

REPUBLIQUE TUNISIENNE

MINISTERE DE LA SANTE

DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DU MEDICAMENT

**GUIDE DE L'ENREGISTREMENT DES
MEDICAMENTS
EN TUNISIE**

Publié le 17 Février 2016

Date d'entrée en vigueur : 01 Mai 2016

Avant-propos

La première édition du 'Guide de l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine' publié en 2004 a été revue de manière à répondre à l'évolution de cette activité sur le plan national et international.

Cette deuxième édition décrit dans sa première partie la procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain ainsi que la composition des dossiers de demandes d'Autorisation des Mise sur le Marché (AMM) et des demandes post-AMM (de renouvellement, transfert...). Le dossier regroupe l'ensemble des modules déposés à l'appui de la demande conformément aux recommandations du CTD (Common Technical Document ou Document Technique Commun). Les références aux différentes guidelines sont citées dans ce document afin d'aider le demandeur à constituer les différentes parties de son dossier. Elle décrira dans sa deuxième partie les exigences relatives aux médicaments à usage vétérinaire.

Le présent document a été élaboré par Mariem Ben Ghorbal avec la participation de Mohamed Haltiti, Samiha Toumi, Jihene Khlif, Fatma Ghalla, Ismahane Soulaïmi, Imène Zemni, Soumaya Miled, Yasmina Ben Hammouda, Sameh Bent Khayat, Olfa Ben Smida, Zeineb Ben Othman, Mohamed Imed Lassoued, Dalel Kamoun, Mustapha Harsi, Narjess Harzallah, Ahlem Ben Mohamed, et Ines Fradi.

La partie relative au Module 3 a été rédigée par Rim Kesraoui, Hanène Oueslati et Kais Nassrallah. Ce document a été vérifié par Kais Nassrallah, Chiheb Ben Rayana, Samira Zghal et Amor Toumi.

Les auteurs souhaitent remercier Riadh Daghfous, Mohamed Lakhal, et Radhouen Ouhichi pour leur collaboration.

Les auteurs tiennent à remercier également les auteurs de la première édition Amor Toumi, Kamel Iddir, Amel Guizani Ben Rachid, Myriam Najjar, Mohamed Imed Lassoued, Dalila Ghila, et Youssef Kheder.

Le présent document entre en vigueur le 1 Mai 2016.

TABLE DES MATIERES

Glossaire

1. CHAMP D'APPLICATION

2. ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

2.1. PROCEDURE D'ENREGISTREMENT

2.1.1. Prise de RDV

2.1.2. Dépôt du dossier

2.1.3. Evaluation des données cliniques et pré-cliniques

2.1.4. Evaluation des données relatives à la qualité du médicament

2.1.5. Etude de la demande d'AMM

2.1.6. Octroi d'AMM

2.1.7. Demande de priorisation

2.2. COMPOSITION DU DOSSIER D'ENREGISTREMENT

2.2.1. Nouvelle demande d'AMM

2.2.1.1. Module 1

2.2.1.2. Module 2

2.2.1.3. Module 3

2.2.1.4. Module 4

2.2.1.5. Module 5

2.2.2. Modification d'AMM

2.2.3. Transfert d'AMM

2.2.4. Renouvellement d'AMM

2.3. DELAIS DE TRAITEMENT DES REPONSES

2.4. DEMANDE DE RECOURS

2.5. RETRAIT D'AMM

2.6. RECOMMANDATIONS GENERALES

2.6.1. Langue

2.6.2. Organisation

2.6.3. Document original

2.6.4. Police

2.6.5. Nom de spécialité

3. ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS VETERINAIRES *(en cours d'élaboration)*

ANNEXES

GLOSSAIRE :

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE : Les fabricants de médicaments sont des établissements pharmaceutiques autorisés et contrôlés par une autorité compétente. Ils exercent leur activité conformément aux dispositions du décret 90-1400 relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

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. (*Référence Loi n°85-91 du 22 Novembre 1985*).

PAYS DE PROVENANCE : Le pays de provenance est le pays à partir duquel le produit fini est exporté vers la Tunisie (*Référence circulaire N°80 relative à l'origine des médicaments*).

PAYS D'ORIGINE : Le pays d'origine d'un médicament est 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 (*Référence circulaire N°80 relative à l'origine des médicaments*).

SPECIALITE DE REFERENCE: Toute spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché au vu d'un dossier comportant l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation (*Référence Loi N°2008-32 du 13 Mai 2008 modifiant et complétant la loi N°73-55 du 03/08/1973*).

SPECIALITE GENERIQUE : Toute spécialité pharmaceutique ayant la même forme pharmaceutique et la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Les critères scientifiques justifiant la dispense des études de biodisponibilité sont fixés par arrêté du Ministre de la santé publique.

(*Référence Loi N°2008-32 du 13 Mai 2008 modifiant et complétant la loi N°73-55 du 03/08/1973*).

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché (*Référence Code de la Santé Publique français*)

1. CHAMP D'APPLICATION:

Le présent document s'applique aux médicaments destinés à l'usage humain et vétérinaire. Les dispositions relatives à l'enregistrement des médicaments spécifiques tels que les biosimilaires, les médicaments homéopathiques, les médicaments radiopharmaceutiques et les médicaments à base de plantes sont prévues dans des documents spécifiques.

2. ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN:

Aucun médicament ne peut être débité à titre gratuit ou onéreux sans qu'une AMM n'ait été préalablement délivrée par le Ministre de la Santé après avis du comité technique. Cette AMM est délivrée pour une période de 5 ans et renouvelable par périodes quinquennales. Cette exigence résulte de la Loi n°85-91 du 22 Novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine en Tunisie.

