה, וסוג הנתונים הנדרשים לצורך רישום של תכשירים וטרניריים בשנים האחרונות, יש צורך בבחינה מחדש של תיקי הרישום של תכשירים וטרניריים שנרשמו בישראל.

כפי שמקובל גם ברשויות בריאות אחרות, בכוונתנו לבחון מחדש את ההתוויות המאושרות וזמני ההמתנה של תכשירים הרשומים בפנקס, וזאת בהתאם לסטנדרטים ולנהלים העדכניים של משרד הבריאות ובהתאם להוראות המפורטות בנוהל זה.

ההוראות המפורטות בנוהל ביחס לאישור התוויות וזמני המתנה יחולו גם על בקשות חדשות לרישום תכשירים וטרניריים גנריים.

כמו כן הנוהל עוסק בהגשת בקשות לשינוי של התוויות או זמני המתנה של תכשירים רשומים על בסיס נתוני זמינות ביולוגית השוואתית, או על בסיס פטור מהגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית (כמפורט בנוהל הגשת בקשות לרישום נספח 3 א') לתכשירים הרשומים בישראל - שטרם עברו הערכה מחודשת.

2. הגדרות

תכשיר גנרי – כמוגדר בנוהל הגשת בקשות לרישום תכשירים רפואיים נספח 3 א': "הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרניריים".

תכשיר ייחוס - כמוגדר בנוהל הגשת בקשות לרישום תכשירים רפואיים נספח 3 א': "הדרישות לרישום תכשירים גנריים וטרניריים".

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

EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY) רשות התרופות האירופאית.

הקלד טקסט]

שם הנוהל: <u>הערכה מחודשת של תכשירים ווטרינריים רשומים</u>		
תאריך הנוהל: פברואר 2016	מספר נוהל: 143	עמוד 2 מתוך 6

ADI - (Acceptable Daily Intake) צריכה יומית של החומר השאריתי מתרופה במשך כל החיים, ללא סיכון בריאותי (מבוטא ב - מיליגרם חומר לק"ג משקל גוף ליום).

MRL - (Maximum Residue Limit) שארית מרבית מותרת של חומר כימי (marker residue) ברקמות / בתוצרת בעלי חיים שטופלו בתכשיר וטרינרי (מבוטא ב - מיקרוגרם לק"ג). ערכי ה-MRL הקובעים בישראל הינם הערכים המאושרים ע"י משרד החקלאות ופיתוח הכפר- השירותים הווטרינריים.

זמן המתנה – משך הזמן שיש להמתין מאז המתן האחרון של תכשיר וטרינרי ועד שניתן יהיה להשתמש בתוצר מאותו בעל חיים (בשר/חלב/ביצים).

3. תוכן הנוהל

3.1 הערכה מחודשת של תכשירים רשומים; הגשת מידע/נתונים עדכניים ביחס להתוויות וזמני המתנה

3.1.1 מחלקת הרישום תפנה באופן יזום לבעלי רישום להגשת מידע/נתונים עדכניים המתייחסים להתוויות ולזמני ההמתנה לבחינה מחדש. יינתן פרק זמן סביר להגשתם ושלא יפחת מתקופה של שישה חודשים. אורכה של 6 חודשים נוספים תינתן במקרים בהם בעל הרישום נדרש לייצר נתונים חדשים.

3.1.2 החל מ-2019.1.1 לכל תכשיר שלגביו לא הייתה פנייה מפורשת של המחלקה לרישום להגשת מידע/נתונים עדכניים – על בעל הרישום להגיש מידע/נתונים עדכניים ביחס להתוויות ולזמני ההמתנה בעת הגשת בקשה לחידוש הרישום.

3.1.3 במסגרת בדיקת התיקים, וככל שיתעוררו סוגיות נוספות, ייתכן ויידרשו בעלי הרישום להגיש גם נתונים נוספים הנוגעים להיבטי הבטיחות, היעילות והאיכות של התכשירים.

