السنة :	2015	تعليمات لسنة 2015 (أسس تسجيل الدواء لسنة 2015) وتعديلاتها	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	21		الصفحة	591
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

أسس تسجيل الدواء لسنة 2015 صادرة عن مجلس ادارة المؤسسة العامة للغذاء والدواء في جلسته رقم (38) تاريخ (25/11/2015) استنادا للمادة (5) من قانون الدواء والصيدلة رقم 12 لسنة 2013 وتعديلاته والمادة (7) من قانون المؤسسة العامة للغذاء والدواء رقم 41 لسنة 2008

المادة (1)

تسمى هذه الاسس اسس تسجيل الدواء لسنة 2015 ويعمل بها من تاريخ نشرها في الجريدة الرسمية.

المادة (2)

يكون للكلمات والعبارات الواردة في هذه الاسس المعاني المخصصة لها في المادة (2) من قانون الدواء والصيدلة الساري المفعول او كما يلي، ما لم تدل القرينة على غير ذلك:

القانون: قانون الدواء والصيدلة الساري المفعول.

المؤسسة: المؤسسة العامة للغذاء والدواء.

المدير العام: مدير عام المؤسسة.

المديرية: مديرية الدواء في المؤسسة.

اللجنة: أي لجنة فنية لتسجيل الادوية مشكلة وفقا لأحكام القانون وحسب مقتضى الحال.

الشركة مالكة حق التسويق: هي الشركة المسؤولة عن جودة وسلامة وفعالية المستحضر والتأكد من تصنيعه حسب متطلبات الممارسة الجيدة للتصنيع الدوائي، وإجازة تشغيلات المستحضر النهائي (batch release for the market) ومتابعته بعد التسويق والاجراءات المتعلقة بالبيع والسحب والاتلاف، ويجب ان تكون شركة صانعة (معتمدة لدى المؤسسة) او مكتباً مالكاً او مملوكاً لشركة صانعه معتمدة لدى المؤسسة.

وتعتبر أي من الجهات التالية مالكة لحق التسويق:

مصنع الادوية المحلي المعتمد لدى المؤسسة والذي يقوم بتصنيع الدواء بشكل كامل أو جزئي داخل أو خارج المملكة او يقوم بإجازة التشغيلة.

مالك حق التسويق الوارد ذكره في شهادة حرية البيع (للأدوية المسجلة التي توقف استيرادها من مالك حق التسويق لها ولا يوجد لها بدائل وذلك لغايات تحقيق الامن الدوائي وبموافقة اللجنة العليا.

بلدة المنشأ: تعتبر أي من الجهات التالية بلدة المنشأ:

أ. بلد الشركة الصانعة للدواء.

ب. بلد مالك حق التسويق.

المادة الكيميائية الجديدة (لغايات حماية البيانات): هي الدواء الحاوي على مادة فاعلة أو مواد فعالة يعزى لها الاثر الفسيولوجي أو الفارماكولوجي ولم يمض على تسجيل أي من مواده منفردة أو مجتمعة أكثر من 18 شهرا في اول بلد في العالم، وبغض النظر عن أي اختلاف، على سبيل المثال لا الحصر، اختلاف في نوع الملح، الاستر، الإثر، الايزومر، المعقد، أو أية مشتقات اخرى. كما يعتبر الدواء محتويا على نفس المادة الكيميائية الفاعلة حتى في حال الإختلاف في البوليمورف او المستقلب او الايانشمر او المذيب او حجم الدقائق او التوليفة أو المزيج أو طريقة الاستخدام او الشكل الصيدلاني أو التركيز.

الادوية البيولوجية: هي الادوية التي تحتوي على مادة فعالة أو اكثر مصنعة او مشتقة من مصدر بيولوجي والتي تعتمد في تكوينها على البروتينات المستمدة من خلايا الكائنات الحية، والتي تصنع بإحدى الطرق الواردة بالملحق رقم (10).

المادة (3)

تعتمد هذه الاسس لغايات تسجيل وتجديد تسجيل وإلغاء تسجيل الأدوية، وتطبق على الدواء الجديد والدواء الذي له مثيل مسجل والأمصال والمطاعيم

والأدوية البيولوجية.

المادة (4)

يحظر تداول الدواء الا بعد تسجيله واتخاذ القرار المناسب بما يتقرر تسعيره وصدور رقم تسجيل له.

المادة (5)

يحظر تسجيل الدواء الا بعد اعتماد موقع او مواقع تصنيعه حسب الاسس المعتمدة لذلك.

المادة (6)

تقديم طلب التسجيل:

أ- يقدم طلب تسجيل الدواء من قبل الصيدلي المسؤول في (مستودع الادوية / مصنع الأدوية المحلي) مرفق به الملف المكتمل الوثائق حسب المتطلبات الواردة في الملحق رقم (1) من هذه الاسس.

ب- يقدم طلب تسجيل الدواء المثيل لدواء محمية بياناته (الحاوي على مادة كيميائية جديدة) وذلك في السنة الاخيرة قبل انتهاء الحماية كحد اقصى من قبل الصيدلي المسؤول في المستودع / مصنع الادوية المحلي ويرفق به الملف المكتمل الوثائق حسب المتطلبات الواردة في الملحق رقم (1) ويعطى تسلسلا ضمن ملفات الادوية التي لها مثيل مسجل محمية بياناته.

ج- اذا كان الدواء المقدم للتسجيل يصنع تعاقديا، فعلى طالب التسجيل تحقيق المتطلبات الواردة في ملحق رقم (2)، اضافة للمتطلبات الواردة في الملحق رقم (1) من هذه الاسس.

د- اذا كان الدواء المقدم للتسجيل يصنع بترخيص فعلى طالب التسجيل تحقيق المتطلبات الواردة في ملحق رقم (3) إضافة للمتطلبات الواردة في الملحق رقم (1) من هذه الاسس.

ه- اذا كان الدواء المقدم للتسجيل يصنع من شركة اخرى غير التي طورت المستحضر بموجب نقل تكنولوجيا فعلى طالب التسجيل تحقيق المتطلبات الواردة في ملحق رقم (4) بالإضافة الى المتطلبات في الملحق رقم (1) من هذه الأسس.

و- على طالب التسجيل ان يقدم شهادات الاسعار حسب أسس التسعير الصادرة.

ز- على طالب التسجيل ان يقدم دراسات الثبات حسب الملحق رقم (9) من هذه الاسس.

ح- لغايات تسجيل الدواء الذي له مثيل مسجل يجب تقديم دراسة تكافؤ حيوي تثبت تكافئة مع الدواء الاصيل للأدوية التي تنطبق عليها وحسب اسس دراسات التكافؤ الحيوي المعتمدة لدى المؤسسة.

المادة (7)

تمنح الادوية الأولوية في دراسة طلب تسجيلها اذا كانت:

1- اول وثاني دواء مثيل للدواء الأصيل (سواء للأدوية الأصلية الحاوية على مادة فعالة واحدة او اكثر).

2- الدواء الذي له ميزة علاجية، ويعتبر ما يلي اسس اعتبار الميزة العلاجية:

- دواء واعد لمعالجة مرض صعب يهدد الحياة او يؤدي الى إعاقة.

- دواء يستخدم لمعالجة مرض لم تعد الأدوية المسجلة سابقا قادرة على علاجه او انها لم تعد تصلح كخيار لمعالجته.

3- الأدوية الواردة ضمن قائمة "الأدوية المطلوب تزويد السوق الدوائي بها".

4- الادوية الحاصلة على صفة دواء واعد من احدى الجهات الصحية المرجعية العالمية.

5- تمنح الأدوية التي تحتوي على مادة كيميائية جديدة ((New chemical Entity (NCE)) والأدوية البيولوجية و الأمصال والمطاعيم الحاصلة على:

أ. شهادات حرية بيع من هيئة الغذاء و الدواء الأمريكية و الاتحاد الأوروبي (EMA) الأولوية في دراسة طلب تسجيلها واعتماد مواقع تصنيعها على أن يرفق مع طلب التسجيل تقييم (Assessment/review report) للأدوية من الهيئات الصحية، و أن يتم تسجيلها خلال مدة لا تزيد على 60 يوما من تاريخ تقديم الطلب المكتمل الوثائق وفقا التعليمات يقرها المدير العام بهذا الخصوص.

ب. شهادات حرية بيع من هيئة الغذاء والدواء الأمريكية أو الاتحاد الأوروبي (EMA) الأولوية في دراسة طلب تسجيلها واعتماد مواقع تصنيعها على أن يرفق مع طلب التسجيل تقييم (Assessment/review report) للأدوية من الهيئة الصحية المطلوب اعتمادها، وأن يتم تسجيلها خلال مدة لا تزيد على 90 يوما من

تاريخ تقديم الطلب المكتمل الوثائق وفقا لتعليمات يقرها المدير العام بهذا الخصوص.

