



REPUBLIQUE TUNISIENNE
MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE



DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MÉDICAMENT

*Centre Collaborateur O.M.S en matière d'enregistrement des médicaments
et de réglementation pharmaceutique.*

GUIDE DE L'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS DESTINÉS À LA MÉDECINE HUMAINE

**AUTEURS: Amor TOUMI - Kamel IDDIR - Amel GUIZANI BEN RACHID -
Myriam NAJJAR - Mohamed Imed LASSOUED - Youssef KHEDER.**

Mai 1998

PREAMBULE

L'enregistrement des médicaments constitue une activité fondamentale des autorités réglementaires dans le domaine de la gestion des médicaments. Un cadre légal spécifique et très détaillé réglemente cet acte. Une procédure informatique est mise en place pour la gestion des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette procédure permet en outre, d'obtenir des statistiques fiables afin d'évaluer le travail réalisé dans ce domaine et de faciliter les prises de décisions.

Le présent guide présente la réglementation tunisienne dans le domaine de l'enregistrement des médicaments. Il énumère également les pièces constitutives d'un dossier d'enregistrement ainsi que les différents types de dossiers de modification d'autorisation de mise sur le marché.

Ce document a été élaboré par la Direction de la Pharmacie et du Médicament avec le concours du Programme d'Action pour les Médicaments Essentiels, de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Nous tenons à remercier à cette occasion le Docteur Jonathan Quick, le Professeur Théophile Sdogangi, Monsieur Valerio Reggi et toute l'équipe de DAP pour leur soutien à la DPM Tunisie.

Le Directeur Général de la Pharmacie
et du Médicament
Professeur Amor TOUMI

SOMMAIRE

LOI N°85-91 DU 22 NOVEMBRE 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine	4
Arrêté du Ministre de la Santé Publique du 10 Septembre 1996, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession	8
Arrêté des Ministres des Finances et de la Santé Publique du 22 Février 1997 fixant le taux et les modalités de recouvrement du droit d'autorisation de mise sur le marché des médicaments destinés à la médecine humaine	14
Circulaire n°80 du 31 Août 1995 relative à l'origine des médicaments	15
Procédure d'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine	16
Fiche de renseignement	18
Composition du dossier administratif	19
Composition du dossier pharmaceutique, chimique et biologique	20
Composition des dossiers clinique, toxicologique et pharmacologique	21
Documents à fournir dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament	22
Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification de la composition en principes actifs d'un médicament enregistré	23
Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification de la composition en excipients d'un médicament enregistré	23
Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification du conditionnement primaire d'un médicament enregistré	23
Documents à fournir dans le cadre d'une demande de transfert d'A.M.M. d'un médicament avec changement du site de production	24
Documents à fournir dans le cadre d'une demande de transfert d'A.M.M. d'un médicament sans changement du site de production	24
Documents à fournir dans le cadre d'une demande d'extension de présentation d'un médicament enregistré sans modification du conditionnement primaire	24
Documents à fournir dans le cadre d'une demande d'extension de présentation d'un médicament enregistré avec modification du conditionnement primaire	25
Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification des indications thérapeutiques d'un médicament enregistré	25
Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification de la durée et/ou des conditions de conservation d'un médicament enregistré	25
Documents à fournir dans le cadre d'une demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament enregistré	26

**LOI N°85-91 DU 22 NOVEMBRE 1985, REGLEMENTANT
LA FABRICATION ET L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS
DESTINES A LA MEDECINE HUMAINE**

Au nom du peuple,

Nous, Habib Bourguiba, Président de la République Tunisienne,

la chambre des députés ayant adopté,

promulguons la loi dont la teneur suit:

CHAPITRE PREMIER: DE LA FABRICATION DES MEDICAMENTS

ARTICLE PREMIER: l'exploitation d'un établissement de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine, tels que définis par la loi n°73-55 du 3 Août 1973, organisant les professions pharmaceutiques, est soumise à l'octroi préalable d'une licence d'exploitation.

Cette licence est attribuée par arrêté du Ministre de la Santé Publique, après avis d'une commission d'agrément dont la composition et le fonctionnement sont fixés par arrêté du Ministre de la Santé Publique.

Elle peut être retirée, dans les mêmes formes, en cas d'infraction aux dispositions de la présente loi ou des textes pris pour son application sans préjudice des sanctions prévues à l'article 19 de la présente loi.

ARTICLE 2: Par dérogation aux dispositions de l'article précédent, la Pharmacie Centrale de Tunisie et l'Institut Pasteur de Tunis demeurent habilités à assurer leurs activités de fabrication conformément à leurs statuts respectifs, sans être soumis à l'octroi préalable d'une licence d'exploitation.

Ils demeurent toutefois soumis aux autres obligations prévues par la présente loi.

ARTICLE 3: Les établissements de fabrication de médicaments doivent fonctionner dans les conditions offrant toutes garanties pour la santé publique. Les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente sont fixés par décret.

En outre, un arrêté du Ministre de la Santé Publique détermine la qualification minimale du pharmacien responsable de la fabrication, ses attributions ainsi que les normes en personnel placé sous ses ordres.

ARTICLE 4: Les conditions d'attribution de la licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de médicaments à usage humain sont déterminées par arrêté du Ministre de la Santé Publique.