3.1.4 עקרונות להערכת המידע/הנתונים המוגשים במסגרת הערכה מחודשת:

זמני ההמתנה וההתוויות יאושרו בהסתמך על המידע/הנתונים המוגשים, תוך בחינת ההתוויות וזמני ההמתנה שאושרו ב- EMA, ולתכשירים להם אין אישור מרכזי - במדינות מוכרות. אישור זמני ההמתנה וההתוויות לתכשיר ייעשה ללא תלות באישורים הקודמים שניתנו לתכשיר בישראל.

3.1.5 הגשת מידע/נתונים

3.1.5.1 בעל רישום יגיש את המידע/הנתונים שהיוו בסיס לאישור התוויה וזמן ההמתנה ב- EMA **לתכשיר** ויצרף דו"ח הערכה עדכני ביותר של EMA, ובלבד שהוגשו לפי הנוהל המעודכן של ה-EMA "Approach Towards Harmonisation Of Withdrawal Periods" משנת 1997, לרבות עדכונים שנעשו בו מעת לעת.

הקלד טקסט]

שם הנוהל: <u>הערכה מחודשת של תכשירים וטרניריים רשומים</u>		
תאריך הנוהל: פברואר 2016	מספר נוהל: 143	עמוד 3 מתוך 6

3.1.5.2 במידה **ולתכשיר** אין דו"ח הערכה של ה-EMA, על בעל הרישום להגיש את המידע/הנתונים שהיוו בסיס לאישור ההתוויה וזמן ההמתנה **לתכשיר** במדינה מוכרת, וכן דו"ח הערכה עדכני של אותה המדינה המוכרת. בנוסף, יצרף לנספח 6 לנוהל הגשת בקשות לרישום תכשירים רפואיים ("דף מידע כללי לתכשיר") טבלה המפרטת את רשימת המדינות המוכרות בהן רשום התכשיר או תכשיר דומה, ההתוויה, זמן המתנה, וה- MRL בכל מדינה.

3.1.5.3 באין מידע/נתונים כמפורט בסעיפים 3.1.5.1-3.1.5.2: אם **למרכיב הפעיל** שבתכשיר בוצעה הערכה ע"י ה-EMA – על בעל הרישום להגיש את דו"ח ההערכה בצרוף נימוק מטעם בעל הרישום לגבי יישום החלטת EMA לתכשיר המבוקש וכן נתונים מהספרות העדכנית. אם לא בוצעה **למרכיב הפעיל** שבתכשיר הערכה ע"י ה-EMA, אך בוצעה הערכה כנ"ל ע"י מדינה מוכרת, על בעל הרישום להגיש דו"ח הערכה מהמדינה המוכרת בצרוף התייחסות כי ניתן ליישם את דו"ח ההערכה לתכשיר המבוקש וכן – נתונים מהספרות העדכנית. בנוסף, יצרף לנספח 6 לנוהל הגשת בקשות לרישום תכשירים רפואיים ("דף מידע כללי לתכשיר") טבלה המפרטת את רשימת המדינות המוכרות בהן רשום התכשיר או תכשיר דומה, ההתוויה, זמן המתנה, וה- MRL בכל מדינה.

3.1.5.4 באין מידע/נתונים כמפורט בסעיפים 3.1.5.1-3.1.5.3 על בעל רישום של תכשיר וטרנירי להגיש נתונים עדכניים מלאים הכוללים נתוני בטיחות, יעילות ושאריות בהתאם לנהלי הרישום העדכניים בישראל.

3.1.5.5 על בעל הרישום להגיש דוח מידע בטיחות תקופתי עדכני (PSUR, PBRER) לכל תכשיר.

