



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/03	עמוד 1 מתוך 17

בתוקף
22.3.2018

נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר מהיבט האיכות

נוהל מספר **EX-009/03**

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
כרמלה וינטראוב	ראש צוות שינויים כימיה	22/3/2018	החתימות בעותק המקור
ד"ר אריאלה גרזון	אחראית שינויים ביולוגיה		
ד"ר ורד בן-נעים	מנהלת היחידה להערכת איכות תכשירים ביולוגיים		
ד"ר רמי קריב	סגן מנהלת המכון, תכשירים כימיים		
ד"ר עפרה אקסלרוד	מנהלת המכון וס. מנהל מערך הרוקחות והאכיפה		
שרה קובריגרו	מנהלת הבטחת איכות		



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 2 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

מבוא

בעל רישום של תכשיר חייב לדווח על כל שינוי בתכשיר למשרד הבריאות בהתאם לתקנה 7 ב"תקנות הרוקחים (תכשירים), תשמ"ו - 1986".

בנושא שינויים מהיבט האיכות אומצו ההנחיות האירופאיות העדכניות: "Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal product", למעט במקרים בהם נדרשת התאמה לחקיקה ולתנאי הרישום במדינת ישראל.

בקשות לשינוי מהיבט איכות בתיקי הרישום לתכשירים, הרשומים בפנקס התרופות במדינת ישראל, מוערכות ביחידות להערכת תיקי רישום (איכות) במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה (להלן "המכון").

נוהל זה אינו חל על שינויים המופיעים בנוהל האירופאי בנושאים קליניים, אמ"ר, ושינויים מנהליים המפורטים בהודעת אגף הרוקחות מתאריך 30 ביוני 2010. תחולת נוהל זה מיום 15 אפריל 2018.

1. מהות

מטרת הנוהל לתאר את אופן הגשת בקשות לשינוי של תכשירים רפואיים רשומים במדינת ישראל והטיפול בהן.

2. מסמכים ישימים

2.1. תקנות הרוקחים (תכשירים), תשמ"ו - 1986.

2.2. נוהל השינויים האירופאי העדכני "Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal product, Regulation(EC) No1234/2008"

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_en.pdf

2.3. "Common technical document for the registration of pharmaceuticals – ICH M4Q – for human use – Quality"

2.4. נוהל המכון EX-007 - "הדרישות בהגשת נתוני יציבות של חומרים פעילים פרמצבטיים ותכשירים רפואיים מוגמרים ליחידות הערכת תיקים במכון לביקורת ותקנים".

2.5. נוהל המכון EX-005 - "נוהל להגשת בקשה לחידוש תעודת איכות לתכשיר רפואי".

2.6. נוהל המכון EX-001 - "הגשת דוגמאות וסטנדרטים בעת הגשות למכון".



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
EX-009/03 נוהל מספר	עמוד 3 מתוך 17

- 2.7. הודעת האגף בנושא "שינויים המוגשים ישירות לאגף הרוקחות" מיום 30 ליוני 2010.
https://www.health.gov.il/hozer/REG06_2010.pdf
- 2.8. אתר האינטרנט לתשלומי האגרות הכולל פרוט האגרות:
<http://ecom.gov.il/Counter/general/homepage.aspx?counter=21&catalog=1&category=preparationInstitute&language=he>
- 2.9. מכתב בנושא "עדכון חיסונים לשפעת" מיום 26 מאי 2014.
- 2.10. מכתב בנושא "הטמעת שינויים" מיום 26 פברואר 2015.
https://www.health.gov.il/hozer/ISCP_31032015.pdf
- 2.11. הודעת המכון בנושא "אימוץ נהלי האיכות של ארגון ה-ICH וארגון ה-VICH" מיום 4 למאי 2016.
https://www.health.gov.il/hozer/ISCP_04052016.pdf
- 2.12. הנחיות EMA להגשת החסן נייד (CD) - "Harmonised Technical Guidance for Non-eCTD electronic Submissions (NeeS) for human medicinal products in the EU"