Les différents intervenants dans la procédure d'enregistrementsont :

1. La Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) chargée de l'évaluation de la conformité du dossier à la réglementation en vigueur en matière d'enregistrement des médicaments à usage humain, de la gestion et du suivi du dossier tout au long de la procédure d'enregistrement et de l'organisation des commissions spécialisées et du comité technique des spécialités pharmaceutiques.
2. Les Commissions Spécialisées (CS) constituées par des experts nommés par le Ministre de la Santé, qui évaluent les données pré-cliniques et cliniques du dossier (l'efficacité et la sécurité des médicaments).
3. Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) chargé de l'évaluation du dossier chimique et pharmaceutique (la qualité) et du contrôle du médicament.
4. Le Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques (CTSP), dont les membres sont nommés par décision ministérielle, qui transmet au Ministre de la Santé l'avis final sur la demande d'AMM.
5. Le Ministre de la Santé décide de l'octroi ou non de l'AMM.

Les différentes étapes de la procédure d'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine peuvent être résumées dans le schéma suivant :

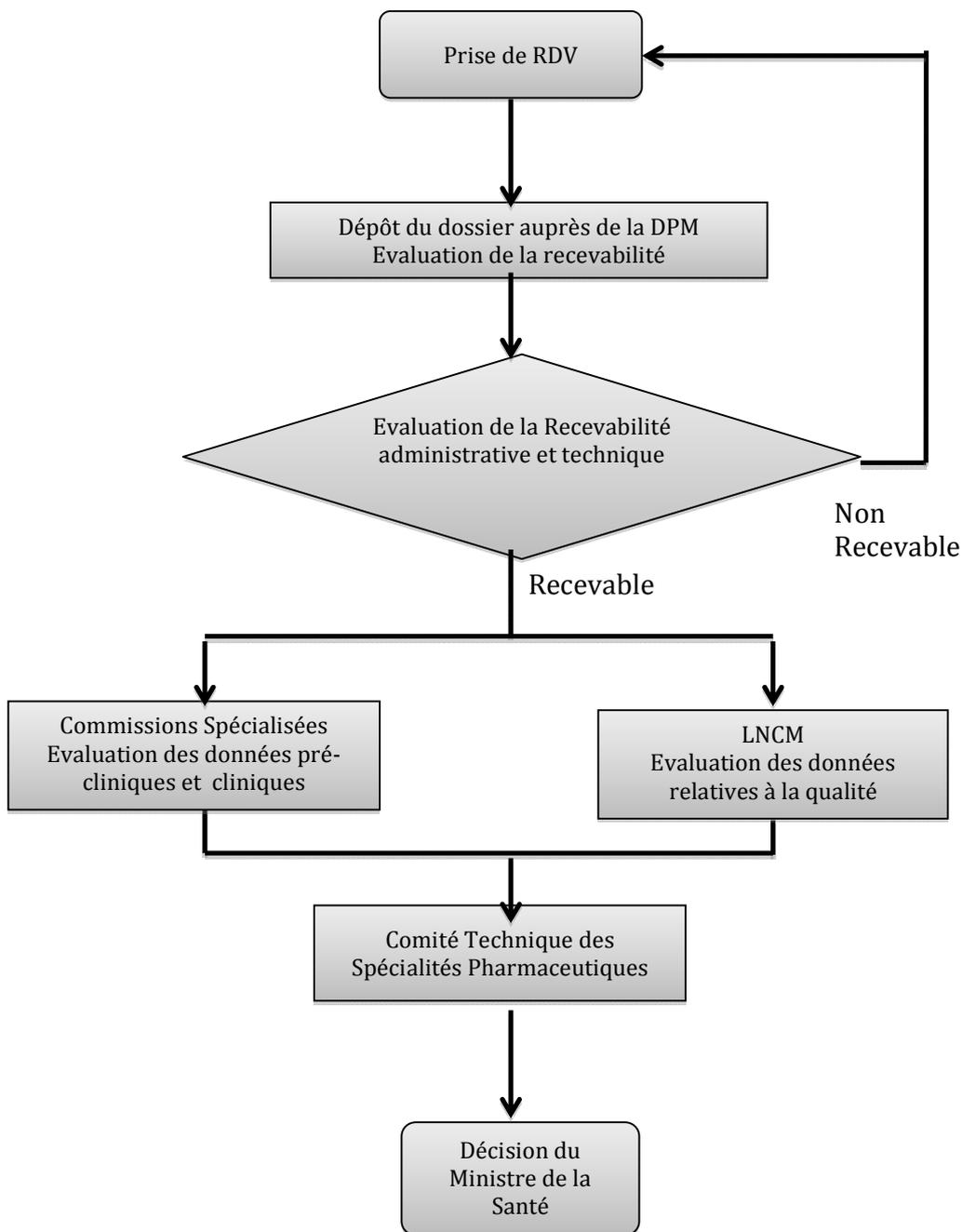


Figure 1: Procédure d'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine en Tunisie

2.1. PROCEDURE D'ENREGISTREMENT:

2.1.1. Prise de RDV:

Pour toute demande d'enregistrement (nouvelle demande, renouvellement, modification, transfert..), le demandeur doit prendre un rendez vous (RDV) au niveau de la DPM via le site internet.

La prise de RDV nécessite :

- L'inscription préalable dans la liste des établissements pharmaceutiques ayant une activité en Tunisie
- L'envoi à l'adresse suivante: courriel.dpm@rns.tn d'un formulaire dûment rempli et téléchargeable sur le site de la DPM (www.dpm.tn).

Une fois inscrit, un mot de passe sera communiqué via mail permettant d'accéder au portail 'RDV en ligne',

Remarque : En cas de retard le jour du RDV, de documents manquants ou de formulaire non rempli, une nouvelle prise de rendez-vous sera nécessaire.

