



F- 849-24

مذكرة تقديم

قرار لوزير الصحة والحماية الاجتماعية متعلق بمضمون الملف التقني الموحد لتسجيل  
دواء معد للاستعمال البشري

يندرج إعداد هذا القرار في إطار استكمال تنزيل المقتضيات التنظيمية المتعلقة بالمرسوم  
رقم 2.14.841 الصادر في 19 من شوال 1436 (5 أغسطس 2015) يتعلق بالإذن بعرض  
الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق، ولاسيما المادتين 2 و26 منه.

ويهدف هذا القرار إلى تحديد مضمون الملف التقني الموحد لتسجيل الأدوية المعدة للاستعمال  
البشري، ويتضمن هذا الملف الوحدات التالية:

- الوحدة الأولى: تتعلق بالمعطيات الإدارية؛
- الوحدة الثانية: تضم ملخصات الجودة، السريرية والغير السريرية؛
- الوحدة الثالثة: متعلقة بالمعلومات الكيميائية والصيدلانية والحيوية؛
- الوحدة الرابعة: تضم تقارير الدراسات الغير السريرية؛
- الوحدة الخامسة: تضم تقارير الدراسات السريرية.

تلكم الغاية من القرار صحبته.

وزير الصحة  
والحماية الاجتماعية  
محمد ايت طالب





F- 849 - 24

قرار لووزير الصحة و الحماية الاجتماعية رقم ..... صادر في .....  
بتحديد مضمون الملف التقني الموحد لتسجيل دواء معد للاستعمال البشري

المملكة المغربية

أشر عليه:  
الأمين العام للحكومة

وزير الصحة و الحماية الاجتماعية،  
بناء على المرسوم رقم 2.14.481 صادر في 19 شوال 1436 (5 أغسطس 2015) يتعلق  
بالإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق، لاسيما المادتين 2 و 26 منه،

قرر ما يلي:

المادة الأولى

تطبيقا لمقتضيات المادة 2 من المرسوم رقم 2.14.481 المشار إليه أعلاه، يحدد مضمون  
الملف التقني الموحد لتسجيل دواء معد للاستعمال البشري في الملحق بهذا القرار.

المادة الثانية

- يتضمن الملف التقني الموحد الخمس وحدات التالية:
- الوحدة الأولى: تتعلق بالمعطيات الإدارية؛
  - الوحدة الثانية: تضم ملخصات الجودة، السريرية و الغير السريرية؛
  - الوحدة الثالثة: متعلقة بالمعلومات الكيميائية و الصيدلية و الحيوية؛
  - الوحدة الرابعة: تضم تقارير الدراسات الغير السريرية؛
  - الوحدة الخامسة: تضم تقارير الدراسات السريرية.

المادة الثالثة

يجب ان يودع كل ملف تقني موحد لطلب الإذن بالعرض في السوق لدواء معد للاستعمال  
البشري عبر المنصة الإلكترونية المخصصة لهذا الغرض.

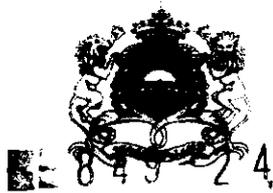
المادة الرابعة

ينشر هذا القرار في الجريدة الرسمية.

وحرر بالرباط في .....  
وزير الصحة و الحماية الاجتماعية

وزير الصحة  
والحماية الاجتماعية  
خالد آيت طالب





Annexe à l'arrêté du ministre de la santé et de la protection sociale n° ..... du  
..... relatif au contenu du document technique commun pour  
l'enregistrement des médicaments à usage humain  
\*\*\*\*\*

## FORMAT DU DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN

Le Document Technique Commun comporte 5 Modules qui sont organisés conformément aux directives en vigueur de de l'Organisation Mondiale de la Santé et aux normes du Conseil International d'Harmonisation (ICH).

### 1. MODULE 1 : RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

#### 1.1. Table des matières :

Il y a lieu de présenter une table des matières exhaustive des modules 1 à 5 du dossier soumis au titre de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

#### 1.2. Formulaire annexé à la demande (Modèle A) :

- Le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché ou de son premier renouvellement est à identifier par son nom et le nom de la ou des substance(s) active(s), ainsi que par la forme pharmaceutique, la voie d'administration, le dosage et la présentation.
- L'établissement pharmaceutique industriel demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le ou les fabricants du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives).

Sont annexées aux renseignements administratifs du formulaire de demande :

- une copie des autorisations de fabrication pour les produits importés signée par le pharmacien responsable ;
- la liste des pays où une autorisation de mise sur le marché a été accordée ;
- la liste des pays où une demande d'autorisation de mise sur le marché a été présentée.

#### 1.3. Information sur le produit :

##### 1.3.1. Résumé des caractéristiques du produit (Modèle B)

##### 1.3.2. Notice (Modèle C) et Etiquetage (Modèle D)

Le projet d'étiquetage du conditionnement extérieur, du conditionnement primaire ainsi que le projet de notice sont fournis en langues arabe et française.

##### 1.3.3. Echantillons

Le demandeur fournit un échantillon ou des maquettes du conditionnement primaire, du conditionnement extérieur, des étiquetages et des notices pour le médicament concerné.

De même, il fournit les maquettes du dispositif médical s'il y'a lieu.