3. הגדרות

- 3.1. שינוי – כל שינוי במידע מהיבט האיכות שהוגש למכון בתיק הרישום של התכשיר, כולל שינויים ב- Active Substance Master File וב- Plasma Master File.
- 3.2. שינוי Type IA – שינוי בעל השפעה מועטה או ללא כל השפעה על איכות, בטיחות ויעילות התכשיר.
- 3.3. שינוי Type IA_{IN} (IN-Immediate Notification) – שינוי בעל השפעה מועטה או ללא כל השפעה על איכות, בטיחות ויעילות התכשיר, אך בעל משמעות לבקרה השוטפת על התכשיר ו/או גורר שינוי בפרטי תעודת הרישום.
- 3.4. שינוי Type IB – שינוי בעל השפעה מועטה, אשר אינו מתאים לדרישות של שינויים מסוג Type IA, Type IA_{IN}.
- 3.4.1. Type IB foreseen – שינוי מינורי שעומד בתנאים הנדרשים ושהוגשו עבורו כל המסמכים הנדרשים לפי נוהל השינויים האירופאי.
- 3.4.2. Type IB un-foreseen – שינוי מינורי שאינו עומד בתנאים הנדרשים לפי נוהל השינויים האירופאי.
- 3.5. שינוי Type II – שינוי משמעותי העלול להשפיע על איכות, בטיחות ויעילות התכשיר.



נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 4 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

3.6. Grouping - הגשה בקבוצה של מספר שינויים.

3.7. תאריך היישום - התאריך שבו השינוי הוטמע בפועל במערכת האיכות של היצרן.

3.8. תאריך ההגשה - התאריך בו התקבל השינוי במכון.

3.9. תכשיר ביולוגי - כל תכשיר שהופק מהחי בשיטות קונבנציונליות או ביוטכנולוגיות.

4. אחריות

האחריות למילוי אחר הוראות הנוהל מוטלת על הרוקח הממונה של בעל הרישום, וכן על המחלקות הרלבנטיות במכון לביקורת ותקנים, לפי העניין.

5. יישום

5.1. בעל הרישום ידווח באמצעות הרוקח הממונה על כל שינוי מהיבט האיכות בכל תכשיר הרישום בפנקס התרופות.

5.2. הבסיס לנוהל זה הינו נוהל השינויים האירופאי העדכני, בו מוגדרים השינויים השונים ומסווגים לפי השפעתם על איכות, בטיחות ויעילות התכשיר.

5.3. בקשה לשינוי יש להגיש בדרך הבאה:

5.3.1. בקשה לשינוי בתכשיר כימי יש להגיש לרכזת רישום תכשירים כימיים במכון.

5.3.2. בקשה לשינוי בתכשיר ביולוגי יש להגיש לרכזת רישום תכשירים ביולוגיים במכון.

5.3.3. הבקשה תוגש עם המסמכים הבאים:

5.3.3.1. מכתב מלווה בו יפורטו השינויים המוגשים, המסמכים המצורפים ומספר הקלסרים שהוגשו. על גבי המכתב בראש העמוד, יש לציין בגודל פונט 18 בצורה מודגשת את סיווג השינוי.

5.3.3.2. רשימת תיוג (נספח 1).

5.3.3.3. טופס בקשה לשינוי (נספח 2).

5.3.3.4. העתק של העמוד הרלוונטי לשינוי מתוך נוהל השינויים האירופאי, על גביו מסומנים התנאים והמסמכים המצורפים לבקשה. יש לסמן עבור כל מסמך את מיקומו בתיק ההגשה. אין לרשום "לא רלוונטי" לגבי אחד התנאים או המסמכים ללא הסבר.

5.3.3.5. עבור תכשירי יבוא: לשינויים מסוג II אישור רשויות לשינויים ממדינה מוכרת לרישום תכשירים (עפ"י תקנות הרוקחים). ניתן להגיש את האישור עם הבקשה לשינוי או במהלך הטיפול בבקשה במכון. בקשות מסוג II לא יאושרו לפני קבלת אישור הרשויות במכון. בוחן הבקשה יכול לדרוש אישור לשינויים מסוג IB עפ"י שיקול דעתו.