CHAPITRE II: DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS

ARTICLE 5: Aucune spécialité pharmaceutique ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été préalablement délivrée par le Ministre de la Santé Publique après avis du Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques.

La composition et les conditions de fonctionnement de ce comité sont déterminées par arrêté du Ministre de la Santé Publique.

ARTICLE 6: Les modalités de demande d'autorisation de mise sur le marché, de son renouvellement ou cession sont déterminées par arrêté du Ministre de la Santé Publique. Toute demande d'autorisation de mise sur le marché, de son renouvellement ou cession doit être accompagnée de la justification du versement d'un droit fixe dont le taux et les modalités de recouvrement seront déterminés par arrêté conjoint des ministres de finances et de la santé publique.

ARTICLE 7: Le comité technique prévu à l'article 5 de la présente loi propose au Ministre de la Santé Publique, selon les cas, d'accepter un médicament, de le rejeter ou de faire procéder à son expertise.

L'expérimentation médicale ou scientifique dont les modalités sont fixées par décret se fait dans le respect des principes de la convention internationale des droits de l'homme et des règles de déontologie médicale.

ARTICLE 8: L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est délivrée pour une période de 5 ans, elle est renouvelable par périodes quinquennales.

ARTICLE 9: l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament n'exclut pas la responsabilité de droit commun du fabricant, titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

ARTICLE 10: Les membres du comité technique des spécialités pharmaceutiques ne doivent avoir aucun intérêt matériel dans la commercialisation des médicaments sur lesquels ils sont appelés à donner leur avis.

Ils sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne les médicaments expertisés et les délibérations du comité.

ARTICLE 11: Le retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être décidé par le Ministre de la Santé Publique après avis du comité technique prévu à l'article 5 de la présente loi, lorsqu'il est établi notamment que:

a) le médicament n'a pas ou n'a plus la composition qualitative ou quantitative déclarée, sans préjudice de l'application des dispositions pénales prévues par la législation relative à la répression des fraudes ;

b) l'effet thérapeutique escompté n'est pas obtenu ;

c) les contrôles sur les matières premières, produits en cours de fabrication ou produits finis ne sont pas normalement effectués ;

d) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas procédé à la commercialisation du médicament dans un délai d'un an à partir de l'obtention de cette autorisation.

Au cas où le médicament se révèle, à l'usage, dangereux pour la santé, le Ministre de la Santé Publique peut décider d'urgence de son retrait d'office du marché et de sa destruction.

Le retrait et la destruction d'un médicament ne donnent pas lieu à réparation de quelque nature que ce soit. La décision de retrait peut faire l'objet de toutes mesures de publicité jugées nécessaires par le Ministre de la Santé Publique.

ARTICLE 12: En cas de retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, le fabricant ou l'importateur sont tenus de retirer immédiatement du marché le médicament ou le lot de médicament incriminé.

ARTICLE 13: La décision de retrait de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article II de la présente loi est notifiée à l'intéressé avec les motifs qui la justifient, elle est exécutoire immédiatement; l'intéressé peut faire appel en adressant au Ministre de la Santé Publique un mémoire contenant les arguments qu'il fait valoir contre cette décision.

Ce recours fera l'objet d'une décision après nouvelle étude par le comité technique des spécialités pharmaceutiques et si nécessaire après que l'intéressé ait été entendu ou ait été dûment convoqué à cet effet dans un délai n'excédant pas 3 mois à partir de la notification de la décision de retrait.

ARTICLE 14: L'autorisation de mise sur le marché peut également être suspendue sur la demande du laboratoire fabricant.

ARTICLE 15: Le Ministre de la Santé Publique peut, après consultation du comité technique, autoriser à titre exceptionnel l'introduction de médicaments revêtant un caractère urgent ou jugés comme présentant un intérêt majeur pour la santé publique, en attendant l'examen du dossier par le comité technique pour l'agrément des spécialités pharmaceutiques et sans préjudice de la décision concernant la demande d'autorisation de mise sur le marché.

ARTICLE 16: Les détenteurs de l'autorisation de mise sur le marché, fabricants ou importateurs, sont tenus de transmettre immédiatement au Ministère de la Santé Publique tout élément nouveau constituant une modification ou un complément d'information aux éléments du dossier de l'autorisation de mise sur le marché prévu à l'article 6 de la présente loi.

Les détenteurs de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament autorisé sont tenus de communiquer sans délai, au Ministère de la Santé Publique, toute interdiction ou restriction qui viendrait à être décidée par les autorités responsables des pays où le médicament intéressé est commercialisé.

CHAPITRE III: DISPOSITIONS TRANSITOIRES

ARTICLE 17: Les médicaments commercialisés à la date de la publication de la présente loi continuent à être délivrés au public jusqu'à ce qu'une décision soit prise à leur sujet conformément à l'article 5 de la présente loi.

Il doivent faire l'objet d'une demande de maintien dans un délai n'excédant pas deux années à partir de la date de la publication de la présente loi.

ARTICLE 18: Les établissements autorisés à fabriquer des médicaments antérieurement à la présente loi sont tenus de s'y conformer dans un délai n'excédant pas une année à partir de la date de sa publication.

CHAPITRE IV: DISPOSITIONS DIVERSES

ARTICLE 19: Sans préjudice des sanctions administratives et disciplinaires prévues par les articles 3, 9 et 65 de la loi N°73-55 du 3 Août 1973, organisant les professions pharmaceutiques, toute infraction aux dispositions de la présente loi et aux textes pris pour son application, est punie d'une amende de 2.000 dinars à 10.000 dinars et d'un emprisonnement de 6 mois à deux années ou de l'une de ces deux peines seulement.

