

السادة شركات الأدوية/

نتشرف بأن نعرض على سيادتكم قرار لجنة المتغيرات للمستحضرات الصيدلانية المسجلة بجلستها في ٢٠١٣/٣/١٩ بشأن التعليمات التي يجب أتباعها لإضافة أو تغيير مصدر للمادة الخام الفعالة للمستحضرات الصيدلانية المسجلة.

التعليمات المتبعة لإضافة أو تغيير مصدر للمادة الخام الفعالة للمستحضرات الصيدلانية المسجلة

أولاً: القواعد:

- ١- لا يزيد مصدر المادة الخام للمستحضر عن ثلاثة مصادر فقط لكل مادة.
- ٢- أن تتبع شهادة التحليل (COA) الخاصة بالخامة الدستورية المواصفات المذكورة في الدستور المشار إليه في شهادة التحليل.
- ٣- لا يسمح للشركة بالتقدم بشهادة مواصفات **In House** لمادة دستورية فيما عدا ان تقوم الشركة بتضييق الحدود المسموح بها (**Tightening specification limits**).
- ٤- يسمح للشركة بتغيير المرجعية الدستورية لمواصفات المادة الخام من دستور الى آخر وذلك للمستحضرات غير الدستورية.
- ٥- يسمح للشركة بعمل تحديث لمرجعية مواصفات المادة الخام (مثل: تحديث دستور الأدوية الأمريكي من **USP31** الى **USP33**) ولا يسمح بالعكس.
- ٦- إذا كانت المادة الخام دستورية يتم عمل الآتي:
 - أ) تحليل المادة الخام طبقاً للدستور الذي تتبعه شهادة التحليل وذلك بقسم المراقبة بالهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية على ان يشتمل التحليل على **Degradation products and/or related substance(s)** وتقوم الشركة بتوفير المواد القياسية الخاصة بالمادة الخام والـ **Degradation products and/or related substance(s)**.
 - ب) تحليل أول تشغيلية إنتاجية للمستحضر المحضر من المادة الخام من المصدر الجديد وذلك بقسم التسجيل بالهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية.
 - ج) تقديم دراسة الثبات المعجلة لمدة ٣ شهور على التشغيلية الإنتاجية الأولى أو **pilot batch** المحضرة من المادة الخام من المصدر الجديد وذلك خلال ٦ أشهر من تاريخ إنتاج التشغيلية.
 - د) تقديم **In-vitro dissolution study compared to innovator** بالمصنع وذلك للأشكال الصيدلانية التي تتطلب ذلك.
- ٧- إذا كانت المادة الخام غير دستورية (**In House Specification**) يتم عمل الآتي:
 - أ) تحليل المادة الخام طبقاً لشهادة التحليل وطريقة التحليل المقدمة من الشركة وذلك بقسم المراقبة بالهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية مع تقديم الشركة المواد القياسية اللازمة للتحليل.
 - ب) تحليل أول تشغيلية إنتاجية للمستحضر المحضر من المادة الخام من المصدر الجديد وذلك بقسم التسجيل بالهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية.
 - ج) تقديم دراسة الثبات المعجلة لمدة ٣ شهور على التشغيلية الإنتاجية الأولى أو **pilot batch** المحضرة من المادة الخام من المصدر الجديد وذلك خلال ٦ أشهر من تاريخ إنتاج التشغيلية.
 - د) تقديم **In-vitro dissolution study compared to innovator** بالمصنع وذلك للأشكال الصيدلانية التي تتطلب ذلك.
 - هـ) عمل **Bioequivalence study** وذلك في الحالات التي تراها اللجنة.

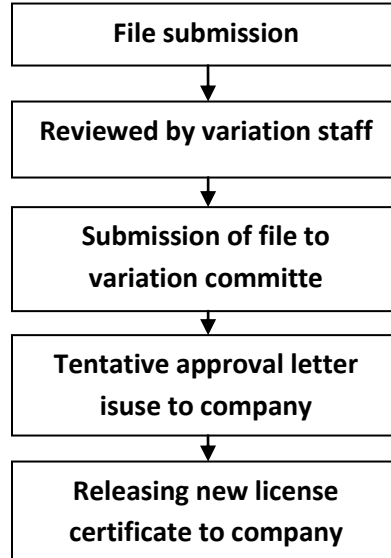
٨- عند استخدام مصدر للمادة الخام مدرج في إخطار التسجيل ولم يسبق استخدامه في الإنتاج من قبل فيتم تطبيق ما تم ذكره في الفقرتين ٦ و ٧ على حسب كون المادة الخام دستورية أو غير دستورية على أن يتم تقديم دراسة التكافؤ الحيوى على المستحضر المحضر من المادة الخام من المصدر الأول ويتم تقديم **comparative in-vitro dissolution study compared to innovator** على المستحضر من المصدرين الآخرين.

ثانياً: المستندات:

- ١- خطاب معتمد ومختوم من الشركة صاحبة المستحضر (على ورق الشركة) موضحاً به طلب الشركة الموافقة على إضافة أو تغيير المورد.
- ٢- صورة من آخر إخطار تسجيل صدر للمستحضر بجميع مرفقاته ويراعى أن يكون إخطار التسجيل ساري.
- ٣- صورة من شهادة تحليل المستحضر بالهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية (شعبة تسجيل) وصورة من موافقة التسعيرة الخاصة بالمستحضر وذلك للإخطارات المحررة بالشكل القديم.
- ٤- صورة سارية من شهادة GMP لكل مصنع مذكور بها اسم المادة الخام أو مستند معتمد مثل شهادة EDQM يفيد أن المصنع يقوم بتصنيع هذه المادة الخام وهذه الشهادة تكون معتمدة ومختومة من قبل رئيس مجلس إدارة الشركة مالكة المستحضر بمصر أو من ينوب عنه.
- ٥- صورة من شهادة تحليل الخامة COA من كل مصنع، وصورة من المراجع التي تتبعها شهادة التحليل (مثل: دستور الأدوية الأمريكى أو الأوروبىالخ) على أن تكون شهادات التحليل الخاصة بالخام معتمدة ومختومة من قبل رئيس مجلس إدارة الشركة مالكة المستحضر بمصر أو من ينوب عنه.
- ٦- خطاب أو فاتورة توضح العلاقة بين المصنع والمورد (فى حالة إختلاف المصنع عن المورد).
- ٧- تعهد معتمد ومختوم من الشركة بموردين المواد الخام الفعالة المستخدمة فى التصنيع مذكور به الآتى:-
 - أ) اسم المستحضر وتركيزه.
 - ب) اسم المادة الخام المستخدمة فى التصنيع.
 - ج) اسم المصنع وبلد المنشأ.
 - د) اسم المورد وبلد المنشأ.
- ٨- تعهد بمكان تخزين المستحضر وذلك للإخطارات المحررة بالشكل القديم.
- ٩- تعهد بأن الإخطار المقدم هو آخر إخطار صدر للمستحضر حتى تاريخه، وأن الملف المقدم يشمل كافة المتغيرات والموافقات الصادرة للمستحضر حتى تاريخه.
- ١٠- اقرار موقع من رئيس مجلس ادارة الشركة ومعتمد بختم الشركة يفيد بان جميع البيانات الواردة بالمستندات المرفقة صحيحة وعلى مسئولية الشركة.
- ١١- صورة من جميع الموافقات، أو التغيرات، أو القرارات الصادرة من الإدارة المركزية للشئون الصيدلانية الخاصة بالمستحضر المقدم.
- ١٢- يتم تقديم خطاب من الشركة صاحبة المستحضر بالخارج يفيد الموافقة على إضافة أو تغيير مصدر المادة الخام الفعالة وذلك للمستحضرات المسجلة بتصريح من شركة اجنبية (Under License).
- ١٣- إيصال دفع الرسوم المقررة ١٠٠٠ جنية.

ثالثاً: الإجراءات:

- ١- تقوم الشركة بتقديم الملف الخاص بإضافة أو تغيير مصدر للمادة الخام الفعالة لقسم المتغيرات على أن يكون الملف المقدم مستوفياً للطلبات السالف ذكرها.
- ٢- يتم مراجعة شهادات التحليل الخاصة بالمواد الخام ومطابقتها بالمراجع التي تتبعها شهادة التحليل (مثل: دستور الأدوية الأمريكي أو الأوروبي.....الخ) وكذلك التأكد من صحة شهادة الـ **GMP** وذلك بواسطة الأقسام المعنية.
- ٣- عرض الطلب المقدم من الشركة على لجنة المتغيرات للمستحضرات الصيدلانية المسجلة لإبداء الرأي.
- ٤- يتم إصدار موافقة مبدئية للشركة لإجراء الدراسات والفحوص المذكورة بالقواعد المتبعة سالفاً والتي تقرها اللجنة على أن يكون موضعاً بها ضرورة التوجه لقسم الاستيراد لإتخاذ اللازم فى ضوء متطلبات اللجنة ومرفق بها شهادة تحليل المادة الخام التي تم مراجعتها من قبل قسم المتغيرات للمستحضرات الصيدلانية المسجلة ويتم إبلاغ الأقسام المختصة بصورة من الموافقة المبدئية.
- ٥- يتم إعادة تحرير إخطار تسجيل المستحضر مذكوراً به مصدر المادة الخام الفعالة بعد إستيفاء الشركة الطلبات المذكورة بالموافقة المبدئية.



ملحوظة:

- يتم إرسال عينة من المستحضر المنتج باستخدام مصدر المادة الخام الجديد للتحليل إما من **Pilot batch** ولا يتم تداولها بالإسواق أو من التشغيل الإنتاجية الأولى على ألا يتم تداولها بالسوق إلا بعد ورود مطابقة الهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية ونتيجة مراجعة دراسة الثبات المقدمة من الشركة من قبل لجنة الثبات وكذلك موافقة إدارة التكافؤ الحيوى على الدراسات المقدمة (**In-vitro dissolution or Bioequivalence Study**) وذلك فى الحالات التي تتطلب ذلك.