



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 – Dalila GHLILA –
Youssef KHEDER .**

Septembre 2004

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 régleme ce 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.

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

Loi n°85-91 du 22 Novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine 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 11 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.

Ils 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 26 août 2004, 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 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;

Vu l'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.

Arrêtent:

ARTICLE PREMIER: Toute demande d'obtention ou de cession ou de renouvellement 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 deux mille cinq cent (2500) dinars au profit du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

Ce droit est ramené à mille cinq cent (1500) dinars lorsque la demande de renouvellement est déposée avant la date d'échéance de l'autorisation de mise sur le marché.

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 ou de renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique importé doit être accompagnée de la justification du versement d'un droit fixe de mille cinq cent (1500) dinars au profit du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

Ce droit est ramené à mille (1000) dinars lorsque la demande de renouvellement est déposée avant la date d'échéance de l'autorisation de mise sur le marché.

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

ARTICLE 3: 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 huit cent (800) dinars au profit du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

Ce droit est ramené à quatre cent (400) dinars lorsque la demande concerne le renouvellement de cette autorisation.

ARTICLE 4: Les droits prévus aux articles 1, 2 et 3 sont recouverts par le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments en contre partie d'un reçu délivré à cet effet.

ARTICLE 5: Les dispositions de l'arrêté susvisé du 22 février 1997, sont abrogées.

Tunis, le 26 août 2004

Le Ministre des Finances
Mohamed Rachid KECHICH

Le Ministre de la Santé Publique
Habib MBAREK

Vu

Le Premier Ministre
Mohamed GANNOUCHI

Arrêté du ministre de la santé publique du 15 octobre 2002, fixant la composition et le fonctionnement du comité technique des spécialités pharmaceutiques, en vue de l'autorisation de mise sur le marché.

Le ministre de la santé publique,

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969, portant réglementation des 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, telle que modifiée et complétée par la loi n° 99-73 du 26 juillet 1999 et notamment son article 5,

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 tel que modifié par l'arrêté du 6 juin 1990,

Vu l'arrêté 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,

Arrête:

Article premier – La composition et le fonctionnement du comité technique des spécialités pharmaceutiques en vue de l'autorisation de mise sur le marché, sont fixés par les dispositions du présent arrêté.

Article 2. – Le comité technique susmentionné, est composé comme suit:

Président: Le ministre de la santé publique ou son représentant.

Rapporteur: Le directeur de la pharmacie et du médicament ou son représentant.

Membres:

- Le président du conseil national de l'ordre des pharmaciens ou son représentant.
- Le président du conseil national de l'ordre des médecins ou son représentant.
- Le président du conseil national de l'ordre des médecins dentistes ou son représentant
- Le directeur du laboratoire national de contrôle des médicaments ou son représentant.
- Le directeur du centre national de pharmacovigilance ou son représentant.
- Le président-directeur général de la caisse nationale de sécurité sociale ou son représentant.
- Le président-directeur général de la caisse nationale de retraite et de prévoyance sociale ou son représentant.
- Le président-directeur général de la pharmacie centrale de Tunisie ou son représentant.
- Le président de la chambre nationale de l'industrie pharmaceutique ou son représentant.
- Quatre professeurs ou maîtres de conférences agrégés en médecine.
- Deux professeurs ou maîtres de conférences agrégés en pharmacie.
- Un pharmacien hospitalier.
- Un pharmacien officinal.

- Un médecin de libre pratique.
- Un représentant du ministre chargé du commerce.

Les membres de ce comité sont désignés nominativement par décision du ministre de la santé publique.

Le ministre peut, en outre, faire appel à toute personne compétente dans le domaine du médicament en vue de participer à titre consultatif aux travaux du comité.

Article 3. – Le comité technique étudie les conclusions des commissions spécialisées indiquées à l'article 4 du présent arrêté et propose au ministre de la santé publique, selon le cas, d'accepter l'enregistrement d'un médicament, de le rejeter ou de faire procéder à son expertise médicale ou scientifique. Le rejet doit être motivé.

Le comité technique étudie également le cas de retrait de l'autorisation de mise sur le marché, les recours formulés à leur sujet et les autorisations exceptionnelles provisoires d'introduction des médicaments qui revêtent un caractère urgent ou présentent un intérêt thérapeutique majeur.

Article 4. – Pour les différentes classes thérapeutiques, des commissions spécialisées seront constituées. Les membres de ces commissions spécialisées sont nommés par le ministre de la santé publique parmi les spécialistes des disciplines de santé.

Les commissions spécialisées étudient les dossiers en tenant compte notamment de l'intérêt thérapeutique et des effets indésirables constatés ainsi que du rapport coût - efficacité.

Le président, le rapporteur ou un membre d'une commission spécialisée, peut être invité pour présenter au comité technique les conclusions de sa commission.

A cet effet, ne sont proposés à l'enregistrement que les médicaments qui sont présumés apporter une amélioration du service médical rendu, une économie sur le coût de la santé, et ce, notamment par rapport aux produits de même visée thérapeutique et similaire commercialisés.

Les commissions spécialisées se réunissent sur convocation du ministre de la santé publique.

Article 5. – Le comité technique se réunit sur convocation du ministre de la santé publique.

Les conclusions du comité technique sont consignées dans un procès-verbal.