5.3.3.6. מסמכים מנהליים רלוונטיים כדלקמן:



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
EX-009/03 נוהל מספר	עמוד 5 מתוך 17

- 5.3.3.6.1 .CPP יש להגיש עבור בקשות לשינוי הרכב ו/או אתר. במקרים בהם הוגש עבור השינוי אישור רשויות הכולל פירוט ההרכב ו/או האתרים המבוקשים, אין חובה להגיש CPP.
- 5.3.3.6.2 .GMP אישור יש להגיש עבור שינוי אתר ייצור חומר פעיל סטרילי וביולוגי ובכל שינוי אחר בנוהל השינויים האירופאי, בו נדרש אישור GMP.
- 5.3.3.7 .עבור בקשה לשינוי אתר תכשיר מוגמר, או שינוי אתר חומר פעיל בתכשירים ביולוגיים, יש לשלוח שני עותקים של טופס בקשה לתעודת איכות.
- 5.3.3.8 .אין צורך להגיש טופס פרטים מבוקשים על תכשיר (נספח לתעודת האיכות).
- 5.3.3.9 .חומר תומך בבקשה לשינוי בעותק קשיח ועל גבי CD. החומר יוגש במתכונת CTD עבור תכשירים הומניים, ובמתכונת NTA (Notice To Applicant) או CTD עבור תכשירים וטרינריים. באם התיק שבמכון אינו במתכונת CTD ניתן להגיש את החומר במתכונת שבה הוגש התיק.
- 5.3.3.10 .עבור שינויים ב- Plasma Master File יש להגיש את החומר התומך ע"ג CD בלבד.
- 5.3.4 .תשלום אגרות:
- 5.3.4.1 .את האגרות יש לשלם ע"פ המפורט באתר האינטרנט של משרד הבריאות. יש לצרף את הקבלות ואת דרך החישוב להגשה.
- 5.3.4.2 .הקלות באגרות יינתנו כדלקמן:
- 5.3.4.2.1 .בקשות לשינוי המוגשות עבור תכשירים זהים (תיק רישום זהה, יצרן ובעל רישום זהים), אך בעלי שם ומס' רישום שונה, יחויבו באגרה אחת.
- 5.3.4.2.2 .בקשות לשינוי המוגשות כתתי סעיפים באותו סעיף שינוי בהנחיות האירופאיות, יחויבו באגרה אחת, בתעריף המתאים לשינוי המחמיר ביותר. לדוגמא:
- בקשות לשינוי הכוללות שינויים מסוג B.II.d.1.a, B.II.d.1.b, B.II.d.1.c ו-B.II.d.1.e, תיגבה אגרה רק עבור שינוי B.II.d.1.e (שהינו המחמיר ביותר מבניהם) סיווג II.



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/03	עמוד 6 מתוך 17

- בקשות לשינוי הכוללות שינויים מסוג B.II.e.2.c, B.II.e.2.b, B.II.e.2.a ו- B.II.e.2.d, תיגבה אגרה רק עבור שינוי B.II.e.2.d (שהינו המחמיר ביותר מביניהם) סיווג IB.
- 5.3.4.2.3 בקשות לשינויים הנובעים אחד מהאחר ומוגשים כקבוצה, יחויבו עבור כל שינוי מסוג II ו-IB.
- 5.3.4.2.4 שינויים מסוג IA, IA_{IN} המוגשים באותה קבוצה יחויבו באגרה אחת עד ל-5 שינויים.
- 5.3.4.2.5 בקשה לשינוי אתר ייצור, שבו מספר פעילויות (לדוגמה, אתר ייצור מוגמר המשמש גם כאתר אריזה שניונית ואתר שחרור) יחויב באגרה אחת, בתעריף המתאים לשינוי שסיווגו המחמיר יותר.
- 5.3.4.2.6 בקשה לשינוי עבור שינויים ב- Plasma Master File, Active Substance Master File ו-Certificate Of Suitability (CEP) למספר תכשירים ו/או מינונים של אותו תכשיר יחויבו באגרה אחת.
- 5.3.4.2.7 בקשות חריגות יידונו לגופו של ענין ע"י מנהלי היחידות להערכת תיקים במכון.
- 5.3.5 ככלל אין להגיש דוגמאות עם בקשות לשינוי. בוחן הבקשה יכול לדרוש דוגמאות על פי שיקול דעתו.
- 5.3.6 שינויים הדורשים הגשת נתונים קליניים/Bio-Equivalence עפ"י הנוהל האירופאי, יש להגיש במקביל למחלקת רישום בצרוף הנתונים. שינויים בהם אין דרישה להגשת נתונים קליניים/Bio-Equivalence, אך נדרשת לכך הצדקה, יש לשלוח את ההצדקה יחד עם הבקשה לשינוי למכון ולא למחלקת רישום.
- 5.3.7 טופס בקשה:
 - 5.3.7.1 יש למלא טופס בקשה עבור כל מינון. לא יתקבל טופס אחד למספר מינונים.
 - 5.3.7.2 יש למלא את כל הסעיפים בטופס הבקשה. אין להפנות בטופס לנספחים נלווים אלא למלא את כל הפרטים הרלוונטיים על גבי הטופס.
 - 5.3.7.3 סעיף 1 - יש למלא את כל הסיווגים הרלבנטיים.
 - 5.3.7.4 סעיף 6 - יש לתאר בתמציתיות (במספר שורות) את השינוי.
 - 5.3.7.5 סעיף 7 - יש למלא תיאור תמציתי של הפרטים שהשתנו בלבד.
- 5.4 הגשה בקבוצה (grouping) ניתן לבצע במקרים הבאים:
 - 5.4.1 שינויים הנובעים זה מזה, כלומר, שינוי מסוג A שהינו תוצאה של שינוי מסוג B.



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
EX-009/03 נוהל מספר	עמוד 7 מתוך 17

- 5.4.2. מספר שינויים מסוג IA, IA_{IN} עבור אותו תכשיר, גם אם אינם נובעים זה מזה.
- 5.4.3. שינוי זהה המוגש עבור מינונים שונים של אותו תכשיר.
- 5.4.4. שינוי זהה מסוג Type IA, Type IA_{IN} בלבד, המוגש עבור תכשירים שונים.
- 5.4.5. אין להגיש בקשות לשינוי מסוג IA יחד עם בקשות לשינוי מסוג IB או II אם השינויים אינם נובעים זה מזה.
- 5.4.6. בקשות אחרות להגשה בקבוצה יוגשו רק לאחר אישור בכתב מרכזות השינויים.
- 5.5. ניתן להגיש מספר בקשות לשינוי בקבוצה בדרך הבאה:
- 5.5.1. יש להגיש מכתב מלווה משותף.
- 5.5.2. במקרה שהשינוי מתייחס למספר תכשירים/מינונים המוגשים כקבוצה, יש להגיש טופס בקשה לשינוי נפרד לכל בקשה.
- 5.5.3. במקרה שהשינויים נובעים זה מזה ומתייחסים לתכשיר אחד, יש להגיש טופס בקשה לשינוי משותף עבור כל השינויים. בסעיף 3 של טופס הבקשה לשינוי יש לצרף טבלה המפרטת עבור כל שינוי את סווגו והמספר הרלוונטי מהנוהל האירופאי.
- 5.5.4. הבקשות המוגשות בקבוצה יטופלו על פי לוח הזמנים של השינוי המחמיר מבין המוגשים.
- 5.5.5. בקשות לשינויים הנובעים זה מזה ומוגשות בקבוצה יאושרו/ יידחו כקבוצה. לא ניתן יהיה לאשר חלק מהשינויים. שינויים שיוגשו בקבוצה (שלא מסוג IA, IA_{IN}) ושאינם נובעים זה מזה, לא יטופלו והבקשה תדחה.
- 5.5.6. אין לעכב הגשת בקשות לשינוי העלולות להשפיע על איכות, בטיחות או יעילות התכשיר, בשל הרצון להגיש בקשות לשינוי בקבוצה (grouping).
- 5.6. על שינויים מינוריים מסוג IA ניתן לדווח עד שנה מתאריך היישום.
- 5.7. שינויים מסוג IA שידווחו לאחר שנה מתאריך היישום יסווגו כשינוי מסוג IB unforeseen.
- 5.8. שינויים מסוג IA, IB ו-II חייבים בדיווח לפני יישומם. תאריך ההטמעה המשוער יהיה כדלהלן:
- 5.8.1. התאריך ישקף את הזמן הנדרש ליישום השינוי במפעל, דהיינו: תאריך הטמעת השינוי במערכת האיכות של יצרן התכשיר.
- 5.8.2. יוחרגו מן האמור בקשות לשינוי אשר להם השלכה על בטיחות התכשיר ו/או המטופל. בשינויים מסוג זה זמן ההטמעה יקבע לגופו של עניין.
- 5.9. השינויים המפורטים להלן, והמסווגים בנוהל השינויים האירופאי כשינויים מסוג IA, מסווגים על ידי המכון כשינויים מסוג IA_{IN}, בשל השפעתם על תעודת הרישום/איכות:



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 8 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

- 5.9.1 שינוי BII.a.3.a.2 - שינוי בהרכב חומרי טעם וצבע בתכשיר המוגמר.
- 5.9.2 שינוי BII.a.3.b.1 - שינוי בהרכב החומרים הבלתי פעילים בתכשיר המוגמר.
- 5.9.3 שינוי BII.a.4.a - שינוי במשקל ציפוי של טבליות.
- 5.9.4 שינוי BII.b.2.a - שינוי באתר שחרור של תכשיר סופי.
- 5.10 הפרמקופיאות המוכרות בישראל הינן EP, USP ו-JP. לאור זאת, בכל מקום בנוהל השינויים האירופאי בו מופיעה התייחסות לפרמקופיאה האירופאית (EP) ניתן להתייחס לפרמקופיאה מוכרת אחרת.
- 5.11 שינויים בבנקי תאים:
- 5.11.1 יש להמשיך ולהגיש בקשות לשינוי ב-MCB (Master Cell Banks).
- 5.11.2 אין צורך בהגשת בקשה לשינוי במקרה של הכשרת WCB (Working Cell Banks) חדש, כאשר מתקיימים התנאים הבאים:
- 5.11.2.1 פרוטוקול ההכשרה, גבולות הקבלה ותהליך היצור של WCB מתואר ומאושר בתיק הרישום שהוגש בישראל.
- 5.11.2.2 אין שינוי בפרוטוקול זה.
- 5.11.2.3 המידע יהיה זמין בחברה ויוגש למכון במקרה ויתבקש.
- 5.12 מעריך התיקים הבודק את הבקשה יכול שלא להסכים עם סיווג השינוי ולדרוש סיווג חדש.
- 5.13 ככלל מעריך התיק הבודק את הבקשה לשינוי רשאי לבקש מסמכים ונתונים נוספים על פי שיקול דעתו.
- 5.14 אין להגיש בקשה לשינוי עבור תכשיר חדש במהלך תהליך הרישום, לפני שניתן רישיון לתכשיר.
- 5.15 יחד עם בקשה לחידוש רישום ניתן לצרף בקשות לשינוי מסוג IA בלבד.
- 5.16 בקשות דחופות לשינוי ניתן להגיש רק במקרים הבאים:
- 5.16.1 סכנה לבריאות הציבור.
- 5.16.2 מחסור בשוק של תכשיר חיוני.
- 5.16.3 שינוי הנובע מחריגה.
- 5.16.4 שינויי זנים בחיסוני שפעת עונתיים.
- 5.17 שינויים דחופים יש לשלוח אל המכון בעותק קשיח:
- 5.17.1 עבור תכשירים ביולוגיים - למרכזת שינויים ביחידה לתכשירים ביולוגיים
- 5.17.2 עבור תכשירים כימיים גנריים - לראש צוות שינויים.
- 5.17.3 עבור תכשירים כימיים אתיים - לראש צוות תכשירים אתיים.



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/03	עמוד 9 מתוך 17

- 5.17.4. יש לציין על גבי טופס הבקשה לשינוי ועל גבי המכתב המלווה כי השינוי דחוף. במקביל יש לשלוח הודעה בדואר אלקטרוני לרכזות השינויים במחלקות, לפי הכתובות המפורטות בנספח 3.
- 5.17.5. על ההודעה בדואר האלקטרוני לכלול את הבקשה המלאה והסבר לסיבת הגשת השינוי כדחוף.
- 5.18. להלן לוחות הזמנים עבור סוגי השינויים:
- 5.18.1. שינוי מסוג IA - יוגש למכון תוך שנה מתאריך היישום. אישור על קבלת הבקשה יינתן תוך 40 ימים קלנדריים.
- 5.18.2. שינויים מסוג IA המוגשים יחד עם חידוש יטופלו בהתאם ללוחות הזמנים של הבקשה לחידוש.
- 5.18.3. שינוי מסוג IA_{IN} - יוגש למכון לפני יישום ויבדק תוך 40 ימים קלנדריים. אין ליישם השינוי ללא קבלת תשובת המכון.
- 5.18.4. שינוי מסוג IB - יוגש למכון לפני יישום ויבדק תוך 120 ימים קלנדריים. באם לא התקבלה תגובה מהמכון עד 120 ימים קלנדריים מיום ההגשה, ניתן ליישם את השינוי, למעט שינויים המשפיעים על תעודת הרישום. מכתב חסרים ישלח ע"פ הצורך ועצור את מניין הימים לבדיקת השינוי.. על בעל הרישום להשיב תוך 60 ימים קלנדריים על מכתב החסרים. תשובה סופית תתקבל תוך 30 ימים קלנדריים מתאריך קבלת תשובת בעל הרישום למכתב החסרים. באם לא התקבל אישור בפרק זמן זה, ניתן ליישם את השינוי, למעט שינויים המשפיעים על תעודת הרישום.
- 5.18.5. שינוי מסוג II - יוגש למכון לפני יישום ויבדק תוך 120 ימים קלנדריים. מכתב חסרים ישלח ע"פ הצורך. על בעל הרישום להשיב תוך 60 ימים קלנדריים על מכתב החסרים. תשובה סופית תתקבל תוך 30 ימים קלנדריים מתאריך קבלת תשובת בעל הרישום למכתב החסרים. אין ליישם השינוי ללא קבלת תשובת המכון.
- 5.18.6. בקשה דחופה לשינוי (כפי שמוגדר בסעיף 5.16) תיבדק תוך 15 ימי עבודה מיום קבלתה בדואר במכון, למעט שינויי זנים בחיסוני שפעת עונתיים.
- 5.19. תשובות בעל הרישום למכתבי חסרים מהמכון, ישלחו ישירות למעריך התיקים שבדק את הבקשה ופנה לבעל הרישום בכתב. על גבי התשובה יש לציין בצורה ברורה את מספר הפנייה.
- 5.20. במקרה שלא יתקבלו תשובות מבעל הרישום תוך פרק הזמן הנדרש, תידחה הבקשה ותיסגר. בעל הרישום יוכל להגיש את הבקשה מחדש והיא תטופל כבקשה חדשה לשינוי.
- 5.21. פניות ושאלות עבור בקשות לשינויים שהוגשו יש לשלוח בדואר אלקטרוני לרכזות השינויים (הכתובות מפורטות בנספח 3).



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 10 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

6. נספחים:

- 6.1 נספח מס' 1 : רשימת תיוג להגשת בקשה לשינוי EX-009A.
- 6.2 נספח מס' 2 : טופס בקשה לשינוי EX-009B.
- 6.3 נספח מס' 3 : כתובות דואר אלקטרוני.
- 6.4 נספח מס' 4 : רשימת שינויים להגשה למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ולמחלקת רישום.

7. שינויים:

גרסה	תאריך	השינוי
01	4/7/2012	מקור
02	28/04/2015	השינויים שבוצעו: 1. מסמכים ישימים- נוסף חוזר בנושא "הטמעת שינויים". 2. שינוי הגדרת ה"הגשה בקבוצה" ודרך ההגשה של שינויים אלה. 3. הוספת סעיף בנושא ביטול הגשת הצדקה לאי ביצוע מבחנים קליניים/Bio-Equivalence למחלקת רישום. 4. הוספת סעיף בנושא תאריך הטמעת שינויים. 5. טופס השינוי- הוסף סיווג אתי / גנרי / OTC /Bio-similar.
03		1. הוספת סעיף המסביר כיצד למלא את טופס הבקשה לשינוי. 2. הוספת סעיף בנושא הגשת שינויים בבנקי תאים. 3. הוספת סעיף להגשת PMF ע"ג CD בלבד. 4. פירוט לגבי תאריך הטמעת שינוי. 5. הורדת הדרישה להגשת הצדקה לאי הגשת מבחנים קליניים למחלקת רישום. 6. שינוי סיווג בקשות לשינוי שהינן מעבר בין פרמקופיאות מוכרות. 7. פירוט הסיווגים בסעיף מס' 1 של טופס הבקשה לשינוי והוספת סיווג OTC ותכשירים צמחיים. 8. הוספת "רשימת שינויים להגשה למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ולמחלקת רישום" כנספח לנוהל.