3.2 הערכת תיקים של בקשות חדשות לרישום תכשירים וטרניריים גנריים

3.2.1 בקשה לרישום חדש של תכשיר וטרנירי גנרי, שתכשיר הייחוס עליו מבוססת בקשת הרישום שלו עבר בישראל הערכה מחודשת: ניתן לאמץ התוויה וזמני המתנה זהים לתכשיר הייחוס, ובתנאי שהוכחה זהות ביולוגית השוואתית או התקבל פטור מהגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית עפ"י נהלי הרישום. (מידע אודות הערכה מחודשת של תכשיר הייחוס זמין במחלקה לרישום וניתן לקבלו)

3.2.2 בקשה לרישום חדש של תכשיר וטרנירי גנרי שתכשיר הייחוס שעליו מבוססת בקשת הרישום לא עבר בישראל הערכה מחודשת: הערכת המידע/הנתונים המוגשים תיעשה בהתאם להוראות סעיפים 3.1.5 לנוהל זה. עם זאת, קביעת ההתוויה וזמני ההמתנה של התכשיר תהיה זמנית בלבד, ותעמוד בתוקפה עד לתום ההערכה של תכשיר הייחוס. עם השלמת ההערכה המחודשת של תכשיר הייחוס, זמני ההמתנה וההתוויות שייקבעו לתכשיר הייחוס יחולו גם על התכשיר הגנרי. המחלקה לרישום תודיע לבעל הרישום על שינוי ההתוויה וזמני ההמתנה של התכשיר בעקבות הערכה מחודשת של תכשיר הייחוס (במידה ויהיו) ותוציא תעודת רישום מעודכנת. תינתן ארכה של כחצי שנה להטמעת השינויים בעלוני ובאריזות התכשיר.

הקלד טקסט]

שם הנוהל: הערכה מחודשת של תכשירים ווטרינריים רשומים		
תאריך הנוהל: פברואר 2016	מספר נוהל: 143	עמוד 4 מתוך 6

3.3 הגשת בקשות לשינוי של התוויה או זמן המתנה של תכשירים גנריים רשומים בתקופת ביצוע הערכה מחודשת של תיקי רישום.

3.3.1 בקשות לשינוי של התוויה או זמני המתנה של תכשיר גנרי רשום על בסיס נתוני זמינות ביולוגית השוואתית, או על בסיס פטור מהגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית לתכשיר הייחוס הרשום בישראל תוכלנה להיעשות בתנאי ותכשיר הייחוס עבר הערכה מחודשת.

3.3.2 כאשר תכשיר הייחוס לא עבר הערכה מחודשת, ניתן להגיש בקשה לשינוי של התוויה או זמן המתנה על סמך הגשת נתונים עדכניים מלאים הכוללים נתוני בטיחות, יעילות ושאריות בהתאם לנהלי הרישום העדכניים. הערכת הנתונים תיעשה ללא תלות באישורים הקודמים שניתנו לתכשיר.

3.4 רישום תכשירים המכילים חומרים פעילים המשתייכים לקבוצת החומרים עבורם לא נקבע MRL (ב-EMA מוגדרים ב- ANNEX II) במסגרת הערכה מחודשת או במסגרת בקשה חדשה לרישום

3.4.1 לא ניתן להניח באופן אוטומטי זמן המתנה אפס לתכשירים המכילים מרכיבים פעילים המשתייכים לקבוצת החומרים עבורם לא נקבע MRL (ב-EMA מוגדרים כ- ANNEX II). על בעל הרישום לתת הצדקה לזמן ההמתנה המבוקש.

3.4.2 במצבים בהם קיימת אינדיקציה כי כמות התרופה שאריתית ברקמה אכילה תהיה גבוהה מה-ADI, על בעל הרישום לקבוע זמן המתנה לתכשיר. מדובר בתכשירים הניתנים IM או SC. יש צורך במבחני שאריות המתייחסים גם לאתר ההזרקה, וזאת בהתאם להוראות המפורטות במדריך "GUIDELINE ON INJECTION SITE RESIDUES" הזמין בקישור הבא:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC50004429.pdf לרבות תיקונים הנערכים בו מעת לעת. מכיוון שלחומרים אלו לא נקבע MRL זמן ההמתנה ייקבע על סמך ה-ADI.