Article 6. – Sont abrogées, toutes dispositions antérieures et contraires au présent arrêté et notamment l'arrêté du 9 juin 1987, tel que modifié par l'arrêté du 6 juin 1990.

Tunis, le 15 octobre 2002.

Le Ministre de la Santé Publique
Habib M'barek

Vu

Le Premier Ministre
Mohamed Gannouchi

**CIRCULAIRE N° 41/95 PORTANT CREATION
D'UNE CELLULE DE SUIVI RELATIVE
A LA COMMERCIALISATION DES MEDICAMENTS**

Article premier : Il est créé au sein de la Direction de la Pharmacie et du Médicament une cellule de suivi chargée de la coordination de l'information disponible au niveau :

- du laboratoire national de contrôle des médicaments, quant à la qualité des médicaments commercialisés ;
- du centre national de pharmacovigilance, en ce qui concerne les effets indésirables constatés ;
- de la pharmacie centrale de Tunisie pour l'activité d'importation et de distribution des médicaments ;
- de la direction de l'inspection pharmaceutique, concernant la qualité des médicaments lors d'inspections périodiques.

Article 2 : Le laboratoire national de contrôle des médicaments est tenu de communiquer à la direction de la pharmacie et du médicament tout défaut de qualité d'un médicament destiné à la médecine humaine ou vétérinaire constaté à la suite d'un contrôle post-marketing du produit, et ce, dans un délai maximum de quarante-huit heures.

Article 3 : Le centre national de pharmacovigilance est tenu d'adresser sans délai à la direction de la pharmacie et du médicament toute information scientifique ou médicale relative à la découverte de nouveaux effets indésirables pour les médicaments .

Article 4 : La direction de l'inspection pharmaceutique est tenue de faire parvenir à la direction de la pharmacie et du médicament tout rapport d'inspection incriminant des médicaments commercialisés sur le marché tunisien ; et ce, dans un délai ne dépassant pas quarante-huit heures à partir de la date du constat.

Article 5 : En cas de retrait de médicaments ou de lots de médicaments du marché du pays d'origine à la suite de la découverte d'un défaut de qualité ou d'un effet indésirables, le laboratoire fabricant ou son représentant légal en Tunisie sont tenus d'en informer la cellule de suivi visée à l'article premier dans un délai n'excédant pas quarante-huit heures.

Cette information peut provenir d'une instance officielle du pays d'origine ou d'un organisme intergouvernemental ou international.

Article 6 : Dès réception de ces informations, la cellule de suivi se charge de notifier le retrait des médicaments incriminés ou celui des lots de produits défectueux du marché tunisien aux différents

organes concernés en vue d'arrêter immédiatement la commercialisation des produits. Cette notification de retrait sera notamment adressée à :

- Monsieur le Président Directeur Général de la Pharmacie Centrale de Tunisie ;
- Monsieur le Président du Syndicat des Pharmaciens d'Officine de Tunisie ;
- Monsieur le Président du Syndicat National des Pharmaciens de Nuit ;
- Monsieur le Président de la Chambre Syndicale des Grossistes Répartiteurs ;
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens ;
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins ;
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins Dentistes ;
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins Vétérinaires ;
- Monsieur le Directeur du Centre National de Pharmacovigilance ;
- Monsieur le Directeur du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments ;
- Madame le Directeur de l'Inspection Pharmaceutique ;
- Monsieur le Directeur de l'Institut National de Santé Publique ;
- Messieurs les Directeurs Régionaux de la Santé Publique.

Par ailleurs, cette décision est notifiée au laboratoire pharmaceutique fournisseur.

Article 7 : La Direction de la Pharmacie et du Médicament peut, en outre, charger certains organismes nationaux ou professionnels de la diffusion de l'information sus-indiquée.

Le Ministre de la Santé
Publique

Pr. Hédi M'HENNI

**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

CIRCULAIRE N° 36/99
RELATIVE AUX CONDITIONS DE VIGNETTAGE
DES MEDICAMENTS

Le vignettage des médicaments est une opération pharmaceutique réalisée par le fabricant ou sous sa responsabilité directe.

Dans ce cadre, toute opération de vignettage doit faire l'objet d'une procédure dont les éléments font partie du dossier de lot.

Dans le but d'éviter toute erreur dans le système d'identification ou de distribution des médicaments, le Ministère de la Santé Publique rappelle les éléments pré-cités et appelle les laboratoires fabricants tunisiens et étrangers au respect strict des dispositions légales à ce sujet.

Ainsi, le Ministère de la Santé Publique ne peut en aucun cas autoriser la distribution séparée des médicaments et des vignettes à quelque stade que ce soit.

J'attache la plus grande importance à la stricte application de ces dispositions afin de garantir la traçabilité du médicament, son innocuité et les différents aspects liés à la responsabilité pharmaceutique.

Le Ministre de la Santé
Publique

Pr. Hédi M'HENNI

Tunis, 13 FEV. 1999

CIRCULAIRE N° 15/99

OBJET/ Sous-Traitance entre fabricants nationaux dans le domaine de l'Industrie Pharmaceutique .

REF/ 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.

La présente circulaire a pour objet de définir les éléments pratiques relatifs à la mise en place de sous traitance dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

1^o) Autorisation

Toute sous-traitance de fabrication et de conditionnement d'un médicament à usage humain est subordonnée à l'autorisation préalable du Ministère de la Santé Publique.

