

منشور عدد 2001/11

الموضوع: حول التذكير ببعض الأحكام المتعلقة بتسجيل الأدوية وإتمامها.

المراجع: - قانون عدد 23 لسنة 1978 مؤرخ في 8 مارس 1978 المتعلق بتنظيم الصيدلية البيطرية.

- قانون عدد 91 لسنة 1985 مؤرخ في 22 نوفمبر 1985 يتعلق بتنظيم صناعة وتسجيل الأدوية المعدة للطب البشري.

- أمر عدد 831 لسنة 1979 مؤرخ في 28 سبتمبر 1979 يضبط قواعد التطبيق المحكم لصنع الأدوية البيطرية ومراقبة جودتها وتكييفها وعنونتها وتسميتها وكذلك شروط طلب التأشير.

- قرار من وزير الصحة العمومية مؤرخ في 10 سبتمبر 1996 يتعلق بضبط طرق منح رخصة الترويج بالسوق للأدوية ذات الاستعمال البشري وتجديدها وإحالتها.

يذكر هذا المنشور ببعض الأحكام التشريعية والتنظيمية المتعلقة بتسجيل الأدوية وخاصة تلك التي تتعلق بالعناصر التي تشكل تغييرا أو معلومات إضافية بالنسبة لعناصر ملف رخصة الترويج بالسوق للأدوية، المنصوص عليها بالنصوص القانونية المذكورة أعلاه، ويتممها. ويتطرق بالتتابع للتغييرات المتعلقة بالمواد الصيدلانية موضوع عقد استثمار رخصة بين مصنع محلي للأدوية ومخبر صيدلي أجنبي، وتغيير أو توسيع موقع إنتاج مواد صيدلانية مستوردة، وأجال الإجابة النهائية عن مطالب رخصة الترويج بالسوق للأدوية.

1- التغييرات المتعلقة بالمواد الصيدلانية موضوع عقد استثمار رخصة بين مصنع محلي للأدوية ومخبر صيدلي أجنبي:

بهدف تحقيق مطابقة تامة بين المواد الصيدلانية المصنعة محليا في إطار عقد استثمار رخصة والمواد الأصل، يجب أن يقع احترام الأحكام التالية:

- يجب أن يتم بصفة منتظمة وعن طريق المخبر الصيدلي الأجنبي إبلاغ المصنع المحلي للأدوية بكل تغيير يتعلق بتركيبية أو طريقة صنع مادة صيدلانية مصنعة بالخارج وموضوع عقد استثمار رخصة بين مصنع محلي للأدوية ومخبر صيدلي أجنبي وبكل تغيير له علاقة بتصنيع أو مراقبة هذه المادة؛

- يجب أن يتم إعلام وحدة الصيدلة والدواء بوزارة الصحة العمومية من قبل المخبر الأجنبي والمصنع المحلي بالتغييرات المذكورة بدون تأجيل؛

- يجب أن يقوم الممضون على عقد استثمار الرخصة بالإجراءات القانونية اللازمة لتحيين الملفات المتعلقة برخصة الترويج بالسوق للمادة الصيدلانية المعنية؛

- يجب أن يقوم المصنع المحلي للأدوية بعد ذلك بنفس التغييرات كالتي تتعلق بالمادة الأصل.

2 - تغيير أو توسيع موقع إنتاج مواد صيدلانية مستوردة:

يجب أن يتقدم المتحصل على رخصة الترويج بالسوق للمادة الصيدلانية المعنية بطلب في الغرض لدى وحدة الصيدلة والدواء بوزارة الصحة العمومية لكل تغيير أو توسيع لموقع إنتاج مادة صيدلانية مستوردة. ويجب أن يكون هذا الطلب مرفوقا بملف يحتوي على جميع الأوراق اللازمة.

الوثائق التي يجب أن تقدم في إطار هذا الطلب هي الآتية:

- طلب لتغيير أو توسيع موقع إنتاج باسم السيد وزير الصحة العمومية؛

- بطاقة إرشادات؛

- ملف إداري؛

- ملف صيدلي وكيميائي وبيولوجي.

وتضبط البيانات التي يجب أن تتضمنها بطاقة الإرشادات وكذلك محتويات الملفات المذكورة أعلاه وفق الملحق المرفق بهذا القرار.

3 - آجال الإجابة النهائية عن مطالب رخصة الترويج بالسوق للأدوية:

يجب على المصالح المختصة بوزارة الصحة العمومية وتلك التي تعمل تحت إشراف هذه الأخيرة، والمتدخلة في دراسة أو تقييم ملفات رخصة الترويج بالسوق للأدوية، أن تتسق وتنظم تدخلاتها المتتالية بصفة تؤمن الاحترام الكامل لأجال الإجابة النهائية عن مطالب رخص الترويج بالسوق للأدوية، الآتي ذكرها:

- سنة بالنسبة للمواد الصيدلانية الجديدة (مادة فعالة جديدة أو معيار جديد أو شكل صيدلاني جديد)؛

- سنة أشهر بالنسبة للأدوية الجنيسة (مادة فعالة ذات معيار وشكل صيدلاني مسجلين بالبلاد التونسية)؛

- ثلاثة أشهر بالنسبة للملفات الخاصة بإدخال تغييرات على رخصة الترويج بالسوق.

إلا أنه، في حالة الاحتياج إلى مستندات إضافية أو أي تعديل في ملف رخصة الترويج بالسوق المتقدم به وكذلك عند ضرورة معاينة ظروف التصنيع، يمكن تمديد هذه الأجال بإيقاف احتسابها بعد مراسلة المعنى بالأمر كتابيا.

كاتبة الدولة
لدى وزير الصحة العمومية
الإمضاء: بريهة الشيخ

المرسل إليهم:

- أعضاء الديوان
- مدير الإدارة المركزية
- المديرين الجهويين للصحة العمومية
- المجلس الوطني لهيئة الصيدلة
- المجلس الوطني لهيئة الأطباء
- المجلس الوطني لهيئة أطباء الأسنان
- المجلس الوطني لهيئة الأطباء البياطرة
- الجمعية المهنية للمندوبين الطبيين
- المركز القومي للحذر من استعمال الأدوية
- الصيدلية المركزية للبلاد التونسية
- الوكالة الوطنية للرقابة البيئية والصحية للمنتجات

للإعلام ولما يرى صالحاً

للتطبيق والمتابعة

للتوزيع

- المخبر الوطني لمراقبة الأدوية
- معهد باسثور بتونس

- الغرفة الوطنية للصناعة الصيدلانية

(البيانات التي يجب أن تتضمنها بطاقة الإرشادات
وكذلك محتويات الملف الإداري والملف
الصيدلي والكيميائي والبيولوجي)

1 - بطاقة الإرشادات:

(أ) خاصيات المادة:

- تسمية الاختصاص الصيدلي؛
- التسمية المشتركة العالمية للجوهر الفعال؛
- الشكل الصيدلي والمعايرة وكيفية العرض ومسك التداول؛
- التركيبة النوعية والكمية من الجواهر الفعالة ومن السواغ؛
- الصنف الصيدلي؛
- البيانات العلاجية؛
- البيانات المضادة؛
- الآثار غير المرغوب فيها؛
- الاحتياطات عند الاستعمال والتحذيرات؛
- الاستعمال في حالة الحمل والإرضاع؛
- التفاعلات مع أدوية أخرى؛
- المقدار وطريقة التداول؛
- كيفية التصرف في صورة تجاوز الجرعة الموصوفة؛
- حالات عدم التوافق؛
- مدة الاستقرار، قبل وبعد تركيب المادة عند الاقترضاء؛
- شروط الحفظ؛
- طبيعة التكييف الأولي؛
- احتمال التسجيل بجنول المواد السمية.

(ب) تعريف المخبر طائب الرخصة:

- اسم صاحب رخصة الترويج بالسوق أو غرضه الاجتماعي وعنوانه؛
- اسم الطائب إذا كان مختلفا عن صاحب رخصة الترويج بالسوق؛
- اسم المسؤول عن ترويج الاختصاص بالسوق في البلد الأصل؛
- اسم المنتج أو المنتجين المنتخلين في مسار صنع الجوهر الفعال؛
- اسم المنتج أو المنتجين المنتخلين في مسار صنع الاختصاص الصيدلي مع ذكر مراحل التدخل؛
- مكان التكييف؛
- مكان تحرير الدفعة؛
- مكان خزن المواد التامة الصنع؛
- اسم وعنوان المصنر من البلد الأصل إلى البلاد التونسية؛

2 - تكوين الملف الإداري:

- 1- نسخة من رخصة استثمار مؤسسة الصنع مسلمة من قبل السلط المختصة بالبلد الأصل؛
- 2- نسخة من رخصة الترويج بالسوق المسلمة من قبل السلط المختصة بالبلد الأصل أو عند الاقتضاء بالبلد الذي ورد منه الدواء، تعتمد الموقع الجديد للإنتاج؛
- 3- شهادة مسلمة من قبل السلط المختصة تشهد بأن الدواء مروج بالسوق في البلد الأصل أو عند الاقتضاء في البلد الوارد منه هذا الدواء؛
- 4- شهادة مسلمة من قبل السلط المختصة تشهد بمطابقة الدواء لنظام التصديق على جودة المواد الصيدلانية المتداولة في التجارة الدولية، كما أوصت به المنظمة العالمية للصحة؛
- 5- وصل دفع المعاليم القارة للتسجيل أي ما يعادل 1200 (د.ت.) تم تسديدها بالعملة الأجنبية القابلة للتحويل لقائدة المخبر الوطني لمراقبة الأدوية؛
- 6- نسخة من اللصيقة أو مشروعها؛
- 7- نسخة من دليل الاستعمال أو مشروعه.

3 - تكوين الملف الصيدلي والكيميائي والبيولوجي:

أ) التركيبة:

- التركيبة الكاملة للاختصاص الصيدلي من الجواهر الفعالة ومن المركبات الأخرى بالنسبة للصيغة الواحدة؛
- طبيعة التكيف الأولي وتركيبته النوعية.

ب) الملف القاليني:

- دراسة النمو القاليني مع تحديد التجارب التي تم إجراؤها عند المادة والتي تتضمن عناصر اختيار التصنيع والمراقبات المرتبطة بطريقة الصنع؛
- الصيغة وطرق صنع المادة ومراقبة مطابقتها التي تضمن جودتها المستقرة خلال مختلف مراحل الصنع بالتسلسل.

ت) الملف التحليلي:

- مراقبة المواد الأولية؛
 - المراقبة خلال الصنع؛
 - مراقبة المادة التامة الصنع.
- يجب أن تكون الاجراءات التحليلية الموصوفة مفصلة بما فيه الكفاية ليتمكن مراقبتها. كما يجب أن تكون كل الاجراءات مصانقا عليها.

ث) الدراسات المتعلقة بالاستقرار المجرات على المادة التامة الصنع.

ج) العينات:

- عينات نموذج للمادة المزمع بيعها حسب العدد المبين أسفله:
- 60 وحدة بالنسبة للأشكال المعقمة؛
- 25 علية بالنسبة للأشكال الأخرى؛
- مصحوبة بالبطاقة التحليلية للدفعة المعنية؛
- عينات من المواد الأولية الفعالة مصحوبة بالبطاقات التحليلية للدفعات المعنية.

ح) تقرير تحليلي لخبير.

CIRCULAIRE n° 11 / 2001

Objet : Rappel et complément de certaines dispositions relatives à l'enregistrement des médicaments.

Références :

- Loi n° 78-23 du 8 mars 1978, organisant la pharmacie vétérinaire.
- Loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine.
- Décret n° 79-831 du 28 septembre 1979, déterminant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments vétérinaires et du contrôle de leur qualité, de leur conditionnement, étiquetage, dénomination ainsi que des modalités de demande de visa.
- 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 rappelle et complète certaines dispositions législatives et réglementaires relatives à l'enregistrement des médicaments, et notamment celles qui concernent les éléments constituant une modification ou un complément d'information aux éléments du dossier d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, prévues par les textes juridiques cités en référence. Elle traite successivement des modifications relatives aux produits pharmaceutiques faisant l'objet de contrat d'exploitation de licence entre un fabricant local de médicaments et un laboratoire pharmaceutique étranger, du changement ou de l'extension du site de production de produits pharmaceutiques importés, ainsi que des délais de réponse définitive aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments.

1 – Les modifications relatives aux produits pharmaceutiques faisant l'objet de contrat d'exploitation de licence entre un fabricant local de médicaments et un laboratoire pharmaceutique étranger :

Dans le but d'assurer une intégrale conformité entre les produits pharmaceutiques fabriqués localement dans le cadre d'un contrat d'exploitation de licence et les produits d'origine, les dispositions mentionnées ci-après doivent être respectées :

- Toute modification relative à la composition ou au procédé de fabrication d'un produit pharmaceutique fabriqué à l'étranger et faisant l'objet d'un contrat d'exploitation de licence entre un fabricant local de médicaments et un laboratoire pharmaceutique étranger ainsi que toute autre modification en rapport avec la fabrication ou le contrôle d'un tel produit, doit être systématiquement signalée au fabricant local de médicaments par le laboratoire pharmaceutique étranger ;
- L'unité de la pharmacie et du médicament du ministère de la santé publique doit être informée par le laboratoire étranger et le fabricant local des dites modifications sans délai ;
- Les signataires du contrat d'exploitation de licence doivent procéder aux démarches réglementaires nécessaires à la mise à jour des dossiers relatifs à l'autorisation de mise sur le marché du produit pharmaceutique concerné ;
- Le fabricant local de médicaments devra par la suite procéder aux mêmes modifications que celles qui concernent le produit d'origine.

2 - Le changement ou l'extension du site de production de produits pharmaceutiques importés :

Tout changement ou extension du site de production d'un produit pharmaceutique importé doit faire l'objet d'une demande en la matière déposée par le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné auprès de l'unité de la pharmacie et du médicament du ministère de la santé publique. Cette demande doit être accompagnée d'un dossier comprenant toutes les pièces nécessaires.

Les documents à fournir dans le cadre de cette demande sont les suivants :

- demande de changement ou d'extension de site de production au nom de Monsieur le Ministre de la Santé Publique ;
- une fiche de renseignements ;
- un dossier administratif ;
- un dossier pharmaceutique, chimique et biologique.

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

3 - Les délais de réponse définitive aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments :

Les structures spécialisées du ministère de la santé publique ou celles exerçant sous sa tutelle, qui interviennent dans l'étude ou l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, sont tenues de coordonner et d'organiser leurs interventions respectives de manière à assurer le respect total des délais de réponse définitive aux demandes d'autorisation de mise sur le marché, mentionnés ci-après :

- une année concernant les nouveaux produits pharmaceutiques (nouvelle molécule, nouveau dosage ou nouvelle forme pharmaceutique) ;
- six mois concernant les médicaments génériques (molécule dont le dosage et la forme pharmaceutique sont déjà enregistrés en Tunisie) ;
- trois mois concernant les dossiers relatifs à une modification d'autorisation de mise sur le marché.

Toutefois, dans le cas où des compléments ou toute autre mise au point au dossier d'autorisation de mise sur le marché présenté s'avèreraient nécessaires ainsi que lorsque les conditions de fabrication doivent être vérifiées, les délais précités pourraient être prolongés par arrêt momentané de leur décompte après notification écrite à l'intéressé.

La Secrétaire d'Etat
Auprès du Ministre de la Santé
Publique
Signé: Néziha CHEIKH

Destinataires :

- Les Membres du Cabinet
- Les Directeurs d'Administration Centrale
- Les Directeurs Régionaux de la Santé Publique
- Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
- Le Conseil National de l'Ordre des Médecins
- Le Conseil National de l'Ordre des Médecins Dentistes
- Le Conseil National de l'Ordre des Médecins Vétérinaires
- L'Association Professionnelle des Délégués Médicaux
- Le Centre National de Pharmacovigilance
- La Pharmacie Centrale de Tunisie
- L'Agence Nationale de Contrôle Sanitaire et Environnemental des Produits

pour Information
et aux Fins Utiles

- Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments
- L'Institut Pasteur de Tunis

pour Suivi
et Application

- La Chambre Nationale de l'Industrie Pharmaceutique

pour Diffusion

ANNEXE

(des indications que doit comporter la fiche de renseignements ainsi que la composition des dossiers administratifs, pharmaceutique, chimique et biologique)

1 – Fiche de renseignements :

a) Caractéristiques du médicament :

- 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 de la voie d'administration ;
- la composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients ;
- la classe pharmacologique ;
- les indications thérapeutiques ;
- les contres-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.

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 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.

2 – 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 le marché de la spécialité délivrée par les autorités du pays d'origine ou le cas échéant du pays de provenance, faisant état du nouveau site de production ;
- 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 ;
- 4- 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 du Commerce ;
- 5- La quittance de paiement des droits fixes d'enregistrement à savoir l'équivalent de 1200 DT payés en devise étrangère convertible au profit du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments ;
- 6- Une copie ou un projet de l'étiquette ;
- 7- Une copie ou un projet de la notice.

3 – 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.