**Note:** en ce qui concerne les pictogrammes, le titulaire de l'AMM peut les placer sur le conditionnement d'un médicament conformément aux exigences et standards fixés par le ministère de la santé et de la protection sociale- Direction du Médicament et de la Pharmacie.  
La liste des excipients à effet notoire est publiée au niveau du site du ministère de la santé et de la protection sociale- la Direction du Médicament et de la Pharmacie .



1.4. Informations concernant les experts : Un curriculum vitae professionnel.

1.5. Exigences spécifiques pour différents types de médicaments.

1.6. Evaluation du risque pour l'environnement.

1.7. Information sur la présence de substances contaminantes, le cas échéant.

1.8. Information sur la pharmacovigilance applicable au Maroc :

*1.8.1. Plan de pharmacovigilance*

La description du système de pharmacovigilance prévu par l'établissement pharmaceutique industriel demandeur doit être décrite.

*1.8.2. Dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF)*

Ensemble des informations exposant avec précision le système de pharmacovigilance mis en place par l'Établissement Pharmaceutique Industriel et qui contient les informations et les documents clés sur tous les aspects des activités de pharmacovigilance.

*1.8.3. Plan de gestion de risque :*

Le plan de gestion de risque est exigé pour :

- Nouvelle substance active dont le profil de sécurité n'est pas connu, pour ce cas le PGR est exigé également en cas d'extension de dosage et d'indications.

- Médicaments biologiques (Biosimilaires, vaccins,...)

- Médicaments dont la substance active a présenté auparavant un problème de sécurité d'emploi : la liste est publiée au niveau du site de la DMP

Le plan de gestion des risques (PGR) fournit une description détaillée du système de gestion des risques. Le PGR comporte une caractérisation des risques devant faire l'objet d'une attention particulière ainsi qu'une description des activités de pharmacovigilance destinées au suivi de ceux-ci. Il comporte également une description des interventions, éducatives en particulier, destinées à minimiser les risques pour un rapport bénéfice-risque favorable. L'évaluation des méthodes de minimisation des risques entre également dans le cadre du PGR.

Dans le cas d'un produit importé nécessitant un plan de gestion de risque, le PGR local doit être accompagné du PGR du pays d'origine.

*1.8.3. Rapport périodique actualisé de sécurité/ Rapport périodique de l'évaluation du bénéfice risque : PSUR/PBRER*

Le PSUR/PBRER est exigé pour les médicaments importés.

Le PSUR/PBRER est un moyen proactif pour identifier les problèmes de sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie, engageant la responsabilité de l'EPI, en termes de sécurité, après commercialisation. Il est destiné à fournir une évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament à des moments définis après son autorisation.

1.9. Rapport d'évaluation Qualité, efficacité sécurité de l'autorité réglementaire du pays d'origine.

1.10. Protection des données d'innocuité et d'efficacité (précliniques et cliniques)



▪ **Le Module I doit comprendre, en outre, les pièces suivantes :**

- La quittance de paiement de la rémunération du service rendu ;
- Le certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication et de contrôle pour les produits importés en produit fini, en intermédiaire et en vrac ainsi que sa traduction en langues arabe ou française. Ledit certificat doit être déposé conformément au modèle en vigueur fixé par l'OMS. (Le certificat BPF est fourni aussi pour les produits fabriqués localement même s'il est délivré par la DMP)
- Le contrat de délégation d'une ou de plusieurs opérations de fabrication, de contrôle, de conditionnement signé par le demandeur d'Autorisation de Mise sur le Marché ; le sous-traitant et le fabricant s'il est différent de ce dernier, pour les produits fabriqués localement, les clauses techniques dudit contrat doivent être visées par le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens Fabricants et Répartiteurs (C.O.P.F.R). Le contrat de délégation doit être traduit en langues arabe ou française.
- L'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine pour les produits importés et fabriqués localement sous licence et pour les produits sous traités à l'étranger ainsi que sa traduction en langues arabe ou française ;
- Le certificat de produit pharmaceutique pour les produits les produits importés ou fabriqués sous licence ainsi que les produits sous traités à l'étranger ainsi que sa traduction en langues arabe ou française.
- En cas d'une copie intégrale, le demandeur doit fournir :
  - Le contrat bipartite entre le demandeur de la spécialité copie intégrale et le titulaire d'AMM dûment signé par les deux parties, Les clauses techniques dudit contrat doivent être visées par le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens Fabricants et Répartiteurs (C.O.P.F.R).
  - L'attestation de consentement de l'établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'AMM permettant au demandeur d'utiliser son dossier.
  - L'Autorisation de mise sur le marché de la spécialité objet de la copie intégrale.
- L'attestation de changement de nom délivrée par le titulaire d'AMM dans le pays d'origine, s'il y a lieu.

**Note :** Les documents accompagnant le module 1 rédigés dans une autre langue que l'arabe ou le français doivent être traduits en français, cachetés et signés par le pharmacien responsable ou par un traducteur assermenté.

Les copies doivent être certifiées conformes aux originaux soit par l'autorité du pays d'origine soit par le consulat marocain ou par un notaire soit cachetés et signés par le pharmacien responsable de l'établissement marocain, attestant que la copie est conforme à l'original.