La juridiction saisie pourra, dans tous les cas, ordonner l'affichage du jugement portant condamnation pour infraction aux dispositions de la présente loi ou des mesures prises pour son exécution dans les lieux qu'elle désignera, ou son insertion intégrale ou par extraits dans un ou plusieurs journaux, le tout aux frais du condamné.

L'application des peines prévues pour la répression des infractions visées au présent article ne fait pas obstacle à l'application des peines réprimant d'autres infractions en cas de soumission d'autres crimes ou délits connexes.

ARTICLE 20: Il est institué auprès du Ministère de la Santé Publique une commission chargée de déterminer les taux de remboursement des médicaments par les organismes de prévoyance et de sécurité sociale.

La composition et le fonctionnement de cette commission sont fixés par décret.

ARTICLE 21: Toutes dispositions antérieures à la présente loi sont abrogées.

Sont toutefois expressément maintenues en vigueur la loi N° 69-54 du 26 Juillet 1969, portant réglementation des substances vénéneuses et la loi N° 73-55 du 3 Août 1973 régissant les professions pharmaceutiques et les textes pris pour leur application.

La présente loi sera publiée au Journal Officiel de la République Tunisienne et exécutée comme loi de l'Etat.

Fait au Palais de Carthage, le 22 Novembre 1985

Le Président de la République tunisienne
HABIB BOURGUIBA

Arrêté du Ministre de la Santé Publique du 10 Septembre 1996, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession.

Le Ministre de la Santé Publique,

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969, réglementant les substances vénéneuses ;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, portant organisation des professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment la loi n° 92-75 du 3 Août 1992;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine et notamment ses articles 5, 6 et 16 ;

Vu le décret n° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente;

Vu le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine ;

Vu l'arrêté du 17 Février 1987, fixant la composition et le fonctionnement de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine ;

Vu l'arrêté du 9 juin 1987, fixant la composition et le fonctionnement du comité technique des spécialités pharmaceutiques, en vue de l'autorisation de mise sur le marché, ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété ;

Vu l'arrêté du 15 Décembre 1990, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession ;

Vu l'arrêté des Ministres des finances et de la santé publique du 25 Janvier 1993, fixant le taux et les modalités de recouvrement du droit d'autorisation de mise sur le marché des médicaments destinés à la médecine humaine ;

Arrête

ARTICLE PREMIER: Toute demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain doit être adressée au Ministre de la Santé Publique et doit être accompagnée de:

- 1- Une fiche de renseignements
- 2- Un dossier administratif
- 3- Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique
- 4- Un dossier clinique, toxicologique et pharmacologique.

Les indications que doit comporter la fiche de renseignements ainsi que la composition des dossiers sus-indiqués sont fixées conformément à l'annexe du présent arrêté.

ARTICLE 2: En cas de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, la demande doit être accompagnée, en plus de la quittance de paiement du droit de renouvellement de

l'autorisation de mise sur le marché, d'une attestation du fabricant précisant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande initiale, sous réserve des modifications régulièrement autorisées entre temps.

Pour les spécialités pharmaceutiques importées, le fabricant doit en outre fournir une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant que le médicament est toujours commercialisé dans le pays d'origine, ainsi que 5 échantillons du modèle vente.

ARTICLE 3: En cas de cession d'une autorisation de mise sur le marché au profit d'un fabricant local, la demande doit être accompagnée:

- 1) d'une copie de l'autorisation de mise sur le marché accordée par les autorités compétentes tunisiennes pour la spécialité concernée ;
- 2) d'une copie du contrat d'exploitation de licence établi entre les deux parties concernées ;
- 3) d'une déclaration du fabricant précisant que celui-ci ne produit pas un médicament ayant une formule identique à celle du produit objet de sa demande et ce à l'exception des produits génériques non soumis à des clauses contractuelles d'achat de matières premières ou de restriction de territoire de commercialisation;
- 4) de la quittance de paiement du droit d'autorisation de mise sur le marché ;
- 5) d'un compte rendu des études et expertises analytiques de la spécialité objet de la demande de cession réalisées par le fabricant local;
- 6) des échantillons modèle vente du produit au nombre de:
 - 60 unités pour les formes stériles
 - 25 boîtes pour toutes les autres formes,accompagnées du bulletin d'analyse du lot correspondant.
- 7) des échantillons de matières premières actives accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant.

ARTICLE 4: Toute modification apportée à la formule d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou à sa présentation doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché.

Toutefois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut, sur présentation des études et expertises analytiques demander à être dispensé de produire certaines justifications, s'il apparaît que la nature de la modification n'entraîne aucun changement dans la pharmacocinétique, la tolérance et/ou la stabilité de la spécialité.

ARTICLE 5: Lorsqu'il apparaît une modification dans les indications thérapeutiques d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, le fabricant est tenu de présenter un dossier clinique en vue de l'actualisation de son autorisation de mise sur le marché.

ARTICLE 6: Pour les médicaments dits génériques, (copie ou formule jugée équivalente d'une spécialité pharmaceutique ayant été utilisée d'une manière suffisante par l'homme), le fabricant peut présenter une documentation bibliographique, tenant lieu de compte rendu des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, lorsque les effets de ce médicament y compris ses effets indésirables sont suffisamment connus et figurent dans la documentation présentée.