3.4.3 עבור חומרים אשר עלולים להשאיר שאריות במקום ההזרקה עם פוטנציאל לאפקט פרמקולוגי, ולא נקבע עבורם ADI ייתכן ויהיה צורך בקביעת זמן המתנה הכולל מרווח ביטחון. (לדוגמה הורמונים). במקרים אלה ייקבע זמן המתנה כזמן שבו יהיו הרמות ברקמות כמו אלה הנמצאות באופן טבעי בגוף בעל החיים).

3.4.4 עקרונות להגשת נתונים ביחס להערכת זמן המתנה של תכשירים מקבוצה זו מפורטים בסעיפים 3.1.4 ו-3.1.5.



[הקלד טקסט]

שם הנוהל: הערכה מחודשת של תכשירים ווטרינריים רשומים		
עמוד 5 מתוך 6	מספר נוהל: 143	תאריך הנוהל: פברואר 2016

3.5 נתונים נוספים

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

4. שונות:

- 4.1. הגשת הנתונים תיעשה עפ"י דרישה של המחלקה לרישום תכשירים רפואיים ובהתאם לדרישות נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחידוש תכשירים רפואיים.
- 4.2. בכל מקרה, ה-MRL המאושר בישראל הינו ה-MRL הקובע.
- 4.3. המחלקה לרישום תפרסם את רשימת התכשירים אשר מיועדים לעבור הערכה מחודשת לפחות ששה חודשים לפני מועד הגשת הנתונים.

5. אחריות ליישום:

בעלי רישום

5. מסמכים ישימים:

- תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986.
- Reg 08_2012 "נוהל הגשת בקשה לרישום תכשירים" עדכון פברואר 2015.
- EMA : "Approach Towards Harmonisation Of Withdrawal Periods"
- EMA: "Guideline On Injection Site Residues"
- רמות שאריות מרביות מותרות במוצרים שמקורם מן החי – משרד החקלאות ופיתוח הכפר

6. תחולה

עם פרסום הנוהל

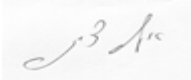




[הקלד טקסט]

שם הנוהל: הערכה מחודשת של תכשירים ווטרינריים רשומים		
עמוד 6 מתוך 6	מספר נוהל: 143	תאריך הנוהל: פברואר 2016

7. תפוצה

מנכ"ל משרד הבריאות
משנה למנכ"ל משרד הבריאות
ראש המינהל לטכנולוגיות ותשתיות רפואיות - משרד הבריאות
הלשכה המשפטית - משרד הבריאות
אגף הרוקחות - משרד הבריאות
דובר משרד הבריאות
מכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
רוקחים מחוזיים – ירושלים, תל-אביב, חיפה, מרכז, צפון, דרום
יצרנים/יבואנים בעל רישום תכשירים רפואיים
התאחדות התעשיינים – ענף התרופות
איגוד לשכות המסחר – ענף התרופות
פארמה ישראל
איגוד הרוקחים-ההסתדרות החדשה
ארגון הרוקחות בישראל
הסתדרות הרוקחים – ענף בתי המרקחת

<u>כתבי הנוהל:</u>	<u>תפקיד:</u>	<u>חתימה ותאריך:</u>
הרוקחת אילנה צינס הרוקחת שיראל ירושלמי ד"ר דניז אינבינדר	סגנית מנהלת המחלקה לרישום תכשירים רפואיים מרכזת הוועדה הווטרינרית, המחלקה לרישום תכשירים רפואיים מנהלת המחלקה לרישום תכשירים רפואיים	 שיאל יושא 
<u>מאשר הנוהל:</u>	<u>תפקיד:</u>	<u>חתימה</u>
ד"ר איל שורצברג	מנהל אגף הרוקחות	
		<u>ותאריך: 07-02-16</u>