6- "تمنح الأمصال والمطاعيم المطلوبة لبرنامج التطعيم الوطني والحاصلة على التأهيل المسبق من قبل منظمة الصحة العالمية الأولوية في دراسة طلب تسجيلها (المقدم أصولياً لدى المؤسسة) واعتماد مواقع تصنيعها وفحصها ودراسة التغييرات عليها بعد تسجيلها وتجديد تسجيلها على أن يتم تسجيلها خلال مدة لا تزيد على 120 يوماً من تاريخ تقديم الطلب المكتمل الوثائق وأن يتم دراسة الطلب خلال أول شهر من تاريخ تقديمه".

المادة (8)

معايير تسجيل الدواء:

لغايات تسجيل الدواء تعتمد اللجنة عند تقييم طلب التسجيل المكتمل الوثائق (وفق الملاحق الواردة) في هذه الاسس، المعايير التالية:

* فعالية الدواء.

* مأمونية الدواء.

* جودة الدواء.

المادة (9)

يشترط لتسجيل الادوية ما يلي:

أ- ان يكون الدواء المطلوب تسجيله مسجلا ومتداولا فعليا في بلد المنشأ وبنفس التركيبة وفي حال عدم التداول بيان اسباب ذلك وتقديم شهادة حرية بيع من إحدى الدول المعتمدة لدى المؤسسة وبنفس التركيبة.

ب- ان يكون الدواء المطلوب تسجيله مضى على تداوله سنة على الاقل في بلد المنشأ او إحدى الدول المعتمدة لدى المؤسسة.

ج- الأمصال والمطاعيم بما فيها مستحضرات الحساسية المطلوب تسجيلها مسموح باستعمالها ومستعملة فعليا في بلد المنشأ بنفس التركيبة، وفي حال عدم التداول بيان اسباب ذلك وتقديم شهادة حرية بيع من إحدى الدول المعتمدة لدى المؤسسة وبنفس التركيبة.

د- للمدير العام بتوصية من اللجنة استثناء الأدوية المستخدمة لمعالجة الامراض الوبائية والمستوطنة والأدوية ذات الميزة العلاجية من أحكام البند (ب) و (ج) من هذه المادة أعلاه لتحقيق الأمن الدوائي.

المادة (10)

تسجيل الأدوية بتعبئة كبيرة (أي بتعبئه غير المخصصة للبيع للجمهور بشكلها النهائي) اذا كانت وحداتها (كبسولات او اقراص او غيرها) مغلفة بغلاف خارجي عازل للمؤثرات الجوية.

المادة (11)

أ- اذا احتوى الدواء بالشكل الصيدلاني الحقن على المخفف او المذيب (Diluent) ضمن نفس عبوة الدواء يلحق تسجيله به (حسب المتطلبات الواردة في الملحق (12)) بعد اعتماد الموقع التصنيعي له على ان تكون مدة صلاحيته مساوية او اكثر من مدة صلاحية الدواء الخاص به، اما في حال وجوده بعبوة منفصلة ليس ضمن عبوة الدواء يسجل كدواء منفصل.

ب- اذا احتوى الدواء بالشكل الصيدلاني غير الحقن مثل الشرابات التي تؤخذ بالفم على المخفف او المذيب يشترط ان يكون المخفف او المذيب المستخدم ضمن عبوة المستحضر "sterile" او "purified water for reconstitution" ولا يشترط اعتماد الموقع التصنيعي له.

المادة (12)

يجب ذكر المعلومات المشار اليها في الملحقين رقم (6,5) من هذه الاسس على العبوتين الداخلية والخارجية للدواء وعلى نشرته الداخلية، على ان تكون المعلومات مطبوعة بوضوح ويصعب إزالتها.

المادة (13)

أ- تبت اللجنة في أي طلب تسجيل دواء يرد إليها خلال مدة لا تزيد على (180 يوما) مائة وثمانين يوما وذلك من تاريخ تقديم الطلب المكتمل الوثائق.

ب- تبت اللجنة في أي طلب تسجيل مكتمل الوثائق للدواء المثيل لدواء محمية بياناته (الحاوي على مادة كيميائية جديدة) خلال مدة لا تزيد على (180 يوما) مائة وثمانين يوما" قبل انتهاء تاريخ الحماية على ان يصدر قرار التسجيل لها في اول يوم بعد انتهاء الحماية.

ج- لمقدم طلب التسجيل الحق بالاعتراض على قرار اللجنة برفض تسجيل الدواء خلال مدة اقصاها 30 يوما من تاريخ تبلغه بالقرار ويقدم الاعتراض الى لجنة الاعتراضات.

د- تعلم المؤسسة الجهات المعنية بالأدوية المسجلة كنقابة الصيادلة والاطباء واتحاد منتجي الادوية، جمعيات مستوردي الادوية ومالكي مستودعات الادوية وغيرها، عن كل دواء تم تسجيله وتنشر الادوية المسجلة والمقدمة للتسجيل على الموقع الالكتروني للمؤسسة.

المادة (14)

ان تسجيل دواء ما لا يعني قبول تسجيله بكافة اشكاله الصيدلانية وجميع تراكيزه، وانما يجب تقديم طلب تسجيل لكل منها بما يتوافق مع التعليمات الاوروبية (EMA-line extension) وحسب التعليمات التي تصدرها المؤسسة.

المادة (15)

أ- مع مراعاة تحقيق الامن الدوائي للمدير العام بتوصية من اللجنة الحق باتخاذ أي من او بعض او كل من الاجراءات التالية:

حظر استيراد او وقف توزيع او وقف بيع او منع تداول او تعليق تسجيل او إلغاء تسجيل او استرجاع الدواء في أي من الحالات التالية:

1- اذا تبين للجنة سميته او عدم جودته او عدم فعاليته او ان فعاليته اقل من المطلوب بناء على تقرير من منظمة الصحة العالمية او من الشركة الصانعة او من أي جهة اخرى تعتمدها المؤسسة.

2- اذا تبين انه غير مسموح تداوله او اوقف تداوله بعد ان كان متداولا في البلد الذي اعتمد عليه عند تسجيله.

3- إذا تم التسجيل بناء على معلومات غير صحيحة.

4- إذا لم يقم مقدم الطلب بتسجيل الدواء مجددا عند إجراء أي من التغييرات وفق احكام المادة (16 – ب) من هذه الاسس.

5- إذا لم يقم مقدم الطلب بالحصول على الموافقة عند إجراء أي من التغييرات الواردة في المادة (16 – أ) من هذه الأسس.

ب- تبلغ الجهة المعنية بقرار المدير العام المشار اليه في الفقرة (أ) من هذه المادة والمدة الزمنية التي تم منحها له بتنسيب من اللجنة لتصويب الوضع.

ج- يحق للجهة المعنية الاعتراض على قرارات المدير العام الواردة في الفقرة (أ) من هذه المادة خلال مدة 30 يوماً من تاريخ تبلغه بالقرار.

المادة (16)

أ- عند إجراء أي تغيير على الدواء بعد تسجيله تطبق تعليمات التغييرات على الادوية المسجلة الصادرة عن المؤسسة.

ب- عند تغيير المادة الفاعلة او الشكل الصيدلاني يقدم طلب تسجيل جديد.

ج- عند إجراء تعديل في نظام الترقيم او تعديل المعلومات في ملفات الإنتاج والرقابة النوعية لمستحضرات الامصال والمطاعيم والمستحضرات البيولوجية بما فيها مستحضرات الحساسية او اجراء أي تغيير يجب تقديم المرجعية لمتطلبات هذا التغيير وموافقة الجهة الصحية في بلد المنشأ حسب كل حالة.

د- للمستحضرات التي تحتوي على (منتجات البلازما) في حال إجراء تغيير في مصدر البلازما المعتمد لدى المؤسسة يجب تقديم ملف Plasma Master File للمستحضر وموافقة الجهة الصحية على ذلك.

ه- عند إجراء تحديث على السلالات لمستحضرات الأمصال والمطاعيم، يجب تقديم توصيات EMA & WHO ، وشهادة حرية بيع بالسلالات المحدثة مصدقة اصوليا، ونشرة داخلية مصدقة، وتحديث النشرة الداخلية الغلاف الخارجي والداخلي وتعهد تقديم دراسة الثبات للمستحضر.

المادة (17)

يجب تقديم طلب لتجديد تسجيل دواء مضى على تسجيله او تجديد تسجيله خمس سنوات وفق المتطلبات الواردة في الملحق رقم (7) من هذه الاسس.

المادة (18)

تخضع المواد الاولية الداخلة في تصنيع الادوية المعدة للتداول في المملكة للمتطلبات الواردة في الملحق رقم (11).

المادة (19)

يقدم ملف تسجيل عن كل مجموعة من المجموعات لأدوية الحساسية (Allergen) على ان يحتوي الملف الفني التفاصيل الفنية اللازمة لكل نوع من الأنواع الداخلة في المجموعة:

1) pollens: Trees, Grass, Weeds.

2) Animals Insect & Venoms.

3) Food.

4) Moulds & Yeasts.

5) Mites.

المادة (20)

تنظر لجنة دراسة الاعتراضات في الاعتراضات المقدمة على القرارات الصادرة بموجب احكام القانون وفقا لأحكام المادة (13) منه على ان تتخذ قراراتها خلال شهر من تاريخ تقديم الاعتراض.

المادة (21)

تلغى اسس تسجيل الادوية والامصال والمطاعيم لسنة 2004 وتعديلاتها وملاحقها بما فيها ملحق رقم 10 المتعلق بمتطلبات تسجيل دواء فيتامين (د) وتعليمات دراسات الثبات للأدوية عند تقديمها للتسجيل لسنة 2013 وتعليمات تجديد تسجيل الدواء لسنة 2015.

وزير الصحة

رئيس مجلس ادارة المؤسسة

الدكتور علي حياصات

منشورات قسطاس
www.qistas.com
خدمة العملاء : 0096265538895
جميع حقوق النشر محفوظة

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 1 لسنة 2015 (ملحق متطلبات ملف تسجيل الدواء لسنة 2015) وتعديلاته	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	1		الصفحة	597
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

المادة (1)

تقدم المعلومات الواردة في هذا الملحق داخل ملف كرتوني مقوى او ما يشابهه يحمل اسم الدواء التجاري وشكله الصيدلاني واسم المادة الفاعلة وتركيزها على غلافه الخارجي وعلى جانبه مطبوعا بالعربية والانجليزية

(Check List Regarding CTD Submission for Drug Registration Purposes)

Section	Module 1: Administrative Documents
1 .0	Cover letter.
1 .1	Comprehensive Table of Contents (Module 2 – 5).
1 .2	Application Forms (JFDA forms):
1 .2. 1	Check List
1 .2 .2	Drug Registration form
1 .2 .3	Technical committee form.
1 .2 .4	Computer application Form
1 .2 . 5	JFDA Stability Report Form
1 . 3	Product Information:
1 .3.1	SPC (Summary of product characteristics), Labeling, Package leaflet.
1 .3 .2	Mock – up.
1 .3 .3	Specimen (One Registration sample).
1.4	Specific Requirements for Different Types of Applications:
1 .4 .1	Information for application type (Generic, Bio – similar….).
1 .4 .2	Information for submission type (Technology Transfer, under license……)
1.5	Information related to Pharmacovigilance:
1 .5. 1	Pharmacovigilance System.
1 .5. 2	Risk-management System.
1.6	Other information:
1. 6.1	List of Similar Product Available in local Market.
1. 6.2	Detailed Comparison between Generic Leaflet & Originator (for generic drugs).
1.6 .3	Declaration from the manufacturer about the ingredient / s from human or animal origin included in the composition of the product and their source and the related certificates (TSE CEP).
1. 6 . 4	List from manufacturer to declare the worldwide registration status: (registered / Marketed (date), under registration, rejected (with reason)).
1. 6 . 5	Technical Contract ((Open part) in case of contract manufacturing.
1. 6 .6	Health authority approval of the latest Plasma master file (if the product contain plasma derivatives).
1. 6 .7	Certificates:
1. 6 .7. 1	Certificate of Pharmaceutical product (CPP) according to WHO format Certified and Legalized.
1. 6 .7. 2	SmPC certified and legalized from country of origin (excluding generics).
1 .6 7. 3	Price certificates: (for imported products) (priced drug): - Public Price Certificate showing Price Structure: Ex.f, WSP, PP, (Certified and Legalized): if Vat included specify.

	- Price structure from median countries. - Export Price letter for Jordan & Export price to Saudi Arabia (if marketed).
1. 6 . 7 .4	Prices certificate: (for local products) Suggested Public price/ Pharmacist price or hospital price (for priced drug).
1. 6 . 7 .5	JFDA approval certificate for the Manufacturing site / s (for the same production line) (or copy of the request letter for approval (date and number)).
1. 6 . 7 .6	A copy of JFDA committee approval of the B.E or the Comparative Dissolution Profile should be provided (for generic drugs).
Section	Module 2 CTD Summaries
2 . 1	CTD table of contents (Module 2 – 5)
2 . 2	CTD introduction
2 . 3	Quality Overall Summary.
2.4	Non Clinical Overview.
2.5	Clinical Overview.
2.6	Non clinical Written and Tabulated Summary.
2.7	Clinical Summary.
Section	Module 3 Quality
3 .2. S	Drug Substance (name of the active ingredient, manufacturer):
3. 2. S . 1	General Information (name of drug substance, manufacturer):
3. 2. S.1 .1	Nomenclature.
3. 2. S.1 .2	Structure.
3. 2. S.1 .3	General Properties.
3. 2. S. 2	Manufacture (name, manufacturer):
3. 2. S. 2.1	Manufacturer (s).
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process & process controls.
3.2.S.2.3	Control of Materials
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps & intermediates.
3.2.S.2.5	Process Validation.
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development
3.2.S.3	Characterization (name, manufacturer)
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics (name, manufacturer)
3.2.S.3.2	Impurities (name, manufacturer)
3.2.S.4	Control of Drug Substance (name, manufacturer)
3.2.S.4.1	Specification.
3.2.S.4.2	Analytical Procedures.
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures.
3.2.S.4.4	Batch Analysis.
3.2.S.4.5	Justification of Specification
3.2.S.5	Reference Standards or Materials (name, manufacturer).
3.2.S.6	Container Closure System (name, manufacturer).
3.2.S.7	Stability (name, , manufacturer).
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions.
3.2.S.7.2	Post – approval Stability protocol & Commitments.
3.2.S.7.3	Stability Data
3.2.P	Drug Product
3. 2. P.1	Description and Composition of the Drug Product.
3. 2. P.2	Pharmaceutical development
32.P.2.1	Components of the Drug Product
3.2.P.2.1.1	Drug Substance.
3.2.P.2.1.2	Excipients.
3.2.P.2.2	Drug Product
3.2.P.2.2.1	Formulation Development.
3.2.P.2.2.2	Overages.
3.2.P.2.2.3	Physiochemical & biological properties.
3.2.P.2.3	Manufacturing process development.
3.2.P.2.4	Container closure system

3.2.P.2.5	Microbiological attributes.
3.2.P.2.6	Compatibility.
3.2.P.3	Manufacture
3.2.P.3.1	Manufacturer (s).
3.2.P.3.2	Batch Formula.
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls.
3.2.P.3.4	Control of Critical steps & intermediates.
3.2.P.3.5	Process validation
3.2.P.4	Control of Excipients
3.2.P.4.1	Specifications
3.2.P.4.2	Analytical Procedures.
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.P.4.4	Justification of specifications.
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin
3.2.P.4.6	Novel Excipients.
3.2.P.5	Control of Drug Product
3.2.P.5.1	Specification (s)
3.2.P.5.2	Analytical Procedures.
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures.
3.2.P.5.4	Batch Analyses
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities.
3.2.P.5.6	Justification of Specification
3.2.P.6	Reference standards or materials
3.2.P.7	Container Closure System.
3.2.P.8	Stability:
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion
3.2.P.8.2	Post – approval Stability Protocol and Stability Commitments.
3.2.P.8.3	Stability Data
3.2.P.8.3.1	Real Stability Data.
3.2.P.8.3.2	Accelerated Stability.
3.2.R	Regional information
3.2.R.1	Certificate of Analysis for drug substance from supplier/s Certificate of Analysis for drug substance from Drug substance from Drug Product manufacturer. (COA should be Stamped & Signed, or electronic signature).
3.2.R.2	Valid certificate of suitability [CEP] from EDQM for drug substance [from each supplier] (copy).
3.2.R.3	Valid GMP certificate for drug substance manufacturer (notarized copy) [from each manufacturer] only if CEP is not available (not that in this case all drug substance sections will be required)
3.2.R.4	Certificate of Analysis of Finished Product Stamped & Signed or electronic signature.
3.2.R.5	In use stability according to dosage form (reconstitution, inverted position, in use, etc).
3.2.R.6	Photostability (if needed).
3.2.R.7	Raw data and chromatograms for stability study & for validation.
3.2.R.8	Batch record for 3 consecutive production batches (for biological products).
3.2.R.9	Latest Plasma master file (if the product contain plasma derivatives).
3.2.R.10	CD (Electronic copy of technical file)
Section	Module 4: Non clinical Study Reports.
4.1	Table of Contents of Module 4
4.2	Non clinical Study Reports:
4.2.1	Pharmacology
4.2.2	Pharmacokinetics
4.2.3	Toxicology
Section	Module5: Clinical Study Reports
5.1.	Table of Contents OF MODULE 5

5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies
5.3	Clinical Study Reports:
5.3.1.	Reports of Biopharmaceutic Studies:
5.3.1.1	Bioavailability (BA) Study Reports
5.3.1.2	Comparative BA and Bioequivalence (BE) study Reports.
5.3.1.3	In vitro-In vivo Correlation Study Reports
5.3.1.4	Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies
5.3.2	Reports of studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human biomaterials
5.3.2.1	Plasma Protein Binding Study Reports.
5.3.2.2	Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies
5.3.2.3	Reports of Studies Using Other Human Biomaterials
5.3.3.	Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies
5.3.3.1	Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports
5.3.3.2	Patient PK and Initial Tolerability Study Reports
5.3.3.3	Intrinsic Factor PK Study Reports
5.3.3.4	Extrinsic Factor PK study Reports
5.3.3.5	Population PK Study Reports
5.3.4	Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies
5.3.4.1	Healthy Subject PD and PK/PD study Reports
5.3.4.2	Patient PD and PK/PD Study Reports
5.3.5	Reports of Efficacy and Safety Studies
5.3.5.1	Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication
5.3.5.2	Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies
5.3.5.3	Reports of Analyses of Data from More Than One Study
5.3.5.4	Other Clinical Study Reports
5.3.6	Reports of Post-Marketing Experience: recent Periodic Safety Update Report (PSUR).
5.3.7	Case Report Forms and Individual Patient Listings (could be provided on CD)
5.4	Literature References Pertinent to the Claimed Indication

يرفق مع ملف التسجيل ما يلي:

- عينة من المستحضر النهائي.

منشورات قسطاس
www.qistas.com
خدمة العملاء : 0096265538895
جميع حقوق النشر محفوظة

السنة :	2015	**ملحق بتشريع رقم 2 لسنة 2015 (ملحق التصنيع التعاقدي لسنة 2015)**	**رقم الجريدة**	5378
عدد المواد :	1		**الصفحة**	603
تاريخ السريان :	2016-02-01		**التاريخ**	2016-02-01

المادة (1)

التصنيع التعاقدي (Contract Manufacturing): هو قيام شركة دوائية تملك حق التصنيع او التسويق لمستحضر بالتعاقد مع شركة دوائية اخرى على تصنيع المستحضر كليا أو جزئيا" من خلال القيام بإحدى خطوات التصنيع مثل(التعبئة أو التغليف الأولي أو الثانوي او إجازة التشغيلات)

متطلبات تسجيل الأدوية التي تصنع تعاقديا:

1. تحديد الخطوات الرئيسة لعملية التصنيع والموقع الذي تتم فيه كل خطوة.

2. نسخة موقعة من مانح العقد ومنفذ العقد تتضمن البنود التالية والتي وردت في العقد الفني:

أ- الموافقة من منفذ العقد لمانح العقد على إمكانية التدقيق على مناطق الإنتاج والرقابة والتخزين وطرق التصنيع والتحليل وسجلات التشغيلات وكافة الإمكانيات الفنية.

ب- مسؤولية كل من مانح ومنفذ العقد بما يتعلق بالخطوات التصنيعية والرقابية.

ج- اسم الشخص المسؤول عن إجازة التشغيلات.

د- مدة نفاذ العقد.

3. كتاب من الشركة مانحة العقد يفيد بمسؤولياتها عن الدواء.

4- تعهد الشركة مانحة العقد بإعلام المؤسسة عن أي تغيير بالمعلومات الواردة في البند 1 و 2 وقبل البدء بالتغيير.

5. إذا كان المستحضر يحتوي على (منتجات البلازما) يجب تقديم ملف Plasma Master File للمستحضر أو إقرار من الشركة الصانعة يبين عدم تغيير في مصدر البلازما المعتمد لدى المؤسسة وأن الملف المقدم سابقا هو المعتمد.

6. في حال الانتاج التعاقدي مع شركة محلية وتقديم خطة زمنية للانتقال الى مرحلة التصنيع الكامل لدى المصنع المحلي فيتم منح الدواء الأولوية في التسجيل لتشجيع نقل التكنولوجيا.

جميع حقوق النشر محفوظة

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 3 لسنة 2015 (ملحق التصنيع بترخيص (Under License) لسنة 2015)	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	1		الصفحة	604
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

المادة (1)

التصنيع بترخيص(Under License) : هو قيام شركة دوائية مالكة لبراءة اختراع او مالكة لحق تسويق مستحضر بالترخيص لشركة دوائية أخرى مسجلة لتصنيع مستحضر جزئيا او كليا وتسويقه بنفس الاسم التجاري على أن يكون له نفس مواصفات المستحضر للشركة الام.

متطلبات تسجيل الأدوية التي تصنع بترخيص

أولا:

1- إذا كانت الجهة مانحة الترخيص غير مسجلة في المؤسسة فيطلب تضمين الملف الفني جزءا خاصا بمعلومات عن الجهة وتقديم الملف التعريفي للشركة.

2- كتاب من الجهة مانحة الترخيص يفيد بمنح حق الترخيص للشركة المرخص لها.

3- كتاب رسمي من وكيل الجهة مانحة الترخيص بعدم استيراد المستحضر المنوي تصنيعه بترخيص منها بنفس الاسم التجاري.

4- إذا كان المستحضر يحتوي على منتجات البلازما يجب تقديم ملف Plasma Master File للمستحضر أو إقرار من الشركة الصانعة يبين عدم تغيير في مصدر البلازما المعتمد لدينا وأن الملف المقدم سابقا هو المعتمد.

ثانيا:

- تقبل دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي من الجهة مانحة الترخيص ما دام المستحضر قد صنع بنفس التركيب وعلى آلات مشابهة مع الالتزام بأسس التكافؤ الحيوي الصادرة، على ان يتم إرفاق الوثائق التي تؤكد ذلك، يستثنى من ذلك مستحضرات الامصال والمطاعيم والمستحضرات البيولوجية بما فيها مستحضرات الحساسية.

- تقديم دراسة ذائبية مقارنة بين المستحضرين وحسب اسس التكافؤ الحيوي الصادرة.

جميع حقوق النشر محفوظة

السنة : 2015 عدد المواد : 1 تاريخ السريان : 2016-02-01	**ملحق بتشريع رقم 4 لسنة 2015 (ملحق نقل التكنولوجيا لتسجيل الادوية Technology Transfer لسنة 2015)**	رقم الجريدة 5378 الصفحة 605 التاريخ 2016-02-01	

المادة (1)

طلب تسجيل دواء مصنع بموجب اتفاقية نقل تكنولوجيا التصنيع:

هو تقديم ملف طلب تسجيل لدواء من شركة اخرى غير التي قامت بتطوير الدواء، حيث تم الحصول على الملف الفني ودراسة التكافؤ الحيوي للأدوية التي لها مثيل مسجل، والدراسات السريرية للدواء الأصيل لغايات التسجيل وتستثنى من هذه المتطلبات الادوية البيولوجية.

متطلبات الموقع التصنيعي:

1. بالنسبة لموقع/ مواقع التصنيع المطورة للدواء يجب تقديم:

- نسخة طبق الاصل من شهادة GMP من بلد المنشأ (لكل موقع له علاقة بتصنيع biobatch) للدواء على ان تغطي خط الانتاج المطلوب وقت تصنيع biobatch.

- نسخة من شهادة ML من بلد المنشأ (لكل موقع له علاقة بتصنيع biobatch) ان وجدت.

- قائمة باسماء الدول التي قامت بشراء المستحضر (ان وجدت).

- في حال ان طريقة التصنيع عند الشركة المطورة هو تصنيع تعاقدي احضار الجزء الفني من العقد وتحديد مسؤولية كل منها.

2. المواد الفاعلة:

تحديد موقع تصنيع المادة الفاعلة للدواء ويطبق عليها اسس المواد الفاعلة، ويفضل الالتزام بنفس المورد السابق للمادة الفاعلة عند تصنيع التشغيلة الحيوية biobatch مع امكانية اضافة موردين آخرين حسب متطلبات المواد الفاعلة المعتمدة على ان يتم اثبات ان صفات وخصائص المادة الفاعلة من المصادر الاخرى لا تؤثر على توافر وتكافؤ الدواء وتقديم مقارنة بين المواصفات النهائية للمادة الفاعلة وتأثير التغييرات ان وجدت على المادة الفاعلة.

3. الموقع/المواقع التي ستصنع المستحضر المنوي تقديمه:

في حال انها غير معتمدة لدينا بنفس العنوان ونفس خط الانتاج يجب اعتمادها أصوليا لدينا حسب المتطلبات الواردة في اسس اعتماد مواقع التصنيع.

4. دراسة التكافؤ الحيوي (حسب الشكل الصيدلاني للدواء):

يتم تطبيق اسس ومعايير تقييم دراسات التكافؤ الحيوي المعتمدة.

إحضار ما يثبت أن التركيبة المستخدمة في التشغيلة الحيوية Bio Batches هي نفس التركيبة المراد تسجيلها وإذا كان هناك أي تغيير يجب إدراجه مع إحضار المتطلبات حسب ما هو معتمد لدينا ويراعى طريقة تحرر المستحضر (فوري أو معدل).

5. دراسة ذائبية:

حسب أسس ومعايير تقييم دراسات التكافؤ المعتمدة.

6. طلب التسجيل:

يقدم ملف مكتمل حسب المتطلبات المعتمدة في أسس تسجيل الأدوية متضمنا ملفا فنيا من الشركة المطورة وملفا فنيا من الشركة المصنعة بحيث تغطي دراسات الثبات (الحقيقية والمتسارعة) مدة ثلاثة أشهر على الأقل لثلاث تشغيلات تجريبية للمستحضرات ذات التحرر المعدل وتشغيلية تجريبية واحدة للمستحضرات ذات التحرر الفوري مع الالتزام باستكمالها ومتابعة التقديم اولا بأول كتقرير سنوي والالتزام بتقديم دراسات على تشغيلات انتاجية.

7. تقرير رصد الاثار:

تلتزم الشركة بتقديم دراسة لرصد الاثار الجانبية للدواء حسب أسس رصد الآثار الجانبية المعتمدة.

جميع حقوق النشر محفوظة

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 5 لسنة 2015 (ملحق المعلومات المطلوب ذكرها على العبوة الداخلية والخارجية لسنة 2015)	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	1		الصفحة	607
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

المادة (1)

أولا:

يجب ذكر المعلومات التالية باللغة العربية و/ أو الإنجليزية على العبوة الخارجية.

1. اسم المستحضر التجاري وتركيزه كجزء من الاسم وذلك في حالة أن المستحضر مسجل بأكثر من تركيز، ويجوز استخدام عبارات أخرى ذات دلالة كبديل عن التركيز مثل (Forte, Baby).

2. أسماء المواد الفاعلة الداخلة في تركيب الدواء وتراكيزها.

3. أسماء المواد غير الفاعلة الداخلة في تركيب الدواء إذا كان لها تأثير معروف، وفي حالة (Injectable, Topicals, Eyedrops) فتذكر جميع المواد غير الفاعلة في تركيب الدواء.

4. الشكل الصيدلاني وسعة العبوة.

5. طريق إعطاء العلاج (Route of administration) حيث يلزم.

6. رقم التشغيلة.

7. تاريخ انتهاء الصلاحية (شهر / سنه).

8.ظروف التخزين حسب التعليمات الصادرة بذلك.

9. اسم مالك حق التسويق و /أو الشركة الصانعة، وعنوانه (الدولة، المدينة أو المنطقة).

10. وجود Vaccine Vial Monitor للأمصال والمطاعيم والمستحضرات البيولوجية التي تستلزم ذلك.

ثانيا:

يجب ذكر المعلومات الواردة في أولا أعلاه على جميع العبوات الداخلية أو البطاقات الداخلية ما عدا الشرائح والعبوات الصغيرة وبطاقات البيان الصغيرة فتذكر المعلومات المبينة أدناه باللغة العربية و /أو اللغة الانجليزية كما يلي:

أ- الشرائح:

1- الاسم التجاري،

2- الاسم العلمي والتركيز إذا كان المستحضر يحتوي على مادة واحدة أو مادتين فاعلتين.

3- تاريخ انتهاء الصلاحية.

4- رقم التشغيلة.

5- اسم مالك حق التسويق و /أو الشركة الصانعة.

ب- العبوة الصغيرة وبطاقة البيان الصغيرة (للعبوات سعة 2 مل فما دون وبطاقتها):

1- اسم المستحضر التجاري مع التركيز إن كان الدواء مسجلا بأكثر من تركيز.

2- طريق إعطاء العلاج (Route of administration).

3- تاريخ انتهاء الصلاحية.

4- رقم التشغيلة.

5- سعة العبوة حيثما ينطبق ذلك.

6- اسم مالك حق التسويق و/أو الشركة الصانعة في حال عدم وجود اسم تجاري.

7- وجود vaccine vial Monitor للأمصال والمطاعيم والمستحضرات البيولوجية التي تستلزم ذللك.

منشورات قسطاس
خدمة العملاء : 0096265538895
www.qistas.com

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 6 لسنة 2015 (ملحق المعلومات المطلوب ذكرها على النشرة الداخلية المرفقة مع الدواء لسنة 2015)	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	1		الصفحة	609
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

المادة (1)

1- يجب تقديم ملخص لجميع خصائص الدواء والتي تسمى(Summary of Product Characteristics (SmPc)، وهي عبارة عن المعلومات المتعلقة بالدواء المسجل والمعتمدة لدى المؤسسة والتي توفرها الشركة للعاملين في القطاع الصحي وحسب المتطلبات ادناه الواردة في الفقرة (أ) من هذا الملحق.

2- يجب ذكر المعلومات الانجليزية أو باللغة العربية والانجليزية معا على النشرة الداخلية للمستحضر.

3- إذا كانت جميع المعلومات المطلوبة في (ب) قد ذكرت على العبوتين الخارجية والداخلية فلا داعي لإرفاق نشرة داخلية وذلك في حال المستحضرات التي تصرف بدون وصفة طبية ويجب أن تكون لغة الكتابة سهلة الفهم وبخط واضح.

أ) ملخص خصائص المستحضر( ) (Summary of Product Characteristics SmPc) يتضمن ما يلي:

1. اسم الدواء التجاري.

2. التركيبة العلمية والشكل الصيدلاني والتركيز مع ذكر المواد غير الفاعلة وتراكيزها إذا كان لها تأثير معروف.

3. الاستطبابات ودواعي الاستعمال.

4. الجرعة وطريقة الاستخدام او طريقة الاعطاء مع ضرورة ذكر أي توصيات بخصوص الجرع او بخصوص فئة من المرضى ، فترة اخذ العلاج حيثما يلزم.

أ- الاجراءات المتخذة في حال نسيان إحدى الجرعات حيثما يلزم.

ب- احتياطات خاصة في حال التوقف المفاجئ عن استخدام الدواء حيثما يلزم.

5. موانع الاستطباب.

6. تحذيرات خاصة وموانع الاستعمال.

7. تداخلات دوائية او أي تداخلات اخرى مع المستحضر قد تؤثر على حركية وامتصاص الدواء كالأغذية مثلا.

8. تأثير الدواء على فئة الحوامل والمرضعات او تأثير على الخصوبة.

9. تأثير الدواء في القدرة على قيادة المركبات او استخدام الآلات التي تتطلب التركيز في الآداء.

10. الآثار الجانبية غير المرغوب فيها.

11. زيادة الجرعة (السمية) ومضاد السمية "Antidot" ان وجد كيفية التعامل مع فرط الجرعات الخصائص.

12. المواصفات الدوائية وتشمل ذكر حركية الدواء في الجسم وآلية امتصاصه وتوزيعه وطرحه وقد يشمل هذا البند معلومات دوائية ما قبل السريرية.

13. تفاصيل صيدلانية وتشمل: المواد غير الفاعلة، فترة الصلاحية، شروط خاصة للتخزين، مواصفات العبوة incompatibility شروط خاصة للتعامل مع المستحضر خلال تحضيره او بعد الانتهاء من الاستخدام، الشكل / الأشكال الصيدلانية وسعة العبوة/ العبوات.

14. الشركة المالكة لحق التسويق(الاسم، العنوان (الدولة، المدينة أو المنطقة)، الهاتف/ الفاكس/البريد الالكتروني).

15. تاريخ آخر مراجعة للمعلومات الواردة في النشرة.

ب) النشرة الخاصة بالمرضى (Patient insert leaflet) PIL :

عبارة عن المعلومات المتعلقة بالدواء المسجل والمعتمدة لدى المؤسسة والتي توفرها الشركة للمرضى بحيث تكون مكتوبة بشكل واضح ومقروء وذا محتوى علمي بسيط على أن تكون لكل شكل صيدلاني وفي حال تقديم نشره لأكثر من تركيز او شكل صيدلاني يجب تبرير ذلك.

* وفي حال تخصيص أي نص تحذيري يجب التوضيح أنه على المريض أن يقرأ النشرة كاملة قبل استخدام أو أخذ الدواء.

* يجب أن تكون النشرة على شكل أسئلة وأجوبة رئيسية بحيث تجمع معظم المعلومات الواردة في ملخص خصائص المستحضر وكما يلي:

1- ما هو (اسم المستحضر) وما هي دواعي استخدامه؟

ويتضمن تصنيف المجموعة العلاجية والاستطباب، بالاضافة الى حركية وتأثير الدواء في الحالات التي تستدعي ذكرها والمعلومات المتوفرة عن الدواء قبل الدراسات السريرية.

2- قبل القيام بتناول أو استعمال (اسم المستحضر).

- موانع الاستطباب.

- تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام.

- تداخلات دوائية مع الدواء أو الغذاء أو الشراب.

- تأثير الدواء على الحوامل والمرضعات او تأثيره على الخصوبة.

- تأثير الدواء على قيادة المركبات.

- قائمة المواد غير الفعالة والتي لها آثار جانبية تؤثر على صحة المرضى.

3- طريقة استخدام المستحضر وتتضمن :-

- الجرعة المقررة وطريقة إعطائها بوضوح وبشكل تفصيلي.

- الجرعة الزائدة، نسيان جرعة أو التوقف عن تناول الدواء.

4- الآثار الجانبية.

5- ظروف التخزين ومدة الصلاحية.

6- معلومات تتضمن الشركة المالكة لحق التسويق وبلدها (الاسم، الهاتف، الفاكس، البريد الالكتروني).

7- تاريخ آخر مراجعة للمعلومات الواردة في النشرة.

منشورات قسطاس
www.qistas.com
خدمة العملاء : 0096265538895
جميع حقوق النشر محفوظة

منشورات قسطاس
خدمة العملاء : 0096265538895
www.qistas.com

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 7 لسنة 2015 (ملحق متطلبات تجديد تسجيل الدواء لسنة 2015)	رقم الجريدة 5378
عدد المواد :	1		الصفحة 611
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ 2016-02-01

المادة (1)

1- يتوجب على الصيدلاني المسؤول في المستودع / مصنع الأدوية المحلي أن يقدم الى المديرية طلبا لتجديد تسجيل أي دواء مضى على تسجيله او تجديد تسجيله مدة خمس سنوات وذلك خلال ثلاثة أشهر من انقضاء خمس سنوات على تاريخ تسجيله او تجديد تسجيله.

2- عند تقديم طلب تجديد تسجيل دواء لأول مرة بعد مضي أول خمس سنوات على تسجيله يجب أن يرفق طلب التجديد المتطلبات الواردة في هذا الملحق.

3- يتم دراسة سعر الدواء مباشرة حال تقديم طلب تجديد التسجيل وإعلام الوكيل و/أو الشركة الصانعة بالسعر الجديد بكتاب منفصل.

4- يكتفى عند تقديم طلب تجديد التسجيل للمرات اللاحقة بعد تجديده اول مره بإرفاق شهادة حرية البيع من بلد المنشأ وشهادة بأسعار الدواء حسب أسس التسعير المعمول بها في المؤسسة.

5- يصدر المدير العام قرارا بتجديد تسجيل الدواء أو رفضه او تحديد سعر جديد له بناء على توصية من لجنة التجديد او اللجان المختصة في المؤسسة مع بيان الأسباب .

6- اذا لم يتم تقديم طلب تجديد التسجيل خلال المدة المشار لها في البند (1) من هذا الملحق يلغى تسجيل الدواء بقرار من المدير العام.

7- لمقدم الطلب الاعتراض على القرارات الصادرة بموجب احكام هذه التعليمات الى لجنة الاعتراضات وفقا لأحكام المادة 13 من القانون خلال مدة ثلاثين يوما من تاريخ تبلغه بالقرار.

متطلبات تجديد التسجيل اول مره

(Drug Re-Registration checklist) (10F2/ RDP-2/2013) Registration Drug department / JFDA		
Applicant Name:		
Application Type:		
Drug Name & Conc:		
Pack Size and Type:		
Re-Registration File content:-		
Module 1: Administrative part	Yes/No	Page N #
1. A letter from the responsible pharmacist in the drug store or technical manager of the local company declaring their request to re-register the drug.		
2. A letter from the drug product manufacturer / MAH declaring their request for re-registration.		
3. LF1 (registration certificate) / Re-registration certificate.		
4. (LF4) application form, filled and signed.		
5. Renewal application		
Fees for re-registration of additional packs.		
Fees for any post-approval change.		
6. Comparison table between registration and re-registration files (form).		
7. re-registration & pricing committee decision forms.		
8. world – wide registration status of the drug.		
9. List of ingredients of the drug that are of human or animal origin, and all related certificates.		
10. JFDA approval letters of for any post- registration changes		

10. JFDA approval letters or for any post- registration changes.			
11. Confirmation letter from the manufacturer that there are no changes in manufacturing process, method of analysis, formula, packaging material, specifications,...ets. If there is a change, it should be submitted according to "post Approval change" Guidance.			
12. JFDA approval letter of finished product manufacturers.			
13. JFDA approval letter for APL manufacturer, if the letter is not available, data for API approval should be submitted according to the PAC.			
14. updated technical agreement (in case contract manufacturing).			
15. Art work: Inner label, outer pack, Insert leaflet (with revision date).			
For			
16. For originator drug: legalized SmPC from health authority in the country of origin. For Generic drug: The insert leaflet should be similar to the originator, comparison table is table is required and copy of originator leaflet.			
17. Updated Plasma Master File for products containing ingredients of human plasma origin & the approval letter from health authority in country of origin.			
18. Certificates.			
A	Pricing certificates of the drug in accordance with the adopted pricing criteria.		
b	CPP from the country of origin issued by the competent authorities (duly legalized) according to article (6) of registration criteria & the contents of WHO format.		
Module 3: Technical file			
	Composition of drug (numbered, dated and signed).		
	Approved release and shelf – life specifications of the drug (numbered, dated, signed).		
	Certificate of analysis of the finished product.		
4.	Stability studies: (taking into consideration that long term stability data from three production batches covering the proposed shelf life were available and submitted according to the commitment in registration files): 1. Ongoing stability study for at least one new production batch and its chromatograms (initial and at end of shelf life). 2. stability conclusion including the recommended storage conditions, shelf life, in the primary packaging, (which should be compatible with leaflet & outer pack information)		
Module 5: Post Marketing Safety Reports			
Most recent (PSUR) / Safety Update Reports.			

منشورات قسطاس
www.qistas.com
خدمة العملاء : 0096265538895
جميع حقوق النشر محفوظة

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 8 لسنة 2015 (ملحق الجهات المعتمدة لدى مؤسسة الغذاء والدواء كبديل لشهادات حرية البيع لسنة 2015)	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	1		الصفحة	614
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

المادة (1)

الجهات المعتمدة لدى مؤسسة الغذاء والدواء كبديل لشهادات حرية البيع لغايات تطبيق المادة رقم (9) من هذه الاسس.

- الولايات المتحدة الامريكية.
- الوكالة الاوروبية للادوية (EMA)
- بريطانيا
- كندا
- المانيا
- فرنسا
- بلجيكا
- سويسرا
- هولندا
- السويد
- النمسا
- اليابان
- استراليا
- فنلندا
- اسبانيا

جميع حقوق النشر محفوظة

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 9 لسنة 2015 (ملحق متطلبات دراسات الثبات لسنة 2015)	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	1		الصفحة	615
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

المادة (1)

تطبق هذه المتطلبات على الحالة العامة لدراسات الثبات للأدوية عند تقديمها للتسجيل (باستثناء الأدوية البيولوجية والمواد المشعة (radiopharmaceuticals) والأدوية التي تحتاج ظروف تخزين خاصة.

في حال وجود اختلاف في دراسات الثبات المقدمة عن تلك الواردة في هذه المتطلبات لاعتبارات علمية ولخصوصية بعض المستحضرات يجب تقديم مبررات علمية والمرجعية التي تدعم ذلك.

تعريفات:

* التشغيلة الأولية: هي تشغيلة المستحضر النهائي التي تستخدم في دراسات الثبات التي تقدم ضمن ملف التسجيل بهدف تحديد مدة الصلاحية.

A Primary batch: a batch of finished pharmaceutical product used in a stability study, from which stability data are submitted in a registration application for the purpose of establishing a shelf-life.

* التشغيلة التجريبية: هي 1/10 حجم التشغيلة الانتاجية على الاقل.

Pilot scale is: minimum, one-tenth the size of the commercial scale batch.

* الشكل الصيدلاني التقليدي: هو الشكل الصيدلاني الذي تتحرر فيه المادة الفعالة داخل الجسم بشكل فوري بعد ان يتم اخذه، مثال: الشكل الصيدلاني الصلب ذو التحرر الفوري، التحاميل (الشرجية والمهبلية)، الكريمات المراهم، الجل السوائل التي تؤخذ عن طريق الفم والحقن.

Conventional dosage form is: a formulation or a dosage form which the active drug is released immediately following administration. (e.g. immediate release solid dosage forms, suppositories, ovules, creams, ointment, gels, oral and parenteral solutions...).

* الشكل الصيدلاني غير التقليدي: مثل الشكل الصيدلاني الذي يتم فيه التحكم بطريقة تحرر المادة الفعالة (حيث يتم تحرير المادة الفعالة بشكل ثابت وتزويد البلازما بتراكيز ثابتة مع الزمن) والشكل الصيدلاني ذو التحرر المعدل (وتتضمن تحرر المادة الفعالة في وقت معين او منطقة معينة لتحقيق اهداف او معالجة لا يمكن تحقيقها من خلال الاشكال التقليدية مثل السوائل والمراهم والأشكال التي تذوب بشكل فوري، ويمكن ان تتضمن الاشكال الصيدلانية ذات التحرر المتأخر او ذات التحرر المطول.

Critical dosage forms: such as a controlled release dosage form (release drug at a constant rate and provide plasma concentrations that remain invariant with time) and modified release dosage form (the drug release characteristic of a time course and / or location are chosen to accomplish therapeutic or convenience objectives not offered by conventional dosage form such as solution ointments and promptly dissolving forms. This may include delayed release or extended release dosage forms).

* المادة الفعالة المعروفة بثباتها: هي المادة الفعالة التي تحقق معايير القبول المحددة والمعتمدة عند تخزينها لمدة سنتين على ظرف التخزين (25C/ 60 % RH or 30 C / 65 % RH) ولمدة ستة اشهر على ظروف التخزين RH (75% /C 40).

Active substance Known to be stable: an active substance is considered stable if it's within the defined / regulatory specification when for (at least 2 years at (25 C/ 60 % RH or 30 C / 65 % RH) and for at least 6 months at (40 C/ 75% RH).

* التغير الملموس: يعتبر التغيير ملموسا للمستحضرات النهائية اذا حصل أي من الآتي:

1- تغيير بنسبة 5 % فاكثر في كمية المادة الفعالة (Assay) عن القراءة الاولى او اذا اخفق المستحضر النهائي في تحقيق معايير قبول الفعالية (potency) عند استخدام طرق بيولوجية او مناعية.

2- تجاوز المواد المتحطمة المعايير المقبولة لها

3- الاخفاق في تحقيق معايير القبول للشكل الظاهري، الصفات الفيزيائية والفحوصات المتعلقة بالشكل الصيدلاني (مثال: اللون، فصل الاطوار، إعادة تعليق الشراب التكتل الصلابة، مقدار الجرعة المحررة)، مع الاخذ بعين الاعتبار انه يمكن توقع حدوث بعض التغيرات في الصفات الفيزيائية خلال دراسة الثبات المتسارعة (مثال: ليونة التحاميل، زيادة سيولة الكريمات، فقدان جزئي لخاصية الالتصاق للاصقات الجلدية الدوائية) حسب الشكل الصيدلاني.

4- الاخفاق في تحقيق معيار القبول لدرجة الحموضة، أو

5- الاخفاق في تحقيق معايير القبول لفحص الانحلال الدوائي لـ 12 وحدة من الشكل الصيدلاني.

Significant change: In general "significant change" for a finished product is defined as:

1. A% 5 change in essay from its initial value, or failure to meet the acceptance criteria for potency when using biological or immunological procedures.

2. Any degradation product exceeding its acceptance criterion:

3. Failure to meet the acceptance criteria for appearance, physical attributes, and functionality tests (e.g. colour, phase separation, resuspendibility, caking, hardness, dose delivery per actuation); however, some changes in physical attributes (e.g. softening of suppositories, melting of creams, partial loss of adhesion for transdermal products) may be expected under accelerated conditions.

4. Failure to meet the acceptance criterion for pH; or.

5. Failure to meet the acceptance criterion for dissolution for 12 dosage units.

متطلبات دراسات الثبات للأدوية بشكلها النهائي:

الحالة العامة:

اختيار التشغيلات:

يجب ان تكون التشغيلات المقدمة في دراسات الثبات لنفس التركيبة والشكل الصيدلاني والعبوات (container closure system) ومصنعة في نفس الموقع التصنيعي للمستحضر المطلوب تسجيله.

1. الأدوية الجديدة:

يجب اجراء دراسة الثبات لثلاث تشغيلات اولية على الاقل للمستحضر النهائي، وبحيث تكون تشغيلتان كحد ادنى من التشغيلات الثلاث تجريبية ويمكن للتشغيلة الثالثة ان تكون اصغر حجما.

الحد الادنى من الفترة الزمنية التي يجب ان تغطيها دراسات الثبات عند تقديم طلب التسجيل وعند تسجيل الدواء:

نوع الدراسة	ظروف التخزين	الحد الادنى من الفترة الزمنية الواجب توافرها عند تقديم طلب التسجيل	الحد الأدنى من الفترة الزمنية الواجب توافرها عند تسجيل الدواء
دراسة الثبات طويلة الأمد		6 اشهر	12 شهر
دراسة الثبات المتسارعة		6 اشهر	6 شهر

2. الأدوية الجنسية (التي لها مثيل مسجل):

وهناك حالتان :

أ. الأدوية ذات الشكل الصيدلاني التقليدي (conventional dosage forms) مثال: المستحضرات الصلبة ذات التحرر الفوري، السوائل) والتي تكون المادة الفعالة فيها معروفة بثباتها: يجب تقديم تشغيلتين تجريبيتين على الاقل.

ب. الأدوية ذات الاشكال الصيدلانية غير التقليدية (critical dosage forms) او عندما تكون المادة الفعالة معروفة بعدم ثباتها: يجب تقديم ثلاث تشغيلات اولية، ويجب ان يكون هناك تشغيلتان تجريبيتان على الاقل من التشغيلات الثلاث، ويمكن للتشغيلة الثالثة ان تكون اصغر حجما.

الحد الادنى من الفترة الزمنية التي يجب ان تغطيها دراسات الثبات عند تقديم طلب التسجيل وعند تسجيل الدواء للحالتين (أ + ب) أعلاه:

نوع الدراسة	ظروف التخزين	الحد الادنى من الفترة الزمنية الواجب توافرها عند تقديم طلب التسجيل	الحد الادنى من الفترة الزمنية الواجب توافرها عن تسجيل الدواء
دراسة الثبات طويلة الامد		6 اشهر	12 شهر
دراسة الثبات المتسارعة		6 اشهر	12 شهر

في حال حدوث "تغيير ملموس" "significant change" في دراسة الثبات المتسارعة، عندها يتم تحديد مدة الصلاحية بناء على الفترة الزمنية المتوفرة من دراسة الثبات طويلة الامد.

- التعهدات الخاصة بدراسة الثبات:

1. اذا كانت دراسة الثبات طويلة الامد للتشغيلات الاولية لا تغطي مدة الصلاحية المطلوبة، فيجب تقديم تعهد باستكمالها لتغطي مدة الصلاحية.

2. اذا كانت دراسة الثبات في الملف المقدم للتسجيل لا تتضمن اية تشغيلات انتاجية، فيجب تقديم تعهد بوضع اول ثلاث تشغيلات انتاجية على ظروف التخزين طويلة الامد لتغطي مدة الصلاحية.

3. اذا كانت دراسة الثبات في الملف المقدم للتسجيل تتضمن بيانات لأقل من ثلاث تشغيلات انتاجية فيجب تقديم تعهد باستكمال الدراسات طويلة الامد للتشغيلات المقدمة حتى تغطي مدة الصلاحية للمستحضر، مع وضع تشغيلات انتاجية اضافية ليصل العدد الى ثلاثة على الاقل على ظروف التخزين للدراسات طويلة الامد حتى تغطي مدة الصلاحية.

4. اذا كانت دراسة الثبات طويلة الامد للتشغيلات الانتاجية الثلاث لا تغطي مدة الصلاحية عند تقديم الملف، فيجب تقديم تعهد باستكمالها حتى تغطي مدة الصلاحية للمستحضر.

في حال التعهدات يجب ان يكون البروتوكول المستخدم في دراسات الثبات هو نفسه الذي تم ابتاعه في التشغيلات الاولية، الا اذا كان هناك سبب علمي يبرر التغير.

منشورات قسطاس
www.qistas.com
خدمة العملاء : 0096265538895
جميع حقوق النشر محفوظة

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 10 لسنة 2015 (ملحق طرق تصنيع الأدوية البيولوجية لسنة 2015)	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	1		الصفحة	620
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

المادة (1)

تصنيع الادوية البيولوجية يتم بإحدى الطرق التالية:

1- تنمية السلالات الجرثومية (Prokaryocytes).

2- تنمية الخلايا حقيقة النواة (Eukaryocytes).

3- استخلاص المواد من الانسجة البيولوجية بما في ذلك انسجة الانسان او الحيوان او النبات او الانسجة المعدلة جينيا (Genetically – engineered).

4- طرق تحوير الـ (Recombinant DNA)

5- طرق تهجين الخلايا.

6- تنمية الاحياء الدقيقة في الاجنة او الحيوانات.

7- أي طريقة اخرى بهذا الخصوص.

والادوية البيولوجية المصنعة بهذه الطرق تتضمن كلاً من (Allergens : المواد المسببة للحساسية، مولدات الضد (Antigens) المطاعيم، الهرمونات، (Cytokines)،الخمائر، مكونات الدم والبلازما، الامصال المناعية، الجلوبينات المناعية بما في ذلك وحدية النسيلة، مواد الحساسي (Allergen) المواد المنتجة عن الاختمار بما فيها طرق تحوير الـ) rDNA

جميع حقوق النشر محفوظة

منشورات قسطاس
خدمة العملاء : 0096265538895
www.qistas.com

السنة :	2015	ملحق بتشريع رقم 11 لسنة 2015 (ملحق متطلبات المواد الاولية الداخلة في تصنيع الادوية لسنة 2015) وتعديلاته	رقم الجريدة	5378
عدد المواد :	1		الصفحة	621
تاريخ السريان :	2016-02-01		التاريخ	2016-02-01

المادة (1)

أولا: متطلبات مصنع المادة الفعالة لغايات الاعتماد:

يلتزم مصنع المستحضر النهائي أو وكيله المعتمد بتقديم الوثائق التالية بالإضافة إلى المتطلبات الواردة في المادة رقم (6/أ) من أسس تسجيل الدواء لسنة 2015:

1. قائمة بمصنعي المادة الفعالة الداخلة في تركيبة الدواء(List of API Approved Manufacturers) بحيث يعتمد مصنع المستحضر النهائي ثلاثة مصنعين على الأكثر المادة الفعالة.

2. شهادة COS/CEP-EDQM ، وفي حال عدم توفرها شهادة الممارسة الجيدة للتصنيع GMP لمصنع المادة الفعالة صادرة عن الجهة الصحية المسؤولة في بلد المنشأ أو من إحدى الدول المرجعية محددة اسم وعنوان موقع التصنيع وتذكر اسم المادة الفعالة، أو شهادة حرية بيع للمادة الفعالة، على أن تكون هذه الشهادات مصدقة أصوليا أو صورة عنها مصدقة من كاتب العدل وسارية المفعول ، أو تقرير تفتيش أمريكي يذكر اسم المادة الفعالة-وفي حال أن هذا التقرير لا يذكر اسم المادة الفعالة - ارفاق ما يبين أن المادة الفعالة من نفس المصنع مدرجة ضمن FDA DMF List.

3. إقرار بأن مصنع المستحضر النهائي قام بتطبيق نظام اعتماد مصنعي المواد الفعالة (Qualification Procedure) المعتمد لدى الشركة.

4. تقرير مفصل من مصنع المادة الفعالة بخصوص
Genotoxic impurities, Carcinogenic impurities &Residues , الخاصة بطريقة تصنيع المادة الفعالة حسب ICH Guidelines، أو الإشارة إلى مكان وجود هذه المعلومات في DMF.

5. يلتزم مصنع المستحضر النهائي أو وكيله المعتمد بإبلاغ المؤسسة بأي تغيير يحدث على المادة الفعالة (موقع التصنيع، طرق التصنيع والتحليل، المواصفات، إلخ ...) مع تقديم الوثائق المطلوبة حسب تعليمات التغييرات على الأدوية المسجلة لسنة 2017.

ثانيا: متطلبات ضمان نظام الجودة لمصنع المستحضر النهائي عند التفتيش لغايات اعتماد مصنع المادة الفعالة:
يلتزم مصنع المستحضر النهائي أو وكيله المعتمد بتطبيق نظام لاعتماد مصنع المادة الفعالة الداخلة في تصنيع المستحضر النهائي يضمن جودة المادة الفعالة وتتحقق المؤسسة من وجود هذا النظام ضمن ملف اعتماد مصنع المستحضر النهائي على أن يتضمن نظام الجودة ما يلي (إضافة لما ورد في البند (3.2) من الملحق رقم (5) من أسس اعتماد مواقع التصنيع لسنة 2016):

1. تقرير التفتيش الذي تم على موقع تصنيع المادة الفعالة من قبل مصنع المستحضر النهائي للتأكد من تطبيق مبادئ التصنيع الجيد وذلك بما يتوافق مع المتطلبات العالمية بحيث يشتمل على تقييم محتويات الملف الرئيسي للموقع /الملف التعريفي للشركة (SMF) والملاحظات التي تم أخذها خلال التفتيش والسلبيات التي تمت مشاهدتها ومتابعتها بالإضافة إلى توصيات فريق التفتيش المعني.

2. يمكن الاستعاضة عن تقرير التفتيش على مواقع تصنيع المادة الفعالة الوارد في النقطة (رقم 1) أعلاه بتقديم شهادة COS-EDQM أو FDA Inspection Report أو شهادة GMP من احدى الدول المرجعية الواردة في الملحق رقم (8) من أسس تسجيل الأدوية لسنة 2015.

3. جدولة إعادة التفتيش على مواقع تصنيع المادة الفعالة مبنية على Risk Based Approach.

4. سلسلة التزويد (Supply Chain) مع النظام الذي يضمن الظروف البيئية المناسبة أثناء عملية النقل بما يتوافق مع خصائص ومواصفات المادة الفعالة.

5. استمارة معبأة من قبل مصنع المادة الفعالة والمعتمد من قبل مصنع المستحضر النهائي لهذا الغرض(Supplier Approval Quality Questionnaire) بحيث يتضمن على الأقل ما يلي:

A. Company Profile and Site Information
B. Quality System Information:
- Document Control
- Change Control
- Deviation Management
C. Quality Control Laboratory Testing & Batch Release
D. Rejection and Reuse of Materials
E. Complaints and Recall

6. يحق للمؤسسة طلب عينات من المواد الفعالة الموردة من مصنع المستحضر النهائي أو الوكيل وتحليلها على أن يتحمل مصنع المستحضر النهائي أو الوكيل نفقات التحليل وتوفير كافة متطلبات التحليل .

ثالثا: متطلبات استيراد المواد الفعالة من مصنع معتمد:

- يلتزم مصنع المستحضر النهائي المحلي بإرفاق ما يلي عند استيراد مادة فعالة من مصنع معتمد أصولياً لدى المؤسسة لهذه المادة مع فاتورة الاستيراد :

1. كتاب اعتماد مصنع المادة الفعالة.

2. شهادة تحليل المادة الفعالة حسب المواصفات المعتمدة.

3. كتاب اعتماد مورد المادة الفعالة (الشركة المفوترة) في حال اختلافه عن مصنع المادة الفعالة.

- يلتزم الوكيل المعتمد بذكر مصنع المادة الفعالة ضمن فاتورة استيراد المستحضر النهائي وفي حال عدم ذكره يتم ارفاق اقرار من الشركة الصانعة بأن مصدر المادة الفعالة هو من المصنع المعتمد لدى المؤسسة.

منشورات قسطاس
www.qistas.com
خدمة العملاء : 0096265538895
جميع حقوق النشر محفوظة

منشورات قسطاس
خدمة العملاء : 0096265538895
www.qistas.com

السنة : 2015
عدد المواد : 1
تاريخ السريان : 2016-02-01

ملحق بتشريع رقم 12 لسنة 2015 (ملحق متطلبات اعتماد المذيب في حال ورد ضمن عبوة المستحضر لسنة 2015)

رقم الجريدة 5378
الصفحة 622
التاريخ 2016-02-01

المادة (1)

Certificate	
	The diluent name, composition, manufacturing site should be mentioned in the product CPP, If not then a separate Certificate of Pharmaceutical product (CPP) according to WHO format Certified and Legalized should be submitted.
Technical file:	
3.2.S	Drug Substance (name of the active ingredient, manufacturer).
3.2.S.1	General Information (name of drug substance, manufacturer).
3.2.S.1.1	Nomenclature.
3.2.S.1.2	Structure.
3.2.S.1.3	General Properties.
3.2.S.2	Manufacture (name, manufacturer):
3.2.S.2.1	Manufacturer (s).
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing process & process controls.
3.2.S.2.3	Control of materials
3.2.S.2.4	Control of critical steps & intermediates.
3.2.S.2.5	Process Validation.
3.2.S.2.6	Manufacturing process Development
3.2.S.3	Characterization (name, manufacturer)
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other characteristics (name, manufacturer)
3.2.S.3.2	Impurities (name, manufacturer)
3.2.S.4	Control of Drug Substance (name, manufacturer)
3.2.S.4.1	Specification.
3.2.S.4.2	Analytical procedures.
3.2.S.4.3	Validation of Analytical procedures.
3.2.S.4.4	Batch analysis
3.2.S.4.5	Justification of Specification
3.2.S.5	Reference Standards or Materials (name, manufacturer).
3.2.S.6	Container Closure System (name, manufacturer)
3.2.S.7	Stability (name, manufacturer)
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusions.
3.2.S.7.2	Post – approval stability protocol & commitments.
3.2.S.7.3	Stability data
3.2.P	Drug Product:
3.2.P.1	Description and composition of the Drug Product.
3.2.P.2	Pharmaceutical development
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product
3.2.P.2.1.1	Drug Substance.
3.2.P.2.1.2	Excipients.
3.2.P.2.2	Drug product
3.2.P.2.2.1	Formulation Development.
3.2.P.2.2.2	Overages.
3.2.P.2.2.3	Physiochemical & biological properties.

3.2.P.2.3	Manufacturing process development.
3.2.P.2.4	Container closure system.
3.2.P.2.5	Microbiological attributes.
3.2.P.2.6	Compatibility.
3.2.P.3	Manufacture
3.2.P.3.1	Manufacturer (s)
3.2.P.3.2	Batch Formula.
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.P.3.4	Control of Critical steps & intermediates.
3.2.P.3.5	Process validation
3.2.P.4	Control of Excipients
3.2.P.4.1	Specifications
3.2.P.4.2	Analytical Procedures.
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.P.4.4	Justification of specifications.
3.2.P.4.5	Excipients of Human or animal origin
3.2.P.4.6	Novel Excipients.
3.2.P.5	Control of drug product
3.2.P.5.1	Specification (s)
3.2.P.5.2	Analytical procedures.
3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures.
3.2.P.5.4	Batch Analyses
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities
3.2.P.5.6	Justification of Specification.
3.2.P.6	Reference standards or materials.
3.2.P.7	Container Closure System.
3.2.P.8	Stability:
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion
3.2.P.8.2	Post – approval Stability Protocol and Stability Commitments.
3.2.P.8.3	Stability data.
3.2.P.8.3.1	Real stability data.
3.2.P.8.3.2	Accelerated stability.
3.2.R	Regional information
3.2.R.1	Certificate of Analysis for drug substance from supplier /s Certificate of Analysis for drug substance from Drug Product manufacturer (COA should be Stamped & Signed or electronic signature).
3.2.R.2	Valid certificate of suitability [CEP] from EDQM for drug substance [from each supplier] (copy).
3.2.R.3	Valid GMP certificate for drug substance manufacturer (copy) [from each manufacturer] only if CEP is not available (note that in this case all drug substance sections will be required)
3.2.R.4	Certificate of Analysis of finished Product Stamped & signed of electronic signature.
3.2.R.5	In use stability according to dosage form (reconstitution, inverted position, in use, etc).
3.2.R.6	Photostability (if needed).
3.2.R.7	Raw data and chromatograms for stability study & for validation.

منشورات قسطاس
www.qistas.com
خدمة العملاء : 0096265538895
جميع حقوق النشر محفوظة