Toute demande d'autorisation de sous-traitance doit être adressée au Ministère de la Santé Publique et mentionner:

- Le nom de la spécialité, son dosage, sa forme galénique et sa présentation
- Une copie de l'Autorisation de Mise sur le Marché le cas échéant
- Les motivations de cette opération
- Une copie du contrat établi entre le donneur d'ordre (titulaire de l'A.M.M) et le sous-traitant.

Toute modification à apporter à l'autorisation de sous-traitance doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation et ce en conformité avec l'Autorisation de Mise sur le Marché du produit concerné.

En vue d'assurer la traçabilité des lots sous-traités toute autorisation de sous-traitance mentionnera le numéro de l'Autorisation de Mise sur le Marché du produit précédé par deux lettres identifiant le sous-traitant . Ces deux lettres seront portées sur le conditionnement primaire et secondaire à côté du n° du lot

2°) Le contrat

Il doit préciser clairement les responsabilités respectives dans les opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle (depuis la matière première jusqu'à la mise sur le marché du produit) et notamment la procédure de libération de chaque lot de produit destiné à la vente.

Il doit préciser la durée de la production en sous-traitance et la taille de chaque lot.

Il doit être visé par les pharmaciens responsables des deux établissements concernés.

3°) Obligations du donneur d'ordre (titulaire de l'A.M.M):

Il doit évaluer les capacités du sous-traitant et s'assurer de l'application des Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication.

Il doit procurer au sous-traitant tout le dossier pharmaceutique et les informations nécessaires à la réalisation correcte du produit en conformité avec l'Autorisation de Mise sur le Marché.

- Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (responsable de la libération des lots) est soumis à l'obligation de contrôler les produits qu'il fait fabriquer en sous-traitance avant leur mise sur le marché.

4°) Obligations du sous-traitant

- Il doit être titulaire d'une licence d'exploitation de fabrication de médicaments.

- Il doit être agréé à fabriquer la forme à sous traiter et posséder des connaissances et une expérience suffisantes dans la fabrication de cette forme

- Il doit disposer effectivement des moyens nécessaires à la réalisation de la totalité des opérations prévues

- Il doit s'engager à respecter scrupuleusement le dossier pharmaceutique déposé à l'appui de la demande de l'Autorisation de Mise sur le Marché.
- Il ne peut passer lui même un contrat de sous-traitance pour les opérations qui lui ont été confiées.
- Il doit agréer les procédés de fabrication de conditionnement et de contrôle qui lui ont été transmis.

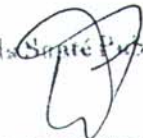
5°) Limites de la sous-traitance

En vue de poursuivre les orientations arrêtées en matière de développement industriel et à l'exception des accords antérieurs à la présente circulaire et agréés par l'administration de tutelle le chiffre d'affaire sous traité par une société ne peut dépasser 20% de son chiffre d'affaires annuel. Dans le cas d'une nouvelle société et pour sa première année de fonctionnement il sera tenu compte lors de cette approche du chiffre d'affaires prévisionnel.

Sont exclus de cette limitation et peuvent donc être sous traités en plus des 20% préalablement définis:

- Les médicaments destinés à l'export
- Les médicaments dont la fabrication est temporairement suspendue suite à la survenue d'un incident technique (ex: panne de la chaîne de production).

Le Ministre de la Santé Publique



Signé: Dr Hédi MHENNI

Destinataires :

- Direction de l'Inspection Pharmaceutique
- Laboratoire National de Contrôle des Médicaments
- Chambre Nationale de l'Inspection Pharmaceutique
- Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

27 FEV 2003

528

AVIS DE LA D.P.M. N°01/2003


-:=&:=-

O B J E T / : Sous-traitance entre fabricants nationaux dans le domaine de l'Industrie Pharmaceutique.

REFERENCE / : Circulaire N°15/99 du 13 Février 1999.

Suite à certaines remarques relatives à l'interprétation du paragraphe N°3 de la circulaire ci-dessus référencée, concernant **les obligations du donneur d'ordre** (titulaire de l'A.M.M.), la D.P.M. précise ce qui suit :

- La libération du lot se fait sous la responsabilité du donneur d'ordre (titulaire de l'A.M.M.)
- Cette libération est effectuée sur la base du dossier de fabrication et du bulletin de contrôle du lot concerné.
- Le bulletin de contrôle peut émaner soit du pharmacien chargé du contrôle de la qualité du laboratoire titulaire de l'A.M.M., soit de celui du laboratoire sous-traitant.


Le Directeur Général
de la Pharmacie et du Médicament

Signé: Amor TOUMI

CIRCULAIRE N°13

OBJET/ Corrélation entre les activités de production locale et d'importation des médicaments.

REF/ Circulaires CAB n° 36 du 22.04.1991, n° 67 du 29.06.1991 et 261 du 22.04.1996 du Ministère de la Santé Publique.

La présente circulaire annule et remplace les trois circulaires citées en référence. Elle établit le système de corrélation entre la fabrication locale et l'activité d'importation des médicaments et spécifie les tâches assignées aux différents organismes intervenant dans l'application de cette procédure.

Elle traite successivement des étapes aboutissant à la mise en place de la corrélation.