Plus de détails sur les modalités et les horaires de dépôt sont disponibles sur le portail.

2.1.2. Dépôt du dossier :

Le dossier de demande doit être déposé auprès du Ministère de la Santé à la DPM.

L'évaluation de la recevabilité administrative et technique du dossier se fait à la DPM lors du dépôt. Une décharge est remise au demandeur, uniquement pour les dossiers jugés recevables, pour permettre l'enregistrement officiel de la demande au niveau du bureau d'ordre central du Ministère de la Santé.

Pour les dossiers jugés non recevables, la liste des éléments à compléter sera remise au demandeur à la fin de la séance d'évaluation et sera envoyée par courrier au titulaire demandeur d'AMM.

2.1.3. Evaluation des données cliniques et pré-cliniques:

Les dossiers de demande d'enregistrement doivent être déposés au plus tard trois mois avant la date de la réunion de la commission spécialisée concernée.

Un calendrier prévisionnel des réunions des commissions spécialisées est publié sur le site web de la DPM, chaque année afin de permettre aux laboratoires demandeurs de déposer leurs dossiers dans les délais.

Le dossier est envoyé pour étude à un ou plusieurs experts membres de la CS concernée qui se chargent d'envoyer un rapport à la DPM par courrier.

Conformément à l'article 4 de l'arrêté du Ministre de la Santé du 15 octobre 2002, des commissions spécialisées sont constituées pour les différentes classes thérapeutiques. Les membres de ces commissions spécialisées sont nommés par le Ministre de la Santé 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 des spécialités pharmaceutiques les conclusions de sa commission.

* Liste des commissions :

COMMISSION	Nombre de réunions/an
1- Commission spécialisée des médicaments correcteurs des troubles cardio-vasculaires et du rein	2
2-Commission spécialisée d'anesthésie, réanimation et nutrition	1
3-Commission spécialisée des antibiotiques, des antifongiques et des antiparasitaires	1
4- Commission spécialisée de phytothérapie et des techniques thérapeutiques alternatives	1
5- Commission spécialisée de gastro-entérologie	1
6- Commission spécialisée d'ORL et de stomatologie	1
7- Commission spécialisée de carcinologie	2
8- Commission spécialisée d'hématologie	2
9- Commission spécialisée de rhumatologie et des médicaments de la douleur	1
10- Commission spécialisée de dermatologie	1
11- Commission spécialisée de pneumologie et d'immuno-allergologie	1
12- Commission spécialisée d'ophtalmologie	1
13- Commission spécialisée d'endocrinologie et de métabolisme	1
14- Commission spécialisée de neurologie et de psychiatrie	1
15- Commission spécialisée de radiologie	1
16- Commission spécialisée des vaccins, des sérums et des immunoglobulines	1
17- Commission spécialisée de gynécologie	1

Les dossiers des médicaments génériques sont dispensés de cette étape à l'exception des situations où le produit de référence n'est pas enregistré en Tunisie.

2.1.4. Evaluation des données relatives à la qualité du médicament:

L'évaluation du dossier pharmaceutique et chimique, ainsi que le contrôle analytique et microbiologique sont réalisés au niveau du LNCM. L'avis de ce dernier est transmis à la DPM qui se charge de l'adresser au demandeur d'AMM.

2.1.5. Evaluation de la demande d'AMM par le CTSP:

Le CTSP étudie les conclusions des CS ainsi que celles du LNCM et le prix proposé des spécialités faisant l'objet d'une nouvelle demande d'AMM et propose au Ministre de la Santé, 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.

La composition et le fonctionnement du comité technique sont fixés par les dispositions de l'arrêté du Ministre de la Santé du 7 Mars 2005 modifiant l'arrêté du 15 octobre 2002.

Le comité technique est composé de 21 membres qui sont désignés nominativement par décision du Ministre de la Santé. 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.

Le comité technique se réunit une fois par mois et chaque fois qu'il est jugé nécessaire. Le règlement intérieur du comité technique est consultable sur le site internet de la DPM (www.dpm.tn).

2.1.6. Octroi d'AMM:

L'AMM est délivrée par le Ministre de la Santé après avis du CTSP pour une période de 5 ans. Le demandeur d'AMM doit informer le Ministère de la Santé de la date effective de la commercialisation (date de première livraison client) du médicament en adressant un courrier d'information à la DPM et en fournissant un échantillon modèle vente.

2.1.7. Demande de priorisation:

Une priorisation du traitement des dossiers d'AMM par le LNCM peut être accordée dans les cas suivants :

- Produits d'appel d'offres
- Nouveau produit présentant un intérêt de santé publique majeur / médicaments orphelins
- Premier générique d'un princeps
- Transfert en fabrication locale
- Lancement d'un nouveau fabricant local (durant sa première année)
- Variations majeures justifiées (Adresser la demande directement au LNCM)

Le nombre de dossiers priorités ne peut pas dépasser les 4 molécules (4 DCI) par laboratoire et par an et ceci quel que soit le motif de priorisation en dehors du cas du lancement d'un nouveau fabricant local ou extension d'une nouvelle unité d'un fabricant déjà installé où les demandes de priorisation peuvent concerner au maximum 8 molécules. Ces 8 molécules doivent être déposées au cours de la première année et ceci à compter de la date du premier dépôt.

Les demandes écrites de priorisation de dossier d'AMM doivent être déposées au niveau de la DPM. Elles seront étudiées de manière conjointe avec le LNCM et le cas échéant la Pharmacie Centrale de Tunisie.

Une réponse est adressée par courrier au demandeur.

Les demandes de priorisation ne peuvent concerner que les dossiers recevables.