Cette disposition ne s'applique pas :

- lorsque la spécialité ou le principe actif présente une faible marge thérapeutique, ou des caractéristiques pharmacocinétiques particulières;
- lorsque la spécialité est constituée par une association nouvelle de principes actifs connus;
- lorsque la spécialité présente de nouvelles indications thérapeutiques .

ARTICLE 7: Pour les préparations figurant à une pharmacopée, le fabricant est tenu de présenter un dossier, conformément à l'article premier du présent arrêté.

Toutefois, le fabricant peut être dispensé des expertises pharmacologiques toxicologiques et cliniques.

ARTICLE 8: Pour les spécialités pharmaceutiques à base de plantes médicinales traditionnelles connues pour leur innocuité utilisées sous forme de tisanes et/ou sous d'autres formes galéniques, ainsi que pour des préparations homéopathiques figurant à une pharmacopée, le fabricant doit présenter :

- Une fiche de renseignement telle que fixée à l'annexe du présent arrêté;
- Un dossier administratif tel que fixé à l'annexe du présent arrêté;
- Un dossier pharmaceutique comportant les données scientifiques de base qui correspondent à l'étude fondamentale des éléments de qualité qui peuvent intervenir dans l'efficacité, la sécurité et la stabilité de la spécialité;
- Un dossier technique traitant des méthodes de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité et la reproductibilité de la préparation;
- Un dossier toxicologique pour les formes galéniques constituées par des teintures héroïques, des teintures mères, des extraits hydro-alcooliques préparés à partir d'alcool de titre élevé (supérieur à 30°);
- Les indications thérapeutiques destinées à l'information du corps médical et du public,
- les échantillons du modèle vente du produit au nombre de:
 - 60 unités pour les formes stériles
 - 25 boîtes pour toutes les autres formes,accompagnées du bulletin d'analyse du lot correspondant.
- Des échantillons de matières premières actives accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant et ce à l'exception des produits homéopathiques.

ARTICLE 9: L'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique n'est accordée qu'aux fabricants titulaires d'une licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de produits pharmaceutiques. Pour les produits fabriqués en Tunisie les opérations de sous-traitance éventuelles doivent être, au préalable, autorisées par les services compétents du Ministère de la Santé Publique. Dans ce cas, chacune des deux parties (le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché et le sous-traitant) doit être titulaire d'une licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de produits pharmaceutiques en Tunisie.

Des opérations de sous-traitance à l'étranger pourront être autorisées par le Ministre de la Santé Publique après avis de la Commission d'octroi des licences d'exploitation pour un établissement de fabrication de médicaments à usage humain en ce qui concerne les formes nécessitant une haute technologie de fabrication qui n'existe pas en Tunisie.

ARTICLE 10: Le Ministre de la Santé Publique refuse l'autorisation de mise sur le marché après avis du comité technique dans les cas suivants:

- a- la documentation et les renseignements fournis à l'appui de la demande ne satisfont pas aux prescriptions du présent arrêté;
- b- le produit est nocif dans les conditions normales d'emploi;
- c- l'effet thérapeutique fait défaut ou est insuffisamment justifié par le fabricant, à l'exception des produits homéopathiques;
- d- le produit n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée;
- e- les moyens à mettre en oeuvre pour appliquer la méthode de fabrication et les procédés de contrôle ne sont pas de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série;
- f- les conditions de fabrication et de contrôle ne sont pas conformes à la licence d'exploitation de l'établissement du fabricant;

g- la spécialité n'apporte pas d'intérêt économique par rapport aux produits similaires commercialisés.

La décision de rejet doit être motivée.

ARTICLE 11: Toutes dispositions antérieures et contraires au présent arrêté sont abrogées et notamment l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 15 Décembre 1990 susvisé.

Tunis, le 10 Septembre 1996

Le Ministre de la Santé Publique

Hédi M'HENNI

Vu

Le Premier Ministre

Hamed KAROUI

ANNEXE

(des indications que doit comporter la fiche de renseignements ainsi que la composition des dossiers administratif, pharmaceutique, chimique, biologique, clinique, toxicologique et pharmacologique)

1- FICHE DE RENSEIGNEMENTS

a/ caractéristiques du produit:

- la dénomination de la spécialité pharmaceutique, et la dénomination commune internationale du (ou des) principe (s) actif(s);
- la forme pharmaceutique, le dosage, la présentation et la voie d'administration;
- la composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients;
- la classe pharmacologique;
- les indications thérapeutiques;
- les contre-indications;
- les effets indésirables;
- les précautions d'emploi et mises en garde;
- l'utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;
- les interactions avec d'autres médicaments;
- la posologie et le mode d'administration;
- conduite à tenir en cas de surdosage;
- les incompatibilités;
- la durée de stabilité, le cas échéant avant et après reconstitution du produit;
- les conditions de conservation;
- la nature du conditionnement primaire;
- l'éventuelle inscription à un tableau des substances vénéneuses.

b/ Présentation du laboratoire demandeur:

- le nom ou la raison sociale et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- le nom du demandeur s'il est différent du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- le nom du responsable de la mise sur le marché de la spécialité dans le pays d'origine;
- le nom du ou des fabricants intervenant dans le processus de fabrication du principe actif;
- le nom du ou des fabricants intervenant dans le processus de fabrication de la spécialité pharmaceutique avec indications des étapes auxquelles ils interviennent;
- le site de conditionnement;
- le site de libération des lots;
- le lieu de stockage du produit fini;
- le nom et l'adresse de l'exportateur du pays d'origine vers la Tunisie .

2- DOSSIER ADMINISTRATIF

1/ Une copie de la licence d'exploitation du ou des établissements de fabrication ou tout autre document équivalent délivré par les autorités compétentes du pays d'origine;

2/ Une copie de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par les autorités compétentes du pays d'origine;

3/ Une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant la commercialisation effective de la spécialité pharmaceutique dans le pays d'origine ou le cas échéant dans le pays de provenance;

4/ La liste des pays où le médicament a été autorisé et commercialisé;

5/ Une copie de la fiche signalétique;

6/ Une copie ou un projet de l'étiquette;

7/ Une copie ou un projet de la notice;

8/ Un certificat délivré par les autorités compétentes conformément au système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé;

9/ Une attestation de prix public notifié par les autorités compétentes du pays d'origine ainsi qu'une attestation de prix grossiste hors taxe dans le pays d'origine;

10/ Une proposition de prix de cession coût et fret;

11/ La quittance de paiement du droit d'autorisation de mise sur le marché.

3- DOSSIER PHARMACEUTIQUE, CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE:

Ce dossier traite de la formulation, du procédé de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série, il comprend :

a/ Composition :

-la composition intégrale de la spécialité pharmaceutique en principes actifs et autres composants de la formule unitaire;

-la nature du conditionnement primaire et sa composition qualitative.

b/ Dossier galénique:

-L'étude du développement galénique en précisant les essais réalisés lors de la mise au point du produit comportant les éléments de choix de la formulation et des contrôles liés aux procédés de fabrication

-La formule et les procédés de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série.

c/ Dossier analytique:

-L'étude analytique approfondie des contrôles réalisés sur les matières premières et le produit fini en expliquant le choix des méthodes de contrôle;

-Les études de stabilité sur le produit fini.

Les procédures analytiques décrites doivent être suffisamment détaillées pour permettre leur contrôle. Toutes les procédures doivent être validées .

d/ Echantillons:

- Des échantillons modèle vente du produit au nombre de:
 - 60 unités pour les formes stériles de chaque modèle
 - 25 boîtes pour toutes les formes non stériles,accompagnées du bulletin d'analyse du lot correspondant.
- Des échantillons de matières premières actives accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant.

4- DOSSIER CLINIQUE, TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

Ce dossier traite des expérimentations toxicologiques, pharmacologiques et cliniques destinées à justifier l'innocuité, la stabilité et l'efficacité de la spécialité.

Les études cliniques doivent notamment permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable permettant d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit.

Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.

Arrêté des Ministres des Finances et de la Santé Publique du 22 Février 1997 fixant le taux et les modalités de recouvrement du droit d'autorisation de mise sur le marché des médicaments destinés à la médecine humaine.

Les Ministres des Finances et de la Santé Publique ;

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969 réglementant les substances vénéneuses ;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973 portant organisation des professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment, la loi n°92-75 du 3 Août 1992;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine et notamment son article 6;

Vu la loi n° 90-79 du 7 août 1990 portant création du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments et notamment son article 4;

Vu l'arrêté des Ministres des finances et de la santé publique du 25 janvier 1993 fixant le taux et les modalités de recouvrement du droit d'autorisation de mise sur le marché des médicaments destinés à la médecine humaine.

Arrêtent:

ARTICLE PREMIER: Toute demande d'obtention ou de cession d'une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique importée doit être accompagnée de la justification du versement d'un droit fixe de mille deux cent (1200) dinars au profit du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

Ce droit est ramené à six cent (600) dinars lorsque la demande concerne le renouvellement de cette autorisation.

Le règlement de ce droit est effectué par le versement d'un montant équivalent en devise étrangère convertible.

ARTICLE 2: Toute demande d'obtention ou de cession d'une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique fabriquée localement doit être accompagnée de la justification du versement d'un droit fixe de six cent (600) dinars au profit du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

Ce droit est ramené à trois cent (300) dinars lorsque la demande concerne le renouvellement de cette autorisation.

ARTICLE 3: Les dispositions de l'arrêté susvisé du 25 janvier 1993, sont abrogées.

Tunis, le 22 février 1997

Le Ministre de la Santé Publique
Hédi M'HENNI

Le Ministre des Finances
Mohamed EL JERI

Vu

Le Premier Ministre
Hamed KAROUI

CIRCULAIRE N°80 RELATIVE A L'ORIGINE DES MEDICAMENTS

Article Premier: La présente circulaire a pour objet de définir et de clarifier la notion de l'origine des médicaments et ses conséquences sur l'autorisation de mise sur le marché et le contrôle des médicaments.

Article 2: On entend par « pays d'origine d'un médicament » le pays où est situé le laboratoire au niveau duquel est entreprise l'une des opérations pharmaceutiques suivantes: la fabrication, le conditionnement et le contrôle du produit fini.

Article 3: On entend par « provenance d'un médicament » le pays à partir duquel le produit fini est exporté en Tunisie.

Article 4: Considérant la réorganisation à l'échelle européenne et internationale des laboratoires pharmaceutiques et en particulier le regroupement des sites de production au niveau de la Communauté Européenne, et en vertu de l'Arrêté du Ministre de la Santé Publique du 15 Décembre 1990 fixant les modalités d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, les mesures suivantes sont adoptées:

Dans le cas où les pays de provenance et d'origine sont différents, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit prouver que le médicament proposé à l'enregistrement est commercialisé dans le pays de provenance. Les étapes de production (fabrication, conditionnement, contrôle et libération des lots) du produit doivent, en outre, suivre un cheminement identique en tout point à celui proposé pour l'exportation en Tunisie.

Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit, par ailleurs, s'engager à confirmer annuellement ce cheminement aux autorités tunisiennes chargées de l'enregistrement des médicaments.

Article 5: On entend par « preuve de commercialisation du médicament dans le pays de provenance » l'ensemble des documents administratifs liés à l'enregistrement et à la commercialisation dudit médicament ainsi que les copies des factures douanières attestant son origine dans le pays de provenance.

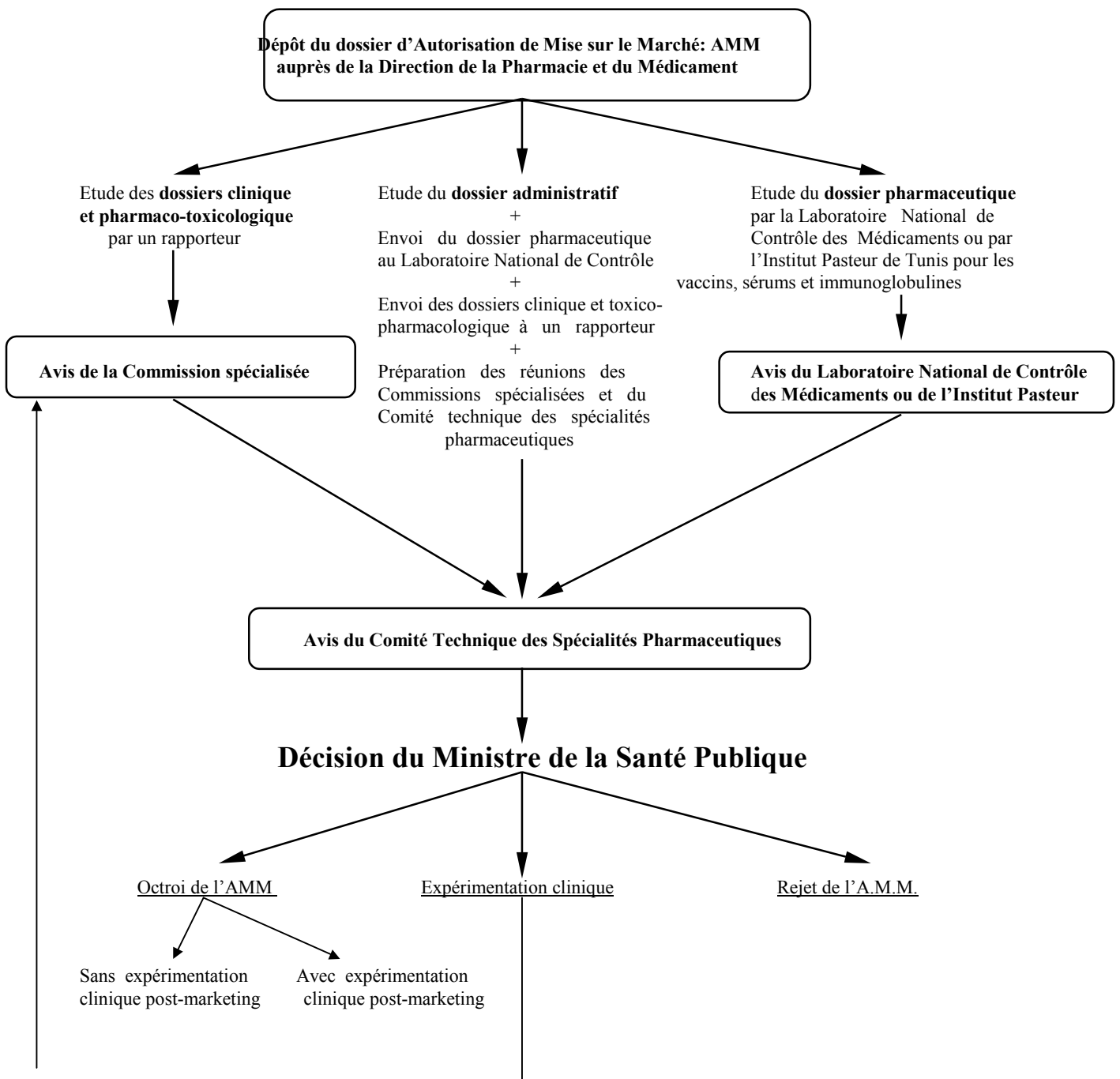
Article 6: Le Directeur de la Pharmacie et du Médicament est chargé de l'application des dispositions prévues par la présente circulaire.

Le Ministre de la Santé
Publique

Pr. Hédi M'HENNI

LA PROCEDURE D'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS DESTINES A LA MEDECINE HUMAINE

Cette procédure peut être résumée par le schéma suivant:



LISTE DES COMMISSIONS SPECIALISEES

- Commission spécialisée des médicaments correcteurs des troubles cardio-vasculaires et du rein
- Commission spécialisée d'anesthésie, réanimation, métabolisme et nutrition
- Commission spécialisée des antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires
- Commission spécialisée de phytothérapie et des techniques thérapeutiques alternatives
- Commission spécialisée de gastro-entérologie
- Commission spécialisée d'ORL et de stomatologie
- Commission spécialisée de carcinologie et d'hématologie
- Commission spécialisée de rhumatologie et des médicaments de la douleur
- Commission spécialisée de dermatologie
- Commission spécialisée de pneumologie et d'immuno-allergologie
- Commission spécialisée d'ophtalmologie
- Commission spécialisée d'endocrinologie et de gynécologie
- Commission spécialisée de neurologie et de psychiatrie
- Commission spécialisée de radiologie
- Commission spécialisée des vaccins, sérums et immunoglobulines

ORGANISATION DE LA RECEPTION DES DOSSIERS D'A.M.M.

Les dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché sont déposés auprès de la Direction de la Pharmacie et du Médicament selon le planning suivant :

- Médicaments importés : Mardi et Vendredi de 9H00 à 12H00
- Médicaments tunisiens : Lundi et Mercredi de 9H00 à 12H00

En ce qui concerne les nouveaux médicaments (non génériques), les dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché doivent être déposés au plus tard un mois avant la date de la réunion de la commission spécialisée concernée.

Un calendrier prévisionnel des réunions des commissions spécialisées est affiché chaque année afin de permettre aux laboratoires demandeurs d'Autorisation de Mise sur le Marché de déposer leurs dossiers dans les délais.

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

- la dénomination de la spécialité pharmaceutique.
- la(es) Dénomination(s) Commune(s) Internationale(s) du (ou des) principe (s) actif(s);
- la forme pharmaceutique, le dosage, la présentation et la voie d'administration;
- la composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients;
- la classe pharmacologique;
- les indications thérapeutiques;
- les contre-indications;
- les effets indésirables;
- les précautions d'emploi et mises en garde;
- l'utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;
- les interactions avec d'autres médicaments;
- la posologie et le mode d'administration;
- la conduite à tenir en cas de surdosage;
- les incompatibilités;
- la durée de stabilité, le cas échéant avant et après reconstitution du produit;
- les conditions de conservation;
- la nature du conditionnement primaire;
- l'éventuelle inscription à un tableau des substances vénéneuses.

PRESENTATION DU LABORATOIRE DEMANDEUR

- le nom ou la raison sociale et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- le nom du demandeur s'il est différent du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- le nom du responsable de la mise sur le marché de la spécialité dans le pays d'origine;
- le nom du ou des fabricants intervenant dans le processus de fabrication du principe actif;
- le nom du ou des fabricants intervenant dans le processus de fabrication de la spécialité pharmaceutique avec indication des étapes auxquelles ils interviennent;
- le site de conditionnement;
- le site de libération des lots;
- le lieu de stockage du produit fini;
- le nom et l'adresse de l'exportateur du pays d'origine vers la Tunisie .

COMPOSITION DU DOSSIER ADMINISTRATIF

- 1 - Une copie de la licence d'exploitation de l'établissement de fabrication délivrée par les autorités compétentes du pays d'origine;
- 2 - Une copie de l'autorisation de mise sur la marché de la spécialité délivrée par les autorités du pays d'origine ou le cas échéant du pays de provenance;
- 3 - Une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant que le médicament est commercialisé dans le pays d'origine (ou le cas échéant du pays de provenance) ou bien un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS;
- 4 - La liste des pays où le médicament a été autorisé et commercialisé;
- 5 - Un certificat délivré par les autorités compétentes conformément au système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé;
- 6 - Une attestation de prix public notifié par les autorités compétentes du pays d'origine ainsi qu'une attestation de prix grossiste hors taxe dans le pays d'origine;
- 7 - Une proposition du prix coût et fret;
- 8 - La quittance de paiement des droits fixes d'enregistrement à savoir l'équivalent de 1200 DT payés en devises pour les médicaments étrangers et 600 DT pour les médicaments tunisiens, à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments;
- 9 - Une copie ou un projet de l'étiquette;
- 10 - Une copie ou un projet de la notice;
- 11 - Une copie du projet de fiche signalétique.

COMPOSITION DU DOSSIER PHARMACEUTIQUE, CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

a/ Composition :

-la composition intégrale de la spécialité pharmaceutique en principes actifs et autres composants de la formule unitaire;

-la nature du conditionnement primaire et sa composition qualitative.

b/ Dossier galénique:

-L'étude du développement galénique en précisant les essais réalisés lors de la mise au point du produit comportant les éléments de choix de la formulation et des contrôles liés aux procédés de fabrication

-La formule et les procédés de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série.

c/ Dossier analytique:

- Contrôle des matières premières;
- Contrôle en cours de fabrication;
- Contrôle du produit fini.