1°/ **DEFINITION ET CHAMP D'APPLICATION :**

Le Ministère de la Santé Publique, dans le souci de soutenir et d'encourager la production locale des médicaments d'une part, et d'assurer un approvisionnement régulier du pays en produits pharmaceutiques d'autre part, a mis en place un système de corrélation entre les importations effectuées par la P.C.T. et la commercialisation des produits fabriqués localement.

Dans le cadre de l'encouragement du partenariat et du développement de l'industrie pharmaceutique tunisienne, le bénéfice de la mesure de corrélation est accordé à tous les médicaments fabriqués localement.

L'approvisionnement régulier du marché suppose l'existence en permanence d'un stock de sécurité de produits pharmaceutiques équivalent à trois mois de consommation et de commandes de réapprovisionnement de même ordre.

A cette fin la P.C.T. est tenue d'assurer une gestion de ses stocks qui tient compte de ces deux contraintes. Elle doit, par ailleurs, respecter ses engagements vis à vis de ses fournisseurs notamment en ce qui concerne l'exécution des marchés conclus selon la procédure du gré à gré ou celle de l'appel d'offres.

En ce qui concerne les médicaments fabriqués localement, leur commercialisation est subordonnée à l'obtention préalable d'une autorisation de mise sur le marché tel que prévu par la législation en vigueur. L'industrie locale doit également obéir aux mêmes critères de disponibilité des médicaments que ceux appliqués à l'activité d'importation.

2°/ MISE EN PLACE DU SYSTEME DE CORRELATION :

a) Constitution du dossier

Pour bénéficier du système de corrélation objet de la présente circulaire, le fabricant local doit présenter une demande à la Direction de la Pharmacie et du Médicament appuyée par les pièces suivantes :

- Une copie de l'AMM du produit ;
- Une copie de la circulaire P.C.T. attestant la disponibilité du produit sur le marché ;
- Un engagement précisant la mise en place du stock de sécurité
- Un engagement d'assurer un approvisionnement régulier et suffisant du marché en ce produit et de disposer en permanence d'un stock de sécurité. Cet engagement doit être signé par le directeur général de l'entreprise et par le pharmacien responsable.

b) Instruction du dossier :

Le Direction de la Pharmacie et du Médicament est chargée de l'instruction des dossiers de demande de mise en place du système de corrélation.

Des inspections peuvent être effectuées en vue de vérifier la capacité d'une entreprise à se conformer aux engagements formulés.

c) Décision de mise en place de la corrélation :

Cette décision est prise par le Ministère de la Santé Publique et communiquée à la P.C.T., à la Direction de l'Inspection Pharmaceutique et aux industriels demandeurs dans les 15 jours.

La Pharmacie Centrale de Tunisie communiquera à la Direction de la Pharmacie et du Médicament son état de stock en produits similaires ainsi que les commandes en cours dans les 15 jours qui suivent cette information.

Ces informations pourront être consultées par l'industriel bénéficiaire de cette corrélation, en vue de l'aider à définir le stock de sécurité à détenir.

3/ SUIVI :

- a) Tout fabricant local bénéficiant d'un système de corrélation pour un produit donné, doit fournir à la D.P.M. un relevé trimestriel de ses ventes et de ses stocks signé par le directeur de l'entreprise et par son pharmacien responsable.

Au cas où il s'avère d'après les données communiquées dans ledit relevé que l'industriel est dans l'impossibilité de respecter ses engagements, la procédure de corrélation est suspendue pour une période minimale d'une année. Au delà de cette période de suspension, l'administration peut prononcer l'annulation de la corrélation si le fabricant n'est pas en mesure de respecter ses engagements.

Par ailleurs, tout défaut de communication du relevé trimestriel ci-dessus cité, est considéré par l'administration comme une défaillance du fabricant et pourra entraîner l'annulation de la procédure de corrélation ci-dessus énoncée.

En cas d'annulation ou de suspension du bénéfice du système de corrélation, la Pharmacie Centrale de Tunisie en est informée aux fins d'approvisionner le marché dans les meilleurs délais en produits équivalents.

Dans cette situation, le surcoût éventuel entre le prix grossiste d'approvisionnement de la P.C.T. et le prix de cession par le fabricant local sera supporté par ce dernier pour l'équivalent d'au moins un trimestre de consommation.

- b) Si un produit équivalent strict du médicament objet de la corrélation est commercialisé par un 2^{ème} fabricant local, le stock de sécurité est ramené à 45 jours pour le bénéficiaire de la corrélation. Le second fabricant pourra demander le bénéfice de la corrélation. Dans ce cas il lui sera également demandé de détenir 45 jours de stock.
- c) Si un même médicament est mis sur le marché par plus de deux fabricants locaux, la procédure de corrélation et l'importation sont suspendues.

DESTINATAIRES :

- La Direction de l'Inspection Pharmaceutique ;
- La Pharmacie Centrale de Tunisie ;
- La Chambre Nationale de l'Industrie Pharmaceutique ;
- Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

Le Ministre de la Santé
Publique

Habib M'BAREK

AVIS DPM N° 01 / 2004

Précisant les modalités de transfert d'une Autorisation de Mise sur le Marché tunisien

Dans le cadre de la gestion des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché générés par les rachats et les fusions de laboratoires pharmaceutiques, il est précisé qu'un transfert d'AMM se définit comme la cession d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un laboratoire pharmaceutique à un autre laboratoire pharmaceutique distinct, les deux entités étant toujours existantes après cette cession.