Toute question réglementaire et juridique d'ordre général doit être envoyée à l'adresse suivante: courriel.dpm@rns.tn

Toute question réglementaire et juridique relative à l'enregistrement des médicaments à usage humain doit être transmise à l'adresse suivante : enregistrement.humain.dpm@rns.tn

2.2. COMPOSITION DU DOSSIER D'AMM:

2.2.1. Nouvelle demande d'AMM:

Pour toute nouvelle demande d'AMM, un dossier complet doit être soumis selon le format CTD (Common Technical Dossier) tel que décrit dans la la ligne directrice ICH M4 intitulée '*Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use*'.

Les modules cités dans le tableau ci-dessous sont à déposer au niveau de la DPM.

Tableau 1: Composition d'un dossier d'AMM

Module	Princeps	Générique	Évalué par
M1	Données administratives	Données administratives	DPM
M2	Résumé du dossier (M3, M4, M5)	Résumé du dossier (M3, M5)	DPM LNCM Experts
M3	Données chimiques et pharmaceutiques	Données chimiques et pharmaceutiques	LNCM
M4	Données précliniques	Exonération	Experts
M5	Données cliniques complètes	Etude de Bioéquivalence/ Dispense (<i>Biowaiver</i>) +Etude bibliographique obligatoire en l'absence de produit de référence commercialisé en Tunisie	Experts LNCM

Pour les nouvelles demandes qui concernent une extension de gamme (Nouvelle forme pharmaceutique, dosage ou présentation), les modules à déposer sont précisés dans le tableau 2. Il est à noter que ces demandes peuvent faire l'objet d'une demande de priorisation à déposer auprès de la DPM.

Losqu'un arrêt de commercialisation de la présentation initiale est prévu, le changement de présentation est considéré comme une modification d'AMM (voir annexe X, B.II.e.5.).

Tableau 2: Modules à déposer dans le cas d'extension de gamme

		Module à déposer
Nouvelle forme pharmaceutique		M1 - M2 - M3 - M5
Nouveau dosage		M1 - M2 - M3 - M5
Nouvelle présentation (Nouveau volume, Nouveau nombre d'unités)	Avec changement du conditionnement primaire (Type/ Matériau/ Fournisseur)	M1 - M2 - M3
	Sans changement du conditionnement primaire (Type/ Matériau/ Fournisseur)	M1

Le tableau 3 précise le nombre d'exemplaires et le type de support à déposer pour chaque module.

Tableau 3: Nombre d'exemplaires et type de support exigé pour chaque partie

Nombre d'exemplaire	Papier	CD-ROM (PDF)
M1	2	-
M2*	Qualité (QOS)	2 CD distinct
	Non Clinique	3 CD distinct
	Clinique	3 CD distinct
M3	1	2 CD distincts
M4	-	2 CD distincts
M5	-	3 CD distincts
RCP Tunisie / Maquette notice et étiquetage	Compris dans le M1	1 CD distinct
Informations sur la Pharmacovigilance	A séparer du M1	-

Les documents soumis doivent être séparés par module. Les différentes parties du module 2 doivent être séparées comme précisé au niveau du tableau 3.

Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande.

Tous les documents sont à déposer simultanément et de manière indissociable.

2.2.1.1. MODULE 1:

Le Module 1 concerne les informations administratives et celles relatives à la prescription. Dans cette partie du dossier on retrouve les sections suivantes :

- 1.0. LETTRE DE DEMANDE**
- 1.1. TABLE DES MATIERES**
- 1.2. FORMULAIRE DE DEMANDE**
- 1.3. INFORMATIONS SUR LA FABRICATION**
 - 1.3.1. Licences d'exploitation
 - 1.3.2. Certificats de bonnes pratiques de fabrication
 - 1.3.3. Cas de la sous traitance
- 1.4. INFORMATIONS SUR LE PRODUIT**
 - 1.4.1. RCP, Etiquetage, Notice
 - 1.4.2. Maquette : Notice et Etiquetage
 - 1.4.3. Echantillons
 - 1.4.4. Médicament importé
 - 1.4.4.1. *AMM du pays de provenance*
 - 1.4.4.2. *Certificat de Produits Pharmaceutiques*
 - 1.4.4.3. *Statut des demandes d'autorisation déposées dans le monde*
 - 1.4.5. Médicament fabriqué sous licence
 - 1.4.5.1. *Contrat de fabrication sous licence :*
 - 1.4.5.2. *AMM du bailleur de licence*
 - 1.4.5.3. *Certificat de Produits Pharmaceutiques*
 - 1.4.5.4. *Statut des demandes d'autorisation déposées dans le monde*
- 1.5. INFORMATIONS SUR LE PRIX**
 - 1.5.1. Proposition de prix

- 1.5.2. Coût du traitement journalier et/ou coût par cure
- 1.5.3. Attestation de prix
- 1.5.4. Liste des prix dans d'autres pays
- 1.5.5. Statut du remboursement et taux correspondant
- 1.6. INFORMATIONS RELATIVES A LA PHARMACOVIGILANCE**
- 1.7. QUITTANCE DE PAIEMENT DES DROITS DE L'ENREGISTREMENT**

1.0. LETTRE DE DEMANDE:

Le laboratoire demandeur est tenu de déposer en triple exemplaires une demande écrite (voir annexe I) au nom du Ministre de la Santé, signée et datée par :

- le pharmacien responsable technique ou le cas échéant par le pharmacien responsable des affaires réglementaires après accord préalable du premier pour les médicaments fabriqués localement,
- le pharmacien responsable des affaires réglementaires dans le pays d'origine ou le cas échéant, après accord préalable de ce dernier, par le représentant local (disposant d'un cahier de charge signé par le Ministère de la Santé) pour les produits importés.

1.1. TABLE DES MATIERES:

Une table des matières détaillée doit être fournie pour chaque type de demande, comportant toutes les sections des modules présentés dans le cadre de la demande concernée. Chaque module dispose de sa propre table des matières. La table des matières est détaillée dans le «*Granularity Document*» (annexe du document de l'ICH «*Organisation of The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4* »).

Pour le Module 1: cf paragraphe a) Module1.

N.B : Si aucune information n'est disponible ou nécessaire sous une rubrique spécifique, mettre «sans objet» ou «non applicable» tout en conservant le titre de la section et la numérotation. Le cas échéant, une justification de l'absence d'une étude doit figurer dans le Résumé global de la qualité (QOS), Résumé non clinique, et le Résumé clinique.

1.2. FORMULAIRE DE DEMANDE:

Le formulaire de demande (voir annexe II) doit être dûment rempli, signé et daté par les mêmes signataires que pour la lettre de demande.

1.3. INFORMATIONS SUR LA FABRICATION:

1.3.1. Licences d'exploitation (Titulaire et Fabricants):

Le dossier de demande doit être accompagné des copies des licences d'exploitation du/des:

- laboratoire titulaire de l'AMM
- établissement(s) participant à la fabrication du produit fini
- établissement(s) participant au conditionnement primaire et secondaire,
- établissement(s) participant au contrôle
- établissement(s) participant à la libération des lots de la spécialité

Les licences d'exploitation doivent être délivrées par les autorités locales compétentes.

Remarque: Pour les médicaments importés, si le titulaire de l'AMM n'est pas un établissement de fabrication des médicaments, les documents suivants sont à fournir:

- l'extrait du registre du commerce de cette société ou l'autorisation d'ouverture de cette société.
- l'engagement solidaire entre le titulaire de l'AMM, et le(s) fabricant(s) définissant les différentes responsabilités pharmaceutiques de chaque entité (production, conditionnement primaire, conditionnement secondaire, contrôle, libération des lots).

N.B : La licence d'exploitation doit être valide.

1.3.2. Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication:

Le dossier de demande doit être accompagné des copies du Certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en vigueur du/des :

- laboratoire titulaire de l'AMM
- établissement(s) assurant la dernière étape de fabrication de la substance active (SA)
- établissement(s) participant à la fabrication du produit fini
- établissement(s) participant au conditionnement primaire et secondaire,
- établissement(s) participant au contrôle
- établissement(s) participant à la libération des lots de la spécialité

Ces certificats de conformité sont délivrés par les autorités locales compétentes.

N.B : La validité des BPF est de 3 ans à partir de la dernière date d'inspection du site, sauf indication contraire.

1.3.3. Cas de la sous-traitance d'une ou de plusieurs étapes de fabrication:

Pour les produits fabriqués en Tunisie, les opérations faisant l'objet d'une sous-traitance doivent être, au préalable, autorisées par les services compétents du Ministère de la Santé. Dans ce cas, chacune des deux parties (le détenteur de l'AMM et le sous-traitant) doit être titulaire d'une licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de produits pharmaceutiques en Tunisie.

Le demandeur est tenu de fournir une copie de l'autorisation de sous-traitance.

Référence : Circulaire N 15/99 et l'avis de la DPM N01/2003 et ses mises à jour.

1.4. INFORMATION SUR LE PRODUIT:

1.4.1. RCP, Etiquetage, et Notice:

Pour toute nouvelle demande, un Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP), une notice et un étiquetage doivent être déposés.

Les annexes III, IV, V et VI peuvent servir de modèle dans l'élaboration du RCP et de l'étiquetage (Les recommandations à suivre pour ces modèles sont disponibles dans l'annexe VII).

Une version Word du RCP et PDF tel que proposé pour la Tunisie est à joindre sur un CD distinct en vue de sa publication sur le site de la DPM.

Ces documents doivent être déposés en arabe et/ou français.

Les excipients à effet notoire sont à mentionner tel que indiqué dans l'annexe '*Liste des Excipients à Effet Notoire, Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen*'.

N.B. : Pour les produits importés, il est impératif de joindre également le RCP du pays de provenance.

1.4.2. Maquette:

Le demandeur doit fournir une copie en arabe et/ou français du:

- Projet de la notice Tunisie
- Projet d'étiquetage du conditionnement primaire en couleur
- Projet d'étiquetage secondaire en couleur

Une version PDF du projet de la notice et de l'étiquetage est à déposer sur un CD distinct.

1.4.3. Echantillons:

Une liste détaillant les échantillons soumis doit être jointe.

Les échantillons de la matière première (substance(s) active(s)) et en cas de besoin (conservateurs antimicrobiens et antioxydants) et les échantillons modèles vente du produit fini (conditionnement primaire, secondaire et notice) accompagnés de leur bulletins d'analyse doivent être déposés conformément au tableau 4 sauf dérogation accordée par la DPM. Pour les médicaments importés, le modèle vente du pays de provenance est exigé.

Tableau 4 : Quantité minimale d'échantillons à déposer

Forme pharmaceutique	Quantité d'échantillons nécessaires pour le contrôle analytique (unité) Les quantités doivent être fournies en quantités suffisantes dans des packs entiers	Nombre d'échantillons destinés à l'évaluation administrative/archivage
Comprimés	210 Comprimés	3 boites
Gélules/capsules	150 Gélules/capsules	3 boites
Sachets	150 Sachets	3 boites
Suppositoires/Ovules	150 Suppositoires/Ovules	3 boites
Préparations semi-solides pour application cutanée (Pommades dermiques, crèmes et gels)	20 tubes	3 boites
Pommades ophtalmiques	50 tubes	3 boites
Sirops ou suspensions orales	20 flacons	3 boites
Solutions pour préparations injectables	50 flacons, ampoules ou poches	3 boites
Poudre pour préparations injectables	50 flacons	3 boites
Collyres	50 flacons	3 boites
Ampoules buvables	100 ampoules	3 boites
Préparation pour inhalation	60 unités	3 boites
Autres formes	20 unités	3 boites

Cas de l'extension de gamme : Nouvelle présentation (même dosage et même forme) sans changement du conditionnement primaire (Type/ Matériau/ Fournisseur)	-	3 boites
Substances de référence (en cas de besoin)	Substance de référence(s) de la substance(s) active(s) et des impuretés spécifiées dans la monographie de contrôle du produit fini (quantité suffisante pour une analyse complète)	

La date de péremption des échantillons doit être supérieure à 1 an au moment du dépôt du dossier.

Le laboratoire demandeur doit être en mesure de fournir des échantillons supplémentaires en cas de besoin, ainsi que l'ensemble des réactifs et moyens nécessaires au contrôle analytique dudit médicament (les substances de référence de la substance active ainsi que celles des impuretés spécifiées dans la monographie de contrôle du produit fini).

Les colonnes de chromatographie nécessaires au contrôle du produit fini peuvent également être demandées. Elles seront rendues au laboratoire demandeur à la fin de l'analyse.

1.4.4. Médicament importé:

Pour les médicaments importés, le laboratoire demandeur est tenu de joindre les documents suivants :

1.4.4.1. AMM du pays de provenance:

Le demandeur doit fournir une copie en vigueur de l'AMM de la spécialité, délivrée par les autorités compétentes du pays de provenance, accompagnée des notifications des variations.

L'AMM doit être fournie dans la langue d'origine accompagnée d'une traduction en langue arabe, française ou anglaise effectuée par un traducteur assermenté.

1.4.4.2. Certificat de Produits Pharmaceutiques (CPP):

Le demandeur est tenu de déposer le CPP en vigueur suivant le modèle préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé délivré par les autorités compétentes du pays de provenance.

N.B : Les CPPs ne doivent pas dater de plus de un an à partir de leur date d'émission (sauf mention contraire au niveau du CPP).

1.4.4.3. Statut des demandes d'autorisation déposées dans le monde:

Le demandeur est tenu de soumettre une liste de tous les pays où le produit est soumis, enregistré et commercialisé.

1.4.5. Médicament fabriqué sous licence:

Pour les médicaments princeps ou générique fabriqués sous licence, il faut joindre les documents suivants :

1.4.5.1. Contrat de fabrication sous licence:

Le demandeur doit fournir le contrat de fabrication sous-licence entre le bailleur de licence et le fabricant, à défaut l'attestation du bailleur de licence autorisant le laboratoire à fabriquer.

1.4.5.2. AMM du bailleur de licence:

Il est impératif de joindre une copie de l'AMM initiale de la spécialité.

1.4.5.3. Certificat de Produits Pharmaceutiques:

Le demandeur est tenu de déposer le CPP en vigueur si applicable suivant le modèle préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé délivré par les autorités compétentes du pays de provenance.

N.B : Les CPPs ne doivent pas dater de plus de un an à partir de leur date d'émission (sauf mention contraire au niveau du CPP).

1. 5. INFORMATIONS SUR LE PRIX:

1. 5. 1. Proposition de prix:

Pour les produits fabriqués localement, le demandeur doit fournir une proposition de prix public toutes taxes comprises.

Pour les produits importés, soumettre une proposition de prix coût et fret (CIF).

Les modalités de fixation des prix sont précisées dans le règlement intérieur du CTSP publié sur le site de la DPM (www.dpm.tn).

1. 5. 2. Coût du traitement journalier et par cure:

Le demandeur est tenu d'exposer sous forme de tableau le coût journalier et/ou le coût par cure pour chaque indication demandée.

1.5. 3. Attestation de prix (Médicament importé):

Le demandeur est tenu de soumettre :

- une attestation de prix grossiste hors taxe (PGHT) et une attestation de prix public visée par l'autorité compétente du pays de provenance.

1.5.4. Liste des prix dans d'autres pays où le produit est commercialisé (Médicament importé):

Le demandeur est tenu de déposer le prix (PGHT) du médicament, lorsqu'il est commercialisé, dans les pays suivants : France, Allemagne, Espagne, Italie, Maroc et Algérie.

1.5.5. Statut du remboursement et taux correspondant (Médicament importé):

Le statut du remboursement et le taux correspondant dans le pays de provenance sont à préciser au moment du dépôt.

1.6. INFORMATIONS SUR LA PHARMACOVIGILANCE:

Le demandeur d'AMM doit présenter une description détaillée (ou un résumé) du système de pharmacovigilance qui sera implémenté et, éventuellement, un plan de gestion des risques.

1.6.1. Système de pharmacovigilance:

Un résumé descriptif du dossier permanent du système de pharmacovigilance ou PSMF (*Pharmacovigilance System Master File*) doit être fourni. Si ce dossier a été fourni auparavant, seule une mise à jour du PSMF (contenant les éventuelles modifications de la dernière version) est demandée. Pour plus de détails, se référer au Module II des « *Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) For Arab Countries* » et leurs résumés en langues française et anglaise, disponibles sur le site web du CNPV (www.pharmacovigilance.rns.tn).

1.6.2. Plan de gestion des risques:

Un plan de gestion des risques (PGR), selon le format décrit dans les « *GVP For Arab Countries* », décrivant le système de gestion des risques qui sera mis en place pour le médicament concerné, devra être soumis pour toutes les demandes d'AMM concernant les médicaments bénéficiant d'un PGR en cours dans leur pays ou suite à la demande des autorités. Pour plus de détails, se référer au Module V des « *GVP For Arab Countries* » et leurs résumés en langues française et anglaise, disponibles sur le site web du CNPV (www.pharmacovigilance.rns.tn).

1.7. QUITTANCE DE PAIEMENT DROITS D'ENREGISTREMENT:

Toute demande d'AMM doit être accompagnée de la justification du versement d'un droit fixe dont le taux et les modalités de recouvrement sont déterminés par arrêté conjoint des ministres de Finances et de la Santé, conformément à la réglementation en vigueur (voir l'annexe de l'arrêté du 8 septembre 2011).

Le paiement se fait à l'ordre de l'agent comptable du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

2.2.1.2. Module 2 :

Le Module 2 doit être présenté conformément à la ligne directrice ICH M4 intitulée 'Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use'.

2.2.1.3. Module 3:

Dans le Module 3 on retrouve les sections suivantes:

3.1. TABLE DES MATIERES DU MODULE 3

3.2. CORPS DE DONNEES

3.2.S. SUBSTANCE ACTIVE :

3.2.S.1. Informations générales

3.2.S.1.1. Nomenclature

3.2.S.1.2. Structure

3.2.S.1.3. Propriétés générales

3.2.S.2. Fabrication

3.2.S.2.1. Fabricant(s)

3.2.S.2.2. Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours

3.2.S.2.3. Contrôle des matières premières

3.2.S.2.4. Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires

3.2.S.2.5. Validation du procédé de fabrication et/ou évaluation

3.2.S.2.6. Développement du procédé de fabrication

3.2.S.3. Caractérisation

3.2.S.3.1. Elucidation de la structure et des autres caractéristiques

3.2.S.3.2. Impuretés

3.2.S.4. Contrôle de la substance active

- 3.2.S.4.1. Spécifications
- 3.2.S.4.2. Procédures analytiques
- 3.2.S.4.3. Validation des procédures analytiques
- 3.2.S.4.4. Analyses des lots
- 3.2.S.4.5. Justification des spécifications
- 3.2.S.5. Standards ou matière de référence**
- 3.2.S.6. Conditionnement**
- 3.2.S.7. Stabilité**
 - 3.2.S.7.1. Résumé des études de stabilité et conclusions
 - 3.2.S.7.2. Protocole de stabilité en post-AMM et engagements
 - 3.2.S.7.3. Données de stabilité
- 3.2.P. PRODUIT FINI
 - 3.2.P.1. Description et composition**
 - 3.2.P.2. Développement pharmaceutique**
 - 3.2.P.2.1. Composants du produit fini
 - 3.2.P.2.1.1. Substances actives
 - 3.2.P.2.1.2. Excipients
 - 3.2.P.2.2. Produit fini
 - 3.2.P.2.2.1. Développement de la formulation
 - 3.2.P.2.2.2. Surdosage

- 3.2.P.2.2.3. Propriétés physicochimiques et biologiques
- 3.2.P.2.3. Développement du procédé de fabrication
- 3.2.P.2.4. Conditionnement
- 3.2.P.2.5. Propriétés microbiologiques
- 3.2.P.2.6. Compatibilité
- 3.2.P.3. Fabrication**
- 3.2.P.3.1. Fabricant(s)
- 3.2.P.3.2. Formule de fabrication d'un lot
- 3.2.P.3.3. Description du procédé de fabrication et contrôles en cours de procédé
- 3.2.P.3.4. Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
- 3.2.P.3.5. Validation du procédé et/ou évaluation
- 3.2.P.4. Contrôle des excipients**
- 3.2.P.4.1. Spécifications
- 3.2.P.4.2. Procédures analytiques
- 3.2.P.4.3. Validation des procédures analytiques
- 3.2.P.4.4. Justification des spécifications
- 3.2.P.4.5. Excipients d'origine animale ou humaine
- 3.2.P.4.6. Nouveaux excipients
- 3.2.P.5. Contrôle du produit fini**
- 3.2.P.5.1. Spécification(s)

- 3.2.P.5.2. Procédures analytiques
- 3.2.P.5.3. Validation des procédures analytiques
- 3.2.P.5.4. Analyse des lots
- 3.2.P.5.5. Caractéristiques des impuretés
- 3.2.P.5.6. Justification des spécifications
- 3.2.P.6. Standards ou matières de références**
- 3.2.P.7. Conditionnement**
- 3.2.P.8. Stabilité**
- 3.2.P.8.1. Résumé des études de stabilité et conclusions
- 3.2.P.8.2. Protocole de stabilité en post- AMM et engagements
- 3.2.P.8.3. Données de stabilité

3.1. Table des matieres du module 3:

Le demandeur est tenu de joindre la table des matières pour le module 3 en tenant compte de l'annexe de la directive de l'ICH M4 accompagné de la mention de la pagination adoptée.

3.2. Corps de données:

3.2.S. Substance active:

Les documents à fournir diffèrent selon que la substance active fait l'objet d'un CEP ou d'un DMF

- SA faisant l'objet d'un CEP :

Le demandeur d'AMM doit fournir:

- Une copie du CEP avec toutes ses annexes qui doit être valide, dans lequel la déclaration d'accès doit être dûment remplie et le délai de recontrôle doit être mentionné, le cas échéant une étude de stabilité complète est à joindre.
- Un bulletin d'analyse de la substance active du fabricant de la substance active
- Un bulletin d'analyse de la substance active du fabricant de la spécialité.

L'autorité compétente peut demander toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation de la qualité de la SA.

- SA faisant l'objet d'un DMF :

Une déclaration d'accès doit être fournie (A adresser au nom du LNCM).

La composition du DMF est la suivante :

Les guidelines CPMP "Active Substance Master File procedure"

3.2.S.1. Informations générales

3.2.S.1.1. Nomenclature

Dans ce chapitre, sont détaillés :

- Dénomination Commune Internationale (DCI)
- Nom chimique
- Code du laboratoire
- Autres noms ou codes éventuels
- *Chemical Abstracts Service (CAS)* : numéro d'enregistrement.

Les guidelines CPMP: Chemistry of New Active Substance” et “Chemistry of the Active Substance”

3.2.S.1.2. Structure

La formule structurale incluant la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et masse moléculaire relative doivent être fournies.

Les guidelines CPMP: Chemistry of the New Active Substance” et “Chemistry of the Active Substance”

3.2.S.1.3. Propriétés générales

Les principales caractéristiques physico-chimiques et autres propriétés pertinentes doivent être fournies. Notamment une description physique de la substance active comme l'aspect, la couleur et l'état physique, la solubilité, l'hygroscopie, la forme cristalline, pH / pKa, la chiralité ou toute autre propriété pertinente.

Les guidelines CPMP: Chemistry of the New Active Substance” et “Chemistry of the Active Substance”.

Les Guidelines CPMP-ICH: “Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances”

3.2.S.2. Fabrication

3.2.S.2.1. Fabricant(s)

Le nom et l'adresse du/des fabricant(s) doivent être indiqués en précisant les responsabilités de chaque site (site impliqué dans la production et/ou le contrôle de la substance active ou les sites alternatifs, y compris les sous-traitances).

Les Guidelines CPMP: Chemistry of the New Active Substance” et “Chemistry of the Active Substance”;

3.2.S.2.2. Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours :

Un diagramme du procédé de synthèse doit être fourni avec la formule moléculaire, les poids moléculaires, le rendement de la chaîne, les structures chimiques des matières premières de départ et des produits intermédiaires, ainsi que leur stéréochimie. Les conditions opératoires, les réactifs et solvants utilisés doivent être précisés.

Une description narrative du procédé de fabrication doit par ailleurs être fournie comportant les quantités de matières premières, des solvants, des catalyseurs et réactifs nécessaires pour la synthèse d'un lot industriel.

Il est important d'identifier les étapes critiques du procédé et les contrôles en cours, il faut signaler, le cas échéant, les produits intermédiaires non isolés.

Le demandeur doit préciser et justifier le choix de la substance qu'il considère comme matière(s) de départ (*starting material*), le nom et l'adresse du fournisseur de la (des) matière(s) de départ doivent être fournis, des données sur la synthèse sous forme de schémas peuvent être utiles pour évaluer la pertinence des spécifications de contrôle.

Il peut être nécessaire de discuter le contrôle stéréochimique des matières de départ si des composés chiraux sont impliqués.

Les procédés alternatifs doivent être justifiés et décrits avec les mêmes détails que le procédé principal.

Les Guidelines CPMP: "Chemistry of the New Active Substance" et "Chemistry of the Active Substance"

3.2.S.2.3. Contrôle des matières premières

Il est impératif d'énumérer toutes les matières premières nécessaires à la fabrication de la substance active et/ou elles interviennent dans le procédé de fabrication.

Des renseignements sur la qualité et le contrôle de ces matières sont à fournir.

Les guidelines CPMP: "Chemistry of the New Active Substance" et "Chemistry of the Active Substance"

Les guidelines CPMP-ICH: "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances",

3.2.S.2.3. est une partie fermée qui n'est pas exigée mais qui peut être demandée par le Laboratoire de contrôle.

3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires

Pour les étapes critiques : il faut présenter les essais de contrôle (avec des justificatifs et des données expérimentales) effectués au cours des étapes critiques du procédé, qui ont été identifiées en 3.2.S.2.2 en précisant les critères d'acceptation.

Pour les intermédiaires : il faut fournir des informations concernant le contrôle de la qualité des produits intermédiaires isolés au cours du procédé.

Les guidelines CPMP-ICH: Chemistry of the New Active Substance” et “Chemistry of the Active Substance”

Les guidelines Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances”

3.2.S.2.4. est une partie fermée qui n'est pas exigée mais qui peut être demandée par le Laboratoire de contrôle.

3.2.S.2.5. Validation du procédé de fabrication et/ou évaluation

La validation et/ou les études d'évaluation pour les procédés aseptiques et de stérilisation doivent être fournies.

3.2.S.2.5. est une partie fermée qui n'est pas exigée mais qui peut être demandée par le Laboratoire de contrôle.

3.2.S.2.6. Développement du procédé de fabrication

Il est impératif de décrire et de justifier tout changement significatif apporté au procédé de fabrication de la substance active en cas de transposition d'échelle des lots produits.

3.2.S.2.6. est une partie fermée qui n'est pas exigée mais qui peut être demandée par le Laboratoire de contrôle.

3.2.S.3. Caractérisation

3.2.S.3.1. Elucidation de la structure et des autres caractéristiques

La structure de la molécule de la substance active doit être confirmée en se basant sur la voie de synthèse et des études spectrales (RMN, IR, Spectrométrie de masse, spectre UV...).

Des informations sur l'isomérisation potentielle et le polymorphisme sont également à fournir; dans le cas de l'existence de plusieurs formes polymorphes, le fabricant doit prouver que son schéma de synthèse fournie la même forme polymorphe et cela sur 3 lots industriels.

Les guidelines CPMP-ICH: "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances"

Les guidelines CPMP: "Chemistry of the New Active Substance" and "Chemistry of the Active Substance"

3.2.S.3.2. Impuretés

Toutes les données relatives aux impuretés doivent être fournies. Ces impuretés peuvent être liées à la substance (matières premières, produits intermédiaires, impuretés chirales, produits de dégradation, organiques ou inorganiques) ou liées au procédé (résidus de solvants, de catalyseurs ou de réactifs). Le choix des impuretés à inclure dans les monographies de contrôle de la substance active ainsi que les critères d'acceptation correspondant doivