



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	עמוד 1 מתוך 8

1. הגדרות:

תכשיר גנרי: 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, קפלויות 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 תכשיר ייחוס – (סטנדרד)

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



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	עמוד 2 מתוך 8

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 שיירכש בישראל בפרמטרים הבאים:

- ההרכב האיכותי של שני תכשירים אלה;
- משקל הטבליות, הקפלויות, וכד';
- 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 עניו בטרם הגשת הבקשה:

- תכשיר בעל טווח תרופיטי צר
- תכשיר המציג פרמקוקינטיקה שאינה לינארית;
- תכשיר המציג יחסי מינון/ תגובה תלולים;
- תכשיר בעל ספיגה ספציפית מאתר מסוים ומטבוליזם כבדי משמעותי (מעל 40%)
- תכשיר בעל שחרור מושהה.



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	עמוד 3 מתוך 8

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. **ביואקווילנטיות (זהות במבחן לזמינות ביולוגית):** תכשיר גנרי יחשב כביואקווילנטי לתכשיר הייחוס (זהה במבחן לזמינות-ביולוגית) כאשר אין ביניהם הבדלים מובהקים בקצב ובשיעור הספיגה הסיסטמית של החומר הפעיל. זאת כשהם ניתנים באותה מנה של החומר הפעיל ובאותם תנאי ניסוי (כמתואר בנוהל 45).

2. התכשירים הגנריים מסווגים ל-7 קבוצות:

2.1 תכשירים החייבים בהגשת תיק א' בלבד.

2.1.1 תמיסות למתן תוך ורידי

2.1.2 תכשירים להרדמה במתן לשאיפה.



שם הנוהל: נוהל הגשת בקשות לרישום – נספח 3 (עדכון)		
הדרישות לרישום תכשירים גנריים לסוגיהם		
תאריך: ספטמבר 2002	מספר הנוהל: 46	עמוד 4 מתוך 8
	עדכון מספר 3:	
	ינואר 2014	

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 ורידי** – 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. אופן הגשת הבקשה לרישום תכשיר גנרי:

הבקשה לרישום תוגש לאגף הרוקחות ותכלול את הנתונים כדלקמן:

3.1 לקבוצה 2.1



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	עמוד 5 מתוך 8

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 אקוויולנטיות 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 אנטימיקרוביאלים/אנטיפונגליים:

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

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



שם הנוהל: נוהל הגשת בקשות לרישום – נספח 3 (עדכון)		
הדרישות לרישום תכשירים גנריים לסוגיהם		
תאריך: ספטמבר 2002	מספר הנוהל: 46	עמוד 6 מתוך 8
	עדכון מספר 3:	
	ינואר 2014	

3.4. לקבוצה 2.4

תיק א', וכן תוצאות מבחן IN-VITRO 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. נתונים חלופיים.

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.



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	עמוד 7 מתוך 8

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 הבאים¹:

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).

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

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



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	עמוד 8 מתוך 8

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

נוהל להגשת בקשות לרישום תכשירים

כתבי הנוהל:	תפקיד:	חתימה ותאריך:
ד"ר אייל שוורצברג	מנהל אגף הרוקחות	
מגרי רחל גוטמן	מנהלת המחלקה לרישום תכשירים	
אילנה צינס	סגנית מנהלת המחלקה לרישום תכשירים	
מגרי דפנה סנדובסקי	רכז ארצי להערכת תכשירים רפואיים	
מאשר הנוהל		
פרופ' רוני גמזו	מנכ"ל משרד הבריאות	