Les procédures analytiques décrites doivent être suffisamment détaillées pour permettre leur reproduction intégrale. Toutes les procédures doivent être validées .

d/ Etudes de stabilité sur le produit fini

e/ Echantillons:

- Des échantillons modèle vente du produit au nombre de:
 - 60 unités pour les formes stériles
 - 25 boîtes pour toutes les formes non stériles,accompagnées du bulletin d'analyse du lot correspondant.
- Des échantillons de matières premières actives accompagnés des bulletins d'analyse des lots correspondants.

f/ Rapport d'expertise analytique

COMPOSITION DES DOSSIERS CLINIQUE, TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

Ce dossier traite des expérimentations toxicologiques, pharmacologiques et cliniques destinées à justifier l'innocuité, la stabilité et l'efficacité de la spécialité.

Les études cliniques doivent notamment permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable permettant d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit.

Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.

Un compte-rendu des expertises pharmaco-toxicologique et clinique est également requis.

A - Documents à fournir dans le cadre d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament(*)

- 1 - Demande d'autorisation de mise sur le marché tunisien au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.
- 2 - Une fiche de renseignement.
- 3 - Un dossier administratif.
- 4 - Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique.
- 5 - Un dossier pharmacologique et toxicologique.
- 6 - Un dossier clinique.

(*) Pour les médicaments génériques (*copies de médicaments commercialisés en Tunisie*), Le fabricant peut présenter une documentation bibliographique, tenant lieu de compte-rendu des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques (points 5 et 6) lorsque les effets de ce médicament, y compris ses effets indésirables, sont suffisamment connus et figurent dans la documentation présentée.

Cette disposition ne s'applique pas:

- lorsque la spécialité ou le principe actif présente une faible marge thérapeutique ou des caractéristiques pharmacocinétiques particulières;
- lorsque la spécialité est constituée d'une association nouvelle de principes actifs connus;
- lorsque la spécialité présente de nouvelles indications thérapeutiques.

B - Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification de la composition en principes actifs d'un médicament enregistré

- 1 - Demande de modification de formule au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.
- 2 - Une fiche de renseignement.
- 3 - Un dossier administratif.
- 4 - Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique.
- 5 - Un dossier pharmacologique et toxicologique.
- 6 - Un dossier clinique.

C - Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification de la composition en excipients d'un médicament enregistré

- 1 - Demande de modification de formule au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.
- 2 - Une fiche de renseignement.
- 3 - Un dossier administratif.
- 4 - Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique.

D - Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification du conditionnement primaire d'un médicament enregistré

- 1 - Demande de modification de conditionnement primaire au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.
- 2 - Une fiche de renseignement.
- 3 - Un dossier administratif.
- 4 - Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique.

E - Documents à fournir dans le cadre d'une demande de transfert d'AMM d'un médicament avec changement du site de production

- 1 - Demande de transfert d'autorisation de mise sur le marché tunisien au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.
- 2 - Une fiche de renseignement.
- 3 - Un dossier administratif.
- 4 - Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique.

F - Documents à fournir dans le cadre d'une demande de transfert d'AMM d'un médicament sans changement du site de production

- 1 - Demande de transfert d'autorisation de mise sur le marché tunisien au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.
- 2 - Une fiche de renseignement.
- 3 - Un dossier administratif.
- 4 - Les échantillons du modèle vente de la spécialité accompagnés de leurs bulletins d'analyse au nombre de:
 - **60 unités pour les formes injectables et les collyres;**
 - 25 boîtes pour les autres formes.

G - Documents à fournir dans le cadre d'une demande d'extension de présentation d'un médicament enregistré sans modification du conditionnement primaire

- 1 - Demande d'extension de présentation au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.
- 2 - Une fiche de renseignement.
- 3 - Un dossier administratif.
- 4 - Les échantillons du modèle vente de la spécialité accompagnés de leurs bulletins d'analyse au nombre de:
 - 60 unités pour les formes injectables et les collyres;
 - 25 boîtes pour les autres formes.

H - Documents à fournir dans le cadre d'une demande d'extension de présentation d'un médicament enregistré avec modification du conditionnement primaire

1 - Demande de modification de conditionnement primaire au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.

2 - Une fiche de renseignement.

3 - Un dossier administratif.

4 - Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique.

I - Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification des indications thérapeutiques d'un médicament enregistré

1 - Demande de modification des indications thérapeutiques au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.

2 - Une fiche de renseignement.

3 - Un dossier administratif.

4 - Les études cliniques complémentaires relatives aux nouvelles indications thérapeutiques.

5 - Le compte-rendu de l'étude et de l'expertise clinique.

J - Documents à fournir dans le cadre d'une demande de modification de la durée et/ou des conditions de conservation d'un médicament enregistré

1 - Demande de modification de la durée et/ou des conditions de conservation au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.

2 - Une copie du modificatif de l'autorisation de mise sur la marché de la spécialité délivrée par les autorités du pays d'origine.

3 - Les études de stabilité complémentaires.

K - Documents à fournir dans le cadre d'une demande de renouvellement d'AMM d'un médicament enregistré (*)

1 - Demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché tunisien au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique.

2 - Une attestation précisant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande initiale en dehors des modifications autorisées.

3 - Une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant que le médicament est commercialisé dans le pays d'origine (ou le cas échéant dans le pays de provenance) ou bien un certificat de produit pharmaceutique modèle OMS.

4 - La quittance de paiement des droits fixes de renouvellement.

5 - 5 échantillons du modèle vente de la spécialité accompagnés de leurs bulletins d'analyse.

() Pour les médicaments commercialisés antérieurement à la mise en place de la réglementation et n'ayant pas été soumis à l'avis du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, un dossier pharmaceutique, chimique et biologique est requis.*