- En cas de dossier de demande d'AMM d'un médicament enregistré une autorité de régulation des médicaments reconnue par la direction du médicament et de la pharmacie conformément aux modalités de reconnaissance fixées par l'administration ; le contenu du Module I doit comprendre, outre les renseignements énumérés ci-dessus :
  - Une déclaration indiquant la date et le statut d'approbation du médicament objet de la demande à l'une des agences reconnues rigoureuses
  - Une déclaration du laboratoire commettant affirmant qu'il s'agit du même produit enregistré par l'agence reconnue rigoureuse
  - Une déclaration confirmant qu'il s'agit du même fabricant de la substance active et du produit fini, y compris le(s) bâtiment(s) ou unité(s) spécifique(s) pour la production.
  - Une lettre de déclaration attestant que tous les aspects de la qualité de la substance active et du produit fini, notamment, la formulation, la fabrication, le contrôle, les spécifications de libération et de durée de conservation, conditionnement primaire et les sources des ingrédients sont identiques à celles actuellement approuvées par l'agence reconnue rigoureuse au moment de la soumission de la demande.
  - Les rapports des évaluations de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité de l'agence reconnue rigoureuse.

**Reconnaissance** : Acceptation de la décision réglementaire prise par une autre autorité de réglementation ou une institution de confiance. La reconnaissance doit être fondée sur la preuve que les exigences réglementaires de l'autorité de réglementation de référence sont suffisantes pour satisfaire aux exigences réglementaires de l'autorité qui entend se fier à elle.

**Reconnaissance réglementaire unilatérale** : lorsqu'un pays choisit de se fier à une évaluation d'un autre pays ou de la reconnaître officiellement de manière unilatérale et sans réciprocité.



## **MODULE 2 : RESUMES**

### **2.1 Table globale des matières.**

### **2.2 Introduction.**

### **2.3 Résumé global de la qualité**

#### *2.3. S Substance Active (Nom(s), Fabricant(s))*

- 2.3. S.1 Information Générale (Nom, Fabricant)
- 2.3. S.2 Synthèse
- 2.3. S.3 Caractérisation
- 2.3. S.4 Contrôle de la substance active
- 2.3. S.5 Normes ou substances de référence
- 2.3. S.6 Conditionnement et système de fermeture
- 2.3. S.7 Stabilité

*Il est à noter que le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) est accepté, s'il est valide et comporte notamment la déclaration d'accès au CEP avec engagement et les annexes s'il y'a lieu,*

#### *2.3. P Produit fini (NOM, DOSAGE ET FORME)*

- 2.3. P.1 Description et composition du produit fini
- 2.3. P.2 Développement pharmaceutique
- 2.3. P.3 Fabrication (s)
- 2.3. P.4 Contrôle des excipients

*L'excipient à effet notoire* : tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

*La liste des excipients à effet notoire est publiée sur le site du ministère de la santé et de la protection sociale -Direction du Médicament et de la Pharmacie.*

- 2.3. P.5 Contrôle du produit fini
- 2.3. P.6 Normes ou substances de Référence
- 2.3. P.7 Conditionnement et système de fermeture
- 2.3. P.8 Stabilité

#### *2.3. A Annexes*

*2.3. A.1 Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement)*

*2.3. A.2 Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité*

*2.3. A.3 Excipients*

#### *2.3. R Informations Régionales*

### **2.4 Résumé non-clinique**

### **2.5 Généralités Cliniques**

*2.5.1 Justification du développement du produit*

*2.5.2 Résumé des études biopharmaceutiques*

*2.5.3 Résumé des études de pharmacologie clinique*

*2.5.4 Résumé de l'efficacité clinique*

*2.5.5 Résumé de la sécurité clinique*

*2.5.6 Conclusions sur les bénéfices et risques*

*2.5.7 Références dans la littérature*

### **2.6 Résumé écrit non clinique et sous forme de tableaux**

#### *2.6.1 Introduction*

#### *2.6.2 Résumé écrit de pharmacologie*

- 2.6.2.1 Résumé



- 2.6.2.2 Pharmacodynamie primaire
- 2.6.2.3 Pharmacodynamie secondaire
- 2.6.2.4 Pharmacologie de sécurité
- 2.6.2.5 Interactions pharmacodynamiques
- 2.6.2.6 Discussion et conclusions
- 2.6.2.7 Tables et figures

#### *2.6.3 Résumé de pharmacologie sous forme de tableaux*

#### *2.6.4 Pharmacocinétique*

- 2.6.4.1 Résumé
- 2.6.4.2 Méthodes analytiques et rapports de validation
- 2.6.4.3 Absorption
- 2.6.4.4 Distribution
- 2.6.4.5 Métabolisme (comparaison inter-espèces)
- 2.6.4.6 Excrétion
- 2.6.4.7 Interactions pharmacocinétiques (non-cliniques)
- 2.6.4.8 Autres études pharmacocinétiques
- 2.6.4.9 Discussion et conclusions
- 2.6.4.10 Tables et figures

#### *2.6.5 Résumé de la pharmacocinétique sous forme de tableaux*

#### *2.6.6 Toxicité*

- 2.6.6.1 Résumé
- 2.6.6.2 Toxicité par administration simple
- 2.6.6.3 Toxicité par administration répétée
- 2.6.6.4 Génotoxicité
- 2.6.6.5 Carcinogénicité
- 2.6.6.6 Toxicité dans la reproduction et le développement
- 2.6.6.7 Tolérance locale
- 2.6.6.8 Autres études de toxicité
- 2.6.6.9 Discussion et conclusions
- 2.6.6.10 Tables et figures