Après étude de la réglementation tunisienne en vigueur, la procédure suivante est adoptée:

1/ Est considérée comme cession tout transfert d'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament lorsque l'identité des deux partenaires pharmaceutiques est conservée. Ce transfert donne lieu au dépôt d'un dossier de transfert d'AMM conformément aux dispositions de l'Arrêté du Ministre de la Santé Publique du 10 septembre 1996 relatif à l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine;

2/ N'est pas considérée comme cession d'AMM la situation résultant d'une fusion ou d'une absorption des activités d'un laboratoire par un autre. Dans ce cas, l'entité pharmaceutique qui a cédé cette AMM n'existe plus après cette opération. Cette situation ne donne lieu qu'à la fourniture des éléments juridiques concernant la nouvelle entité pharmaceutique tel que les modificatifs des licences d'exploitation des établissements pharmaceutiques et les modificatifs d'AMM .

Le présent avis est destiné aux laboratoires pharmaceutiques demandeurs d'autorisation de mise sur le marché en vue de préciser les dispositions de la réglementation pharmaceutique en matière d'enregistrement des médicaments.

Le Directeur Général
de la Pharmacie et du Médicament

Signé: Pr Amor TOUMI

09 OCT. 2004

78

CIRCULAIRE

Article 1 : La présente circulaire institue le cadre nécessaire à la protection des données non divulguées pour les nouveaux médicaments et ce, conformément à l'engagement de la Tunisie au sein de l'OMC (accords TRIP'S, article 39)

Article 2 : La durée de protection des données est assurée à partir de la date de dépôt du dossier de demande d'AMM auprès de la DPM, et pour une durée de cinq années à compter de la date d'obtention ou de refus de l'AMM.

Article 3 : Nonobstant les dispositions de l'article précédent, la protection des données prend automatiquement fin en Tunisie à son échéance dans le pays d'origine.

Article 4 : Ces mesures seront suspendues partiellement ou totalement en cas d'intérêt majeur d'ordre sanitaire et notamment de pharmacovigilance.

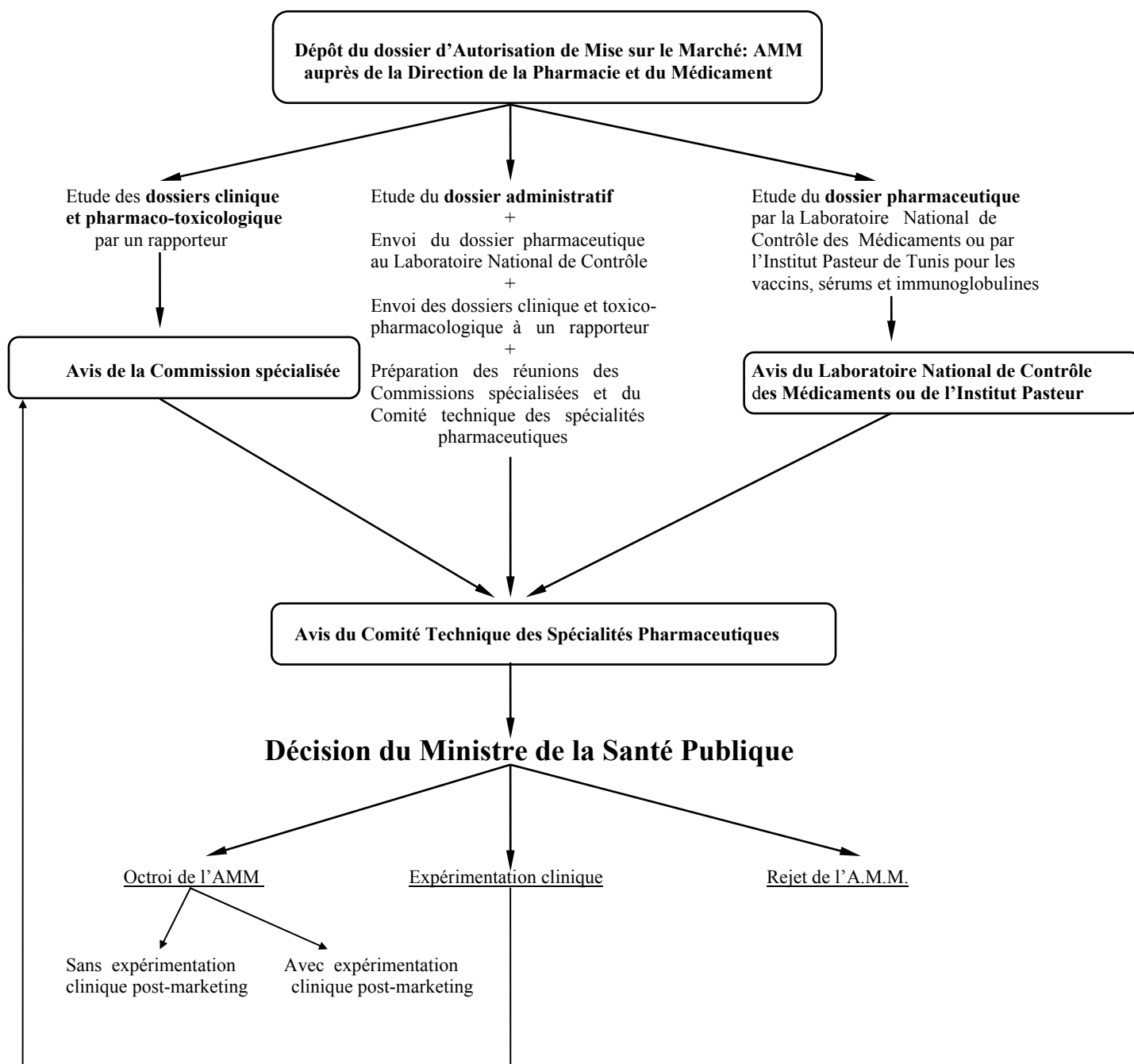
Article 5 : La présente décision s'applique aux cadres et personnel de la Direction de la Pharmacie et du Médicament, du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, du Centre National de Pharmacovigilance, de l'Institut Pasteur de Tunis ainsi qu'à toute structure relevant du Ministère de la Santé Publique chargée de l'instruction de ces dossiers. Elle s'applique également aux membres des Commissions et du Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques ainsi qu'à tout expert à qui les dossiers peuvent être soumis pour étude.

Pr Le Ministre de la Santé Publique
Le Directeur Général de la Direction de la Pharmacie et du Médicament

Signé: Amor TOUMI

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 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 métabolisme
- Commission spécialisée de neurologie et de psychiatrie
- Commission spécialisée de radiologie
- Commission spécialisée des vaccins, sérums et immunoglobulines
- Commission spécialisée de gynécologie

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.



DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Formulaire de demande

Laboratoire demandeur :

Raison sociale

Adresse

Représentant en Tunisie

Adresse du siège social:

Adresse postale:

Désignation du produit :

Nom commercial/Dosage/Forme/Présentation

Dénomination Commune Internationale

Nature de la demande :

- Demande d'AMM d'un nouveau médicament
- Demande d'AMM d'un médicament générique
- Réintroduction
- Renouvellement d'AMM
- Modification d'AMM
- Recours

En cas de modification d'AMM :

Indication de la (des) rubrique(s) modifiée(s) :

- Dénomination du produit
- Composition en principe(s) actif(s) ou en excipients*
- Conditionnement primaire*
- Durée de validité
- Conditions de conservation

- Indications thérapeutiques
- Posologie et mode d'administration
- Contre-indications
- Mises en garde et précautions d'emploi
- Interactions médicamenteuses
- Grossesse et allaitement
- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- Effets indésirables
- Tableau de substance vénéneuse
- Titulaire d'A.M.M. :
 - Changement de raison sociale
 - Transfert d'AMM*
- Prix public dans le pays d'origine
- Prix grossiste hors taxe dans le pays d'origine
- Prix C & F
- Site de provenance*
- Site(s) de fabrication*
- Site(s) de conditionnement *
- Site(s) de contrôle
- Site(s) de libération des lots
- Actualisation du dossier pharmaceutique
- Conditions de prescription

* Les modifications marquées d'une étoile donnent lieu au paiement des droits d'enregistrement à savoir 800 dinars tunisiens pour les médicaments fabriqués en Tunisie et l'équivalent de 1500 dinars tunisiens payables en devises pour les médicaments génériques importés et 2500 dinars pour les autres médicaments importés, à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

Pour toute modification d'AMM , le demandeur doit remplir le tableau annexé

Date et signature

DESCRIPTIF DES MODIFICATIONS

Rubrique(s) actuelle(s)	Rubrique(s) proposée(s)
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----
-----	-----

Date et signature

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

A – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

Désignation de la spécialité pharmaceutique (nom commercial/ dosage/ forme/ présentation) ----- -----
Dénomination(s) Commune(s) Internationale(s) du(des) principe(s) actif(s) ----- -----
Voie d'administration -----
Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----
Nature du conditionnement primaire -----
Durée de validité, le cas échéant avant et après reconstitution du

produit ou après première ouverture du flacon

Conditions de conservation

Classe pharmacologique

Indications thérapeutiques

Posologie et mode d'administration

Contre-indications

Mises en garde et précautions d'emploi

Interactions médicamenteuses

Grossesse et d'allaitement

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Effets indésirables

Surdosage

Pharmacodynamie ----- ----- ----- -----
Pharmacocinétique ----- ----- ----- -----
Tableau des substances vénéneuses -----
Conditions de prescription -----

B – INFORMATIONS SUR LA FABRICATION

Nom, raison sociale et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays de provenance -----
Nom(s) et adresse(s) du(des) fabricant(s) intervenant dans le processus de fabrication du(des) principe(s) actif(s); -----
Nom(s) et adresse(s) du(des) site(s) de fabrication de la spécialité -----
Nom(s) et adresse(s) du(des) site(s) de conditionnement primaire -----
Nom(s) et adresse(s) du(des) site(s) de conditionnement secondaire -----
Nom(s) et adresse(s) du(des) site(s) de contrôle -----
Nom(s) et adresse(s) du(des) site(s) de libération des lots -----
Nom et adresse du site de stockage du produit fini -----
Nom et adresse du site de provenance de la spécialité -----
Nom et adresse du site responsable de la pharmacovigilance -----
Nom et adresse du site responsable du retrait de lots -----
Nom et adresse du site responsable de la publicité -----

Nom, prénom, signature et cachet du pharmacien responsable du laboratoire titulaire d'AMM ou toute personne habilitée par celui-ci pour engager sa responsabilité

COMPOSITION DU DOSSIER ADMINISTRATIF

1 - Une demande libellée à l'attention de Monsieur le Ministre de la Santé Publique accompagnée du formulaire de demande** dûment rempli et signé par le laboratoire demandeur ;

2 - Une fiche de renseignement** dûment remplie et signée par le pharmacien responsable du détenteur de l'AMM ;

3 - Une copie de la licence d'exploitation du laboratoire titulaire de l'AMM délivrée par les autorités compétentes du pays de provenance ainsi que son certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication en accord avec les recommandations de l'OMS;

Si le titulaire de l'AMM n'est pas une entité pharmaceutique, fournir l'autorisation d'ouverture de cette société ainsi que l'engagement solidaire entre le fabricant et le titulaire de l'AMM définissant les différentes responsabilités de chaque entité notamment pharmaceutique, de pharmacovigilance et de retraits des lots;

4 - Une copie de la(des) licence(s) d'exploitation du(des) établissement(s) participant à la fabrication, au conditionnement, au contrôle et à la libération des lots de la spécialité, délivrée(s) par les autorités compétentes du pays d'origine ainsi que son(leurs) certificat(s) de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication en accord avec les recommandations de l'OMS;

5 - Une copie de l'autorisation de mise sur le marché (en validité) de la spécialité délivrée par les autorités du pays de provenance, ainsi que sa traduction en langue française;

6 - Une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant que le médicament est commercialisé dans le pays de provenance sous la même présentation; ce document peut être remplacé par un *certificat de produits pharmaceutiques* suivant le modèle préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé accompagné du *Résumé des Caractéristiques du Produit* agréé;

7 - La liste des pays où le médicament a été autorisé et commercialisé;

8 - Une attestation de prix public notifié par les autorités compétentes du pays de provenance ainsi qu'une attestation de prix grossiste hors taxe dans le pays de provenance;

9 - Une proposition du prix coût et fret;

10 - La quittance de paiement des droits fixes d'enregistrement à savoir l'équivalent de 1500 dinars tunisiens pour les médicaments génériques importés et 2500 dinars pour les autres médicaments importés, payables en devises à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments;

11 - Une copie ou un projet d'étiquetage (arabe/français);

12 - Une copie ou un projet de notice (arabe/français);

* * *Le formulaire de demande et la fiche de renseignement peuvent être retirés auprès de la Direction de la Pharmacie et du Médicament ou bien à partir du site web de celle-ci dont l'adresse est : www.dpm.tn*

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

N.B : Ce dossier peut être déposé sur support électronique :CD-ROM

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.

N.B : Ce dossier peut être déposé en trois exemplaires sur supports électroniques :CD-ROM .

RECOMMANDATIONS GENERALES RELATIVES AU FORMAT DES DOSSIERS DEPOSES

Pour des raisons d'organisation et d'optimisation de l'exploitation des données des dossiers d'enregistrement, il est souhaitable de suivre les recommandations suivantes en matière de format des dossiers d'AMM :

- 1- Séparation des parties administratives, chimiques et pharmaceutiques et pharmacotoxicologiques et cliniques ;
- 2- Les bulletins d'analyses doivent accompagner les échantillons de matières premières actives et les produits finis ;
- 3- La justification de versement des droits d'enregistrement ne doit comporter que les droits relatifs au dossier déposé uniquement ;
- 4- En cas de dépôt de dossier sur CD-ROM , la partie chimique et pharmaceutique doit être présentée sur un CD-ROM séparé ;
- 5- Les justifications de versement des droits d'enregistrement ne doivent pas dater de plus d'une année à partir de leur date d'émission ;
- 6- Les certificats de produits pharmaceutiques modèle OMS ne doivent pas dater de plus de un an à partir de leur date d'émission ;
- 7- Les propositions de prix de cession doivent tenir compte des prix des spécialités à même visée thérapeutique. Ces propositions doivent en outre permettre à l'importateur de dégager sa marge en maintenant constant le prix grossiste hors taxe du produit ;
- 8- La fiche de renseignement doit être obligatoirement rédigée en français;
- 9- L'AMM doit être fournie dans la langue d'origine accompagnée d'une traduction en langue française.

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

1. Un dossier administratif.
2. Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique.
3. Un dossier pharmacologique, toxicologique et 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 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 et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
3. Une copie du modificatif de l'AMM du pays de provenance portant sur la formule
4. Un Certificat de produit pharmaceutique modèle OMS.
5. Une copie ou un projet d'étiquetage (arabe/français);
6. Une copie ou un projet de notice (arabe/français);
7. Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique relatif à cette modification.
8. Un dossier pharmacologique, toxicologique et clinique relatif à cette modification..
9. La quittance de paiement des droits fixes d'enregistrement à savoir l'équivalent de 1500 DT pour les médicaments génériques importés et 2500 DT pour les autres médicaments importés payés en devises pour les médicaments étrangers et 800 DT pour les médicaments tunisiens, à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

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 et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
3. Une copie du modificatif de l'AMM du pays de provenance portant sur la formule

4. Un Certificat de produit pharmaceutique modèle OMS.
5. Une copie ou un projet d'étiquetage (arabe/français);
6. Une copie ou un projet de notice (arabe/français);
7. Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique relatif à cette modification.
8. La quittance de paiement des droits fixes d'enregistrement à savoir l'équivalent de 1500 DT pour les médicaments génériques importés et 2500 DT pour les autres médicaments importés payés en devises pour les médicaments étrangers et 800 DT pour les médicaments tunisiens, à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

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

1. Demande de modification de formule au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique et formulaire de demande
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
3. Une copie du modificatif de l'AMM du pays de provenance portant sur le conditionnement primaire
4. Un Certificat de produit pharmaceutique modèle OMS.
5. La partie du dossier pharmaceutique, chimique et biologique relative au conditionnement primaire.
6. La quittance de paiement des droits fixes d'enregistrement à savoir l'équivalent de 1500 DT pour les médicaments génériques importés et 2500 DT pour les autres médicaments importés payés en devises pour les médicaments étrangers et 800 DT pour les médicaments tunisiens, à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

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 et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
3. Un dossier administratif;
4. Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique relatif au nouveau site de production.

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 et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
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 de modification de raison sociale d'un laboratoire titulaire d'AMM.

- 1- Une demande libellée à l'attention de Monsieur le Ministre de la Santé Publique accompagnée du formulaire de demande dûment rempli et signé par le laboratoire demandeur ;
- 2 - Une copie de la licence d'exploitation du laboratoire titulaire de l'AMM délivrée par les autorités compétentes du pays de provenance ainsi que son certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication en accord avec les recommandations de l'OMS;
Si le titulaire de l'AMM n'est pas une entité pharmaceutique, fournir l'autorisation d'ouverture de cette société ainsi que l'engagement solidaire entre le fabricant et le titulaire de l'AMM définissant les différentes responsabilités de chaque entité notamment pharmaceutique, de pharmacovigilance et de retraits des lots;
- 3 - Une copie du modificatif de l'autorisation de mise sur le marché (en validité) de la spécialité délivrée par les autorités du pays de provenance, ainsi que sa traduction en langue française portant sur le changement de raison sociale;
- 4 - Une copie ou un projet d'étiquetage (arabe/français);
- 5 - Une copie ou un projet de notice (arabe/français);

H - 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 et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
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.

I - 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 et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
3. Un dossier administratif.
4. Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique relatif à cette modification.

J - 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 et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
3. Une copie du modificatif de l'AMM du pays de provenance portant sur les indications.
4. Les études cliniques complémentaires relatives aux nouvelles indications thérapeutiques.
5. Le compte-rendu de l'étude et de l'expertise clinique.

K - 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 et formulaire de demande.
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.

L - 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 et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
3. Une copie de l'autorisation de mise sur la marché de la spécialité délivrée par les autorités du pays de provenance.
4. Une attestation selon le modèle du guide, précisant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande initiale en dehors des modifications autorisées en Tunisie.
5. Une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant que le médicament est commercialisé dans le pays de provenance sous la même présentation; ce document peut être remplacé par un *certificat de produits pharmaceutiques* suivant le modèle préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé accompagné du *Résumé des Caractéristiques du Produit* agréé;
6. Une attestation de prix public notifié par les autorités compétentes du pays de provenance ainsi qu'une attestation de prix grossiste hors taxe dans le pays de provenance;
7. 5 échantillons du modèle vente (pays de provenance) et un échantillon modèle vente (Tunisie) de la spécialité accompagnés de leurs bulletins d'analyse.
8. La quittance de paiement des droits fixes de renouvellement à savoir l'équivalent de
 - 2500 DT pour les médicaments princeps importés à échéance des cinq ans et 1500 DT si le dossier est déposé avant l'échéance des cinq ans;
 - 1500 DT pour les médicaments génériques importés à échéance des cinq ans et 1000 DT si le dossier est déposé avant l'échéance des cinq ans;

payés en devises pour les médicaments étrangers et 400 DT pour les médicaments tunisiens, à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

M - Documents à fournir dans le cadre d'une demande d'extension ou de modification du (des) site(s) de fabrication.

1. Demande de modification ou d'extension au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique et formulaire de demande.
2. Une fiche de renseignement selon le modèle du guide de l'enregistrement.
3. Une copie de l'autorisation de mise sur la marché mentionnant le ou les nouveaux sites de fabrication.
4. Une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant que le médicament est commercialisé dans le pays de provenance sous la même présentation; ce document peut être remplacé par un *certificat de produits pharmaceutiques* suivant le modèle préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé accompagné du *Résumé des Caractéristiques du Produit* agréé;
5. Une copie ou un projet d'étiquetage (arabe/français);
6. Une copie ou un projet de notice (arabe/français);
7. Un dossier pharmaceutique, chimique et biologique relatif à cette modification.
8. La quittance de paiement des droits fixes d'enregistrement à savoir l'équivalent de 1500 DT pour les médicaments génériques importés et 2500 DT pour les autres médicaments importés payés en devises pour les médicaments étrangers et 800 DT pour les médicaments tunisiens, à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

N - Documents à fournir dans le cadre d'une demande d'actualisation d'un dossier chimique et pharmaceutique.

1. Demande d'actualisation du dossier chimique et pharmaceutique au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique et formulaire de demande.
2. Une copie de l'autorisation de mise sur le marché notifiant cette actualisation.
3. Dossier chimique et pharmaceutique relatif à cette actualisation