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 11 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

נספח 1- רשימת תיוג EX-009A/03

**רשימת תיוג להגשת בקשה לשינוי
ליחידה לתכשירים כימיים וליחידה לתכשירים ביולוגיים**

שם התכשיר: _____ מספר רישום: _____

- טופס בקשה לשינוי
- מכתב מלווה המפרט את מהות השינוי
- אישור רשויות לשינוי¹
- חומר תומך הרלוונטי לשינוי
- מסמכים רלוונטיים לשינוי. לדוגמה: תעודת איכות, CPP
- קבלה על תשלום אגרה
- CD

חתימת רוקח ממונה _____ תאריך _____



נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 12 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

נספח 2- טופס בקשה לשינוי EX-009B/03

בקשה לשינוי ברישום תכשיר רפואי מהיבט האיכות

מספר פנייה (למילוי ע"י המכון): _____

1. סיווג התכשיר: (יש למלא את כל הפרטים הרלוונטיים)

1.1. כימי ביולוגי תכשיר צמחי

1.2. וטרינרי הומני

1.3. אתי גנרי Bio-similar OTC

1.4. דחוף הגשה בקבוצה (Grouping)

(בסעיפים 1.2 ו-1.3 יש לסמן יותר ממשבצת אחת באם רלוונטי)

2. סוג הבקשה:

Type IA Type IA_{IN} Type IB (unforeseen) Type IB (foreseen) Type II

3. מס' השינוי הרלוונטי (מתוך נוהל ההנחיות האירופאי _____)

סמן את הסעיפים המתאימים בעמוד המתאים בהנחיות האירופאיות.

מצורף העמוד הרלוונטי המסומן.

מצורפים נתונים תומכים ומסמכים מתאימים.

מצורף אישור רשויות.

4. תשלום אגרה בסך _____ ₪ מספר קבלה _____

5. פרטי תכשיר (יש למלא באנגלית)

שם התכשיר וחוזק:	מס' תעודת רישום:
------------------	------------------



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 13 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

שם יצרן התכשיר מוגמר וכתובתו:	צורת מינון :
שם בעל הרישום בארץ וכתובתו:	שם רוקח ממונה, טלפון נייד, כתובת דואר אלקטרוני:

6. מהות השינוי (תיאור תמציתי של השינוי כולל הצדקה)

7. פרטי השינוי (יש להתייחס רק לפרטים שהשתנו):

רישום מוצע	רישום נוכחי

8. רשימת הפניות הפתוחות (חידושים ושינויים) לתכשיר זה ותאריך הגשתן :

9. רשימת התכשירים שעבורם הוגשה פנייה זהה (שם תכשיר, מספר רישום ותאריך פניה):

10. רשימת השינויים שהוגשו למכון הקשורים ו/או הנובעים מהשינוי המוגש:

11. תאריך יישום מתוכנן: _____

12. הצהרה - הנני מצהיר כי:



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 14 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

<input type="checkbox"/> אין כל שינויים נוספים מלבד אלו שצוינו בבקשה זו (בסעיף 7).
<input type="checkbox"/> עבור שינויים מסוג IA, IA _{IN} : כל התנאים בבקשה התקיימו, כפי שמפורט בנוהל השינויים האירופאי.
<input type="checkbox"/> כל המסמכים הדרושים הוגשו, כפי שמפורט בנוהל השינויים האירופאי.
עבור תכשירי ייבוא - <input type="checkbox"/> המסמכים שהוגשו עבור השינוי זהים למסמכים שהוגשו במדינה מוכרת (פרט שם המדינה _____). כל תוספת שתוגש בהקשר לשינוי זה תועבר מיידית למכון.

תאריך: _____ חתימת וחותמת רוקח ממונה: _____

(חלק זה ימולא ע"י המכון)
המלצת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, משרד הבריאות

עבור שינויים מסוג IA, IA_{IN}:

13. בקשתכם לשינוי מספר _____ תקפה/לא תקפה, על סמך הצהרותיכם בסעיף 12.

תאריך: _____ שם: _____ חתימה: _____

עבור שינויים מסוג IB, II

14. לאחר שנבדקו כל הנתונים שצורפו לבקשתכם אין / יש לנו התנגדות לביצוע השינוי

מספר _____.

15. הערות:

תאריך: _____ שם: _____ חתימה: _____



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות	המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עמוד 15 מתוך 17	נוהל מספר EX-009/03

נספח 3-כתובות דואר אלקטרוני

שם	תפקיד	דואר אלקטרוני
סימונה ברק	רכזת רישום תכשירים כימיים	Simona.Barak@moh.health.gov.il
אילה תמר	רכזת רישום תכשירים ביולוגיים	Ayala.Tamar@moh.health.gov.il
קרמלה וינטראוב	ראש צוות שינויים הערכת תיקים כימיה	Carmela.wajntraub@moh.health.gov.il
נירה מיזרוצקי	ראש צוות תכשירים אתיים	Nira.Mizrotsky@moh.health.gov.il
אריאלה גרזון	אחראית שינויים הערכת תיקים ביולוגיה	ariela.gerson@moh.health.gov.il



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
EX-009/03 נוהל מספר	עמוד 16 מתוך 17

נספח 4- רשימת שינויים להגשה למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ולמחלקת רישום

	רק אישור מכון	רק אישור מחלקת הרישום	אישור מחלקת הרישום וגם המכון
A.1 Change in the name and/or address of the marketing authorisation holder		X	
A.2 Change in the (invented) name of the medicinal product		X	
A.3 Change in name of the AS			X
A.4 Change in the name and/or address of a manufacturer or supplier of the AS			X
A.5 Change in the name and/or address of a manufacturer of the FP		X	
A.6 Change in ATC Code / ATC Vet Code		X	
A.7 Deletion of manufacturing sites		X	
B.I.a.1 Change in the manufacturer of a starting material			X
B.I.a.2 Changes in the manufacturing process of 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 parameters of an AS	X		
B.I.b.2 Change in test procedure for AS	X		
B.I.c.1 Change in immediate packaging of the AS	x		
B.I.c.2 Change in the specification packaging of the AS	X		
B.I.c.3 Change in test procedure for the immediate packaging of the AS	X		
B.I.d.1 Change in the storage period or storage conditions of the AS	X		
B.I.e.1 Introduction of a new design space for the AS	X		
B.I.e.2 Introduction of a post approval change management to the AS	X		
B.I.e.3 Deletion of an approved change management protocol related to the AS	X		
B.II.a.1 Change for product marking		X	
B.II.a.2 Change in the shape of the pharmaceutical form			X
B.II.a.3 Changes in the composition of the FP			X
B.II.a.4 Change in coating weight of capsule shells			X
B.II.a.5 Change in concentration of a single-dose			X
B.II.a.6 Deletion of the solvent / diluent container		X	
B.II.b.1 Replacement or addition of a manufacturing site of the FP			X
B.II.b.2 Change to batch release arrangements and QC testing of the FP			X
B.II.b.3 Change in the manufacturing process of the FP	X		



חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
EX-009/03 נוהל מספר	עמוד 17 מתוך 17

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 parameters of an excipient	X		
B.II.c.2 Change in test procedure for an excipient	X		
B.II.c.3 Change in source of an excipient with TSE risk			X
B.II.c.4 Change in synthesis of a non-pharmacopoeial excipient	X		
B.II.d.1 Change in the specification parameters of the FP			X
B.II.d.2 Change in test procedure for the FP	X		
B.II.d.3 Variations related to the introduction of real-time release or parametric release of the FP	X		
B.II.e.1 Change in immediate packaging of the FP			X
B.II.e.2 Change in the specification parameters of the packaging of the FP			X
B.II.e.3 Change in test procedure for packaging of the FP	X		
B.II.e.4 Change in shape or dimensions of the container or closure			X
B.II.e.5 Change in pack size of the FP			X
B.II.e.6 Change in any part of the packaging material			X
B.II.e.7 Change in supplier of packaging components	X		
B.II.f.1 Change in the shelf-life or storage conditions of the FP			X
B.II.g.1 Introduction of a new design space for the FP	X		
B.II.g.2 Introduction of a post approval change management protocol related to the FP	X		
B.II.g.3 Deletion of an approved change management protocol related to the FP	X		
B.III.1a Submission of a new or updated Ph. Eur. certificate of suitability	X		
B.III.1b Submission of a new TSE certificate of suitability	X		
B.III.2 Change to comply with Ph. Eur. pharmacopoeia	X		
B.V.a.1 Inclusion of a new PMF	X		
B.V.a.2 Inclusion of a new Vaccine Antigen Master File	X		
B.V.c.1 Update of the quality dossier to implement changes	X		