#### *2.6.7 Résumé de la toxicologie sous forme de tableaux*

### **2.7 Résumé clinique**

#### *2.7.1 Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées*

- 2.7.1.1 Données et aperçu
- 2.7.1.2 Résumé des résultats des différentes études individuelles
- 2.7.1.3 Comparaison et analyse des résultats des différentes études individuelles
- 2.7.1.4 Annexes

#### *2.7.2 Résumé des études pharmacologiques cliniques*

- 2.7.2.1 Données et aperçu
- 2.7.2.2 Résumé des résultats des différentes études individuelles
- 2.7.2.3 Comparaison et analyse des résultats des différentes études individuelles
- 2.7.2.4 études spécifiques
- 2.7.2.5 Annexes

#### *2.7.3 Résumé de l'efficacité clinique*

- 2.7.3.1 Données et aperçu sur l'efficacité clinique
- 2.7.3.2 Résumé des résultats des différentes études individuelles



- 2.7.3.3 Comparaison et analyse des résultats des différentes études individuelles
  - o 2.7.3.3.1 Les populations d'étude
  - o 2.7.3.3.2 Comparaison des résultats de l'efficacité de toutes les études
  - o 2.7.3.3.3 Comparaison des résultats des sous-groupes
- 2.7.3.4 Analyse de l'information clinique relative aux doses recommandées
- 2.7.3.5 Persistance des effets sur l'efficacité et/ou la tolérance
- 2.7.3.6 Annexes

#### ***2.7.4 Résumé de la sécurité clinique***

- 2.7.4.1 Exposition au médicament
  - o 2.7.4.1.1 Plan global d'évaluation de la sécurité et revue de la littérature des études de sécurité
  - o 2.7.4.1.2 Mesure de l'exposition globale
  - o 2.7.4.1.3 Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de la population d'étude
- 2.7.4.2 Événements indésirables
  - o 2.7.4.2.1 Analyse des Événements indésirables
  - o 2.7.4.2.2 Revue de la littérature
- 2.7.4.3 Evaluations du laboratoire clinique
- 2.7.4.4 Signes vitaux, constatations physiques et autres observations liées à la sécurité
- 2.7.4.5 Sécurité dans les sous-groupes et dans les différentes situations
  - o 2.7.4.5.1 Critères d'inclusion
  - o 2.7.4.5.2 Critères d'exclusion
  - o 2.7.4.5.3 Interactions médicamenteuses
  - o 2.7.4.5.4 Utilisation en grossesse et allaitement
  - o 2.7.4.5.5 Surdosage
  - o 2.7.4.5.6 Usage abusif du médicament
  - o 2.7.4.5.7 Sevrage et effet rebond
  - o 2.7.4.5.8 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ou une altération des fonctions mentales
- 2.7.4.6 Données post commercialisation
- 2.7.4.7 Annexes

#### ***2.7.5 Références bibliographies***

#### ***2.7.6 Synopsis des différentes études***



## **MODULE 3 : QUALITE (INFORMATION CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE POUR LES MÉDICAMENTS)**

### **3.1 Table des matières**

### **3.2 Corps de données (Contenu : principes et exigences fondamentaux)**

#### **3.2. S Substance active (nom, Fabricants)**

- 3.2. S.1 Information générale
  - o 3.2. S.1.1 Nomenclature
  - o 3.2. S.1.2 Structure
  - o 3.2. S.1.3 Propriétés Générales
- 3.2. S.2 Fabrication
  - o 3.2. S.2.1 Fabricant (s)
  - o 3.2. S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
  - o 3.2. S.2.3 Contrôle des matières
  - o 3.2. S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
  - o 3.2. S.2.5 Validation et/ou évaluation de procédé
  - o 3.2. S.2.6 Développement du procédé de fabrication
- 3.2. S.3 Caractérisation
  - o 3.2. S.3.1 Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques
  - o 3.2. S.3.2 Impuretés
- 3.2. S.4 Contrôle de la substance active
  - o 3.2. S.4.1 Spécification
  - o 3.2. S.4.2 Procédures analytiques
  - o 3.2. S.4.3 Validation de procédures analytiques
  - o 3.2. S.4.4 Analyses de lots
  - o 3.2. S.4.5 Justification de la spécification
- 3.2. S.5 Normes ou substances de référence
- 3.2. S.6 Conditionnement et système de fermeture
- 3.2. S.7 Stabilité
  - o 3.2. S.7.1 Résumé et conclusions concernant la stabilité
  - o 3.2. S.7.2 Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité
  - o 3.2. S.7.3 Données sur la stabilité

*Il convient de noter que le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) est accepté, s'il est valide et comporte notamment la déclaration d'accès au CEP avec engagement et les annexes s'il y'a lieu.*

#### **3.2. P Produit fini (NOM, DOSAGE et FORME)**

- 3.2. P.1 Description et composition du produit fini
- 3.2. P.2 Développement pharmaceutique
  - o 3.2. P.2.1 Constituants du produit fini
    - 3.2. P.2.1.1 Substance active
    - 3.2. P.2.1.2 Excipients
  - o 3.2. P.2.2 Produit fini
    - 3.2. P.2.2.1 Développement de la formulation
    - 3.2. P.2.2.2 Surdosages
    - 3.2. P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques



- 3.2. P.2.3 Développement du procédé de fabrication
- 3.2. P.2.4 Conditionnement et système de fermeture
- 3.2. P.2.5 Attributs de la qualité microbiologique
- 3.2. P.2.6 Compatibilité
- 3.2. P.3 Fabrication
  - 3.2. P.3.1 Fabricant(s)
  - 3.2. P.3.2 Formule de fabrication du lot
  - 3.2. P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
  - 3.2. P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
  - 3.2. P.3.5 Validation et/ou évaluation de procédé
- 3.2. P.4 Contrôle des excipients
  - 3.2. P.4.1 Spécifications
  - 3.2. P.4.2 Procédures analytiques
  - 3.2. P.4.3 Validation des procédures analytiques
  - 3.2. P.4.4 Justification des spécifications
  - 3.2. P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale
  - 3.2. P.4.6 Excipients nouveaux
- 3.2. P.5 Contrôle du produit fini
  - 3.2. P.5.1 Spécification(s)
  - 3.2. P.5.2 Procédures analytiques
  - 3.2. P.5.3 Validation des procédures analytiques
  - 3.2. P.5.4 Analyses de lots
  - 3.2. P.5.5 Caractérisation des impuretés
  - 3.2. P.5.6 Justification de spécification(s)
- 3.2. P.6 Normes ou substances de référence
- 3.2. P.7 Conditionnement et système de fermeture
- 3.2. P.8 Stabilité
  - 3.2. P.8.1 Résumé et conclusion en matière de stabilité
  - 3.2. P.8.2 Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité
  - 3.2. P.8.3 Données concernant la stabilité

### *3.2. A Annexes*

- 3.2. A.1 Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement)
- 3.2. A.2 Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité
- 3.2. A.3 Excipients

### *3.2. R Informations régionales*

- Programme de validation des procédés pour le médicament
- Dispositif médical
- Certificat(s) de conformité :

**Il est à noter que le CEP est accepté s'il est valide et comporte notamment la déclaration d'accès au CEP avec engagement (Au nom du fabricant du produit fini ou du titulaire de l'AMM) et les annexes s'il y'a lieu**

- Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication, des matières d'origine animale et/ou humaine
- (procédure EST - encéphalopathies spongiformes transmissibles)

Les dossiers des lots de fabrication et de conditionnement des lots de validation à la fabrication locale doivent être déposés.



### 3.3 Références bibliographiques

**Il est à noter que toutes les monographies, y compris les monographies générales et les chapitres généraux des Pharmacopées en vigueur doivent être appliquées au niveau de la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique du format CTD).**

**Les exigences et les recommandations nationales et internationales en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments sont précisées au niveau de la liste des documents externes publiées sur le site de la DMP.**



## **MODULE 4 : RAPPORTS NON-CLINIQUES**

### **4.1 Table des matières.**

### **4.2 Rapports d'études :**

#### **4.2.1 Pharmacologie**

- 4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire
- 4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire
- 4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité
- 4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques

#### **4.2.2 Pharmacocinétique**

- 4.2.2.1 Méthodes analytiques et rapports de validation (si des rapports distincts sont Disponibles)
- 4.2.2.2 Absorption
- 4.2.2.3 Distribution
- 4.2.2.4 Métabolisme
- 4.2.2.5 Excrétion
- 4.2.2.6 Interactions pharmacocinétiques (non clinique)
- 4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques

#### **4.2.3 Toxicologie**

- 4.2.3.1 Toxicité à dose unique
- 4.2.3.2 Toxicité à doses répétées
- 4.2.3.3 Génotoxicité
  - o 4.2.3.3.1 In vitro
  - o 4.2.3.3.2 In vivo (y compris évaluation toxicocinétique d'appui)
- 4.2.3.4 Cancérogénicité
  - o 4.2.3.4.1 Des études à long terme
  - o 4.2.3.4.2 Des études à court ou moyen terme
  - o 4.2.3.4.3 D'autres études
- 4.2.3.5 Toxicité dans la reproduction et le développement
  - o 4.2.3.5.1 Fertilité et le développement embryonnaire précoce
  - o 4.2.3.5.2 Développement embryo - foetal
  - o 4.2.3.5.3 Développement prénatal et post-natal
  - o 4.2.3.5.4 Études dans lesquelles la descendance (jeunes animaux) est traitée et / ou ultérieurement évaluée.
- 4.2.3.6 Tolérance locale
- 4.2.3.7 Autres études de toxicité (si disponible)
  - o 4.2.3.7.1 Antigénicité
  - o 4.2.3.7.2 Immunotoxicité
  - o 4.2.3.7.3 Etudes mécanistiques
  - o 4.2.3.7.4 Dépendance
  - o 4.2.3.7.5 Métabolites



- 4.2.3.7.6 Impuretés
- 4.2.3.7.7 Autres

#### **4.3 Références bibliographiques**

##### **ANNEXE A**

Des exemples de tableaux et des figures de résumés écrits (présentés selon les directives des ICH)

##### **ANNEXE B**

Les résumés Non-cliniques sous forme de tableaux - modèles (présentés selon les directives des ICH)

##### **ANNEXE C**

Les résumés Non-cliniques sous forme de tableaux - exemples (présentés selon les directives des ICH)



## **MODULE 5 : RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES**

### **5.1 Table des matières des rapports d'études cliniques**

### **5.2 Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableau**

### **5.3 Rapports d'études cliniques**

#### **5.3.1 Rapports d'études biopharmaceutiques**

- 5.3.1.1 Rapports d'études de biodisponibilité
- 5.3.1.2 Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence
- 5.3.1.3 Rapports d'études de corrélation In vitro — In vivo
- 5.3.1.4 Rapports de méthodes de bio-analyse et d'analyse

#### **5.3.2 Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains**

- 5.3.2.1 Rapports d'études sur la fixation protéique dans le plasma
- 5.3.2.2 Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interaction
- 5.3.2.3 Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains

#### **5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme**

- 5.3.3.1 Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des sujets sains
- 5.3.3.2 Rapport d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des patients
- 5.3.3.3 Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs intrinsèques
- 5.3.3.4 Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs extrinsèques
- 5.3.3.5 Rapports d'études de pharmacocinétique de la population

#### **5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme**

- 5.3.4.1 Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains
- 5.3.4.2 Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients

#### **5.3.5 Rapports d'études d'efficacité et de sécurité**

- 5.3.5.1 Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes pour l'indication invoquée
- 5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non contrôlées
- 5.3.5.3 Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude (y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais)
- 5.3.5.4 Autres rapports d'études

#### **5.3.6 Rapports sur l'expérience après mise sur le marché**

#### **5.3.7 Formulaires de rapport de cas et des listes individuelles de patients**

### **5.4 Références dans la littérature.**



Modèle A

**FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**1. Identification de la spécialité pharmaceutique**

- Nom de la spécialité pharmaceutique :
- Dosage :
- Forme pharmaceutique (ex. comprimé sécable, Cp enrobé..) :
- Présentation (s) :
- Substance(s) active (s) (y compris la forme sel) :
- Classe thérapeutique (y compris le code ATC) :

**2. Etablissement pharmaceutique industriel demandeur**

- Nom de l'établissement pharmaceutique industriel:
- Nom du pharmacien responsable :

**3. Type de demande**

- Nouveau produit
- Extension de présentation
- Extension de forme
- Extension de dosage
- Recours
- Redépôt

Dans le cas d'une copie intégrale d'une spécialité pharmaceutique déjà enregistrée :

- Nom de la spécialité pharmaceutique enregistrée :

**4. Type de produit**

- Produit chimique de référence
- Produit biologique de référence
- Générique :

Le produit de référence utilisé pour démontrer la bioéquivalence (DCI y compris la forme sel)
--

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Nom :</li><li>- Dosage :</li><li>- Forme et présentation:</li></ul> |
|---|

- Bio-similaire :



Le produit de référence utilisé pour les études de comparabilité

- Nom :
- Dosage :
- Forme et présentation:

- Immunologique :            à préciser si :  allergène             vaccin
- Homéopathique
- Radio pharmaceutique
- Dérivés stables du sang
- Préparation à base de plante médicinale
- Concentré pour hémodialyse
- Autre (à préciser)

**5. Statut demandé pour le produit**

- Fabrication locale
- Fabrication locale sous licence
- Importation produit fini
- Importation produit intermédiaire
- Importation en vrac
- Sous-traitance (préciser les étapes soumis à la sous-traitance)  Au Maroc     A l'étranger

**6. Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine en cas de produit sous licence.**

**7. Nom et adresse du fabricant et du contrôleur de (s) la substance (s) active (s).**

**8. Sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du produit fini :**

8.1 Nom et adresse du site (s) de fabrication du produit fini

8.2 Nom et adresse du site (s) de contrôle du produit fini

8.3 Nom et adresse du site (s) de fabrication du produit intermédiaire (en cas d'importation d'un produit intermédiaire) idem pour le vrac

8.4

8.5 Nom et adresse du site (s) de conditionnement primaire

8.6 Nom et adresse du site (s) de conditionnement secondaire

8.7 Nom et adresse du responsable (s) de la libération de lot

**9. Liste des pays où le médicament est commercialisé pour les produits sous licence**

**10. Intérêt thérapeutique ainsi qu'un résumé des études cliniques ou de la bioéquivalence.**

Date

Signature du Pharmacien Responsable



## Modèle B

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

#### A- CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

**Si le médicament présente un PGR :**

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté.

- 1. Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique)**
- 2. Composition qualitative et quantitative en substance (s) active (s) et en excipients (énumérer les excipients qui ont une action ou un effet notoire)**
- 3. Forme pharmaceutique et présentation**
- 4. Données cliniques**
  - 4.1 Indications thérapeutiques
  - 4.2 Posologie et mode d'administration
  - 4.3 Contre-indications
  - 4.4 Mise en garde spéciale et précautions d'emploi (pour les médicaments immunologiques, précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administrent aux patients, et précaution devant éventuellement être prises par le patient)
  - 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
  - 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
  - 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
  - 4.8 Effets indésirables
  - 4.9 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)
- 5. Propriétés pharmacologiques**
  - 5.1 Propriétés pharmacodynamiques (classe pharmacothérapeutique : classe, code ATC)
  - 5.2 Propriétés pharmacocinétiques
  - 5.3 Données de sécurité préclinique
- 6. Données pharmaceutiques**
  - 6.1 Incompatibilités
  - 6.2 Durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois
  - 6.3 Précautions particulières de conservation



6.4 Nature du conditionnement primaire

6.5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

**7. Conditions de prescription et de délivrance**

**8. Etablissement pharmaceutique industriel demandeur d'AMM**

*Le RCP dûment rempli, doit être paginé, daté, signé et cacheté par le pharmacien responsable. Toutefois, veuillez renseigner les rubriques qui ne concernent pas le médicament objet du RCP, par la mention: Sans objet.*

**A- INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES AU RCP**

**1. Nom et adresse du fabricant et du contrôle de (s) la substance (s) active (s)**

**2. Sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du produit fini**

- a. Nom et adresse du site (s) de fabrication du produit fini
- b. Nom et adresse du site (s) de contrôle du produit fini
- c. Nom et adresse du site(s) de fabrication du produit intermédiaire
- d. Nom et adresse du site (s) de conditionnement primaire
- e. Nom et adresse du site (s) de conditionnement secondaire
- f. Nom et adresse du responsable (s) de la libération de lot

**3. Conditions ou restriction en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament s'il y a lieu (Plan de Gestion de Risque)**



## Modèle C

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Nom (de fantaisie), dosage, forme pharmaceutique et présentation

Le cas échéant mention du destinataire (nourrisson, enfant ou adulte)

Substance (s) active (s)

#### **Pour les médicaments soumis à prescription médicale :**

<Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre/d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.

- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Pour les médicaments non soumis à prescription médicale :**

<Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre/d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Vous devez toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par votre médecin ou votre pharmacien.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

- Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.

- Si vous ressentez l'un des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice.

- Vous devez-vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après (nombre de jours).

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que XXX et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> XXX ?
3. Comment <prendre> <utiliser> XXX ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver XXX ?
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE XXX ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

Classe pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité

(Dans des termes aisément compréhensibles pour le patient)

Indications thérapeutiques

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER>XXX ?**

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament :

Ne prenez jamais XXX... (Contre-indications)

Faites attention avec XXX... (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi)

**Enfants « et adolescents »**

Prise d'autres médicaments... (Interactions avec d'autres médicaments)

Aliments et boissons... (Interactions avec les aliments et les boissons)

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.



Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.  
Ce médicament contient... (Excipient à effet notoire) il peut provoquer chez vous...  
(Mentions relatives aux excipients à effet notoire)

### **3. COMMENT <PRENDRE> <UTILISER> XXX ?**

Instruction pour un bon usage

Posologie, mode et/ou voie(s) d'administration, fréquence d'administration (en précisant si nécessaire le moment auquel le médicament peut ou doit être administré) et durée du traitement (lorsqu'elle doit être limitée)

Utilisation chez les enfants « et les adolescents »

*« La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé si vous éprouvez des difficultés à l'avaler en entier. »*

*« Le comprimé peut être divisé en dose égale. »*

*« La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé. »*

Si vous avez pris/utilisé plus de XXX que vous n'auriez dû... (Symptômes et conduite à tenir en cas de surdosage)

Si vous oubliez de prendre/d'utiliser XXX... (Conduite à tenir en cas d'omission d'une ou plusieurs doses)

Si vous arrêtez de prendre/d'utiliser XXX... (Mention, si nécessaire, d'un risque de syndrome de sevrage)

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Description des effets indésirables

**Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui n'est pas mentionné dans cette notice.

### **5. COMMENT CONSERVER XXX ?**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte, l'étiquette, le flacon... (La date de péremption fait référence au dernier jour du mois mentionné).

Durée de conservation après reconstitution, dilution ou ouverture (conditions de conservation)

Notez la date d'ouverture sur l'emballage (pour les collyres ou les médicaments reconstitués avec de l'eau).

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes de détérioration

*« N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez... (Description de signes visibles de détérioration). »*

*« Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout « ni avec les ordures ménagères ». »*

*« Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement. »*

### **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

#### **Que contient XXX ?**

Composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) par unité de prise ;

Composition qualitative en excipients

**Nom et adresse de l'EPI titulaire de l'AMM au Maroc ( facultatif)**

**Nom et adresse du fabricant (quand celui-ci n'est pas le titulaire de l'AMM ( facultatif)**

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée : Mois/Année**



## Conditions de prescription et de délivrance

### Informations réservées aux professionnels de santé

*Il est à noter que toutes les informations figurant dans la notice doivent figurer de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles et doivent être rédigées en langue Arabe et Française.*

*Ces informations peuvent être rédigées en plusieurs langues, à conditions que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées. Ces informations, dans certains cas et sur demande dûment motivée, peuvent être rédigées uniquement en arabe, ou en français ou en anglais.*



**Modèle D**  
**ETIQUETAGE**

**I. MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET SECONDAIRE**

**1. Dénomination du médicament**

- Le nom (de fantaisie) du médicament, dosage, forme pharmaceutique  
Le cas échéant mention du destinataire (nourrisson, enfant ou adulte)
- Substance (s) active (s).

**2. Composition en substance(s) active(s)**

- Composition quantitative en substance(s) active (s) (par Dénomination Commune Internationale) par unité de prise ou, pour un volume ou un poids déterminé.

**3. Liste des excipients**

- Les excipients qui ont un effet notoire.
- Voir la notice pour plus d'information.

**4. Forme pharmaceutique et contenu**

- Le contenu est exprimé en poids, en volume ou en unité de prise.

**5. Mode et voie(s) d'administration**

- Lire la notice avant utilisation

**6. Pour produits non soumis à prescription**

- Indications thérapeutiques (Libellé de la notice) ;
- Posologie, contre-indications, mises en garde, symptômes et conduite à tenir en cas de surdosage. Si le conditionnement est trop petit il faut qu'il y ait au moins un renvoi vers la notice.

**7. Mise en garde spéciale indiquant que le médicament doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants**

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**8. Autre(s) mise(s) en garde spéciale(s), si nécessaire**

**9. Date de péremption**

- EXP « MM/AAAA » (Mois et année)

**10. Précautions particulières de conservation s'il y a lieu**

- Conditions et durée de conservation du médicament (reconstitué, dilué)
- Conditions et durée de conservation après première utilisation s'il y'a lieu.

**11. Précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments s'il y a lieu**



12. **Nom et adresse de l'établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc**

13. **Numéro d'autorisation de mise sur le marché :**

- Médicament autorisé N°

14. **Numéro de lot**

- Lot N°

15. **Conditions de prescription et de délivrance**

16. **Le Prix Public de Vente ou le Prix Hospitalier**

- PFV ou PH

17. **Signe(s) ou pictogramme(s) devant figurer sur le conditionnement secondaire ou, en l'absence du conditionnement secondaire, sur le conditionnement primaire.**

## **II. MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE EN PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. **Dénomination du médicament**

- Le nom (de fantaisie) dosage forme pharmaceutique ;
- Substance (s) active (s).

2. **Nom de l'établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc pour les produits fabriqués localement + Nom de l'établissement Pharmaceutique industriel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine pour les produits sous licence**

3. **Date de péremption**

- EXP « MM/AA » / « MM/AAAA »

4. **Numéro de lot**

- Lot N°

## **III. MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGUREES SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

1. **Dénomination du médicament**

- Le nom (de fantaisie) dosage forme pharmaceutique ;
- Substance (s) active (s).

2. **Mode et voie(s) d'administration**

- L'indication de la voie d'administration est nécessaire si celle-ci ne peut être conclue à partir de la forme pharmaceutique.

3. **Date de péremption**



- EXP « MM/AA » / « MM/AAAA »

#### 4. Numéro de lot

#### 5. Contenu

- Le contenu est exprimé en poids, en volume ou en unité de prise.

### IV. ETIQUETAGE DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

En complément à ce qui a déjà été indiqué, il faut mentionner :

#### 1. Nom ou symbole chimique du radionucléide

Symbole international de la radioactivité



#### 2. La quantité de la radioactivité

### V. ETIQUETAGE DES MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

En complément à ce qui a déjà été indiqué, il faut mentionner :

#### 1. Dénomination du médicament

- Le nom du médicament suivi du degré de dilution ;
- Dénomination de la ou des souches.

#### 2. Mentions suivantes

- « Médicament homéopathique » ;
- « Sans indications thérapeutiques »
- « Consulter un médecin si les symptômes persistent ».

*Toutes ces informations doivent figurer en caractères indélébiles et apposées de façon lisible et apparente et doivent être rédigées **en langue Arabe et Française**.*

*Ces informations peuvent être rédigées en plusieurs langues, à conditions que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées. Ces informations, dans certains cas et sur demande dûment motivée, peuvent être rédigées uniquement en arabe, ou en français ou en anglais.*

*Une lettre de notification de toute modification affectant le projet d'étiquetage avec sa charte graphique (dimension et couleur) doit être déposée auprès de la Direction du Médicament et de la Pharmacie.*

*Il est demandé d'apposer le nom du médicament en braille sur le conditionnement secondaire, chaque fois que cela est possible.*

***Note :** les exigences et standards concernant les pictogrammes sont fixés par l'administration et sont publiés au niveau du site internet de la direction du médicament et de la pharmacie.*



**MODALITES DE DEPOT D'UN DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR  
LE MARCHE EN FORMAT CTD**

La présentation électronique du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) selon le format CTD doit être effectuée en utilisant des fichiers PDF compressés. Il doit comporter les sections et les parties suivantes :

- ✓ MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF ET DOCUMENTS L'ACCOMPAGNANT
- ✓ MODULE 2 : RÉSUMÉS
- ✓ MODULE 4 : DONNÉES NON CLINIQUES
- ✓ MODULE 5 : DONNÉES CLINIQUES
- ✓ PARTIES COMMISSION NATIONALE D'AMM
- ✓ PARTIE CONTRÔLE QUALITÉ
- ✓ PARTIE COMMISSION BIOÉQUIVALENCE ET BIOEXONERATION.

Il est recommandé de veiller à ce que les modules 2 à 5 ne soient pas numérisés sous forme d'images, dans la mesure du possible.

**Il importe de noter que :**

- **Les différents modules du format CTD doivent être clairement identifiés, en respectant l'ordre des chapitres de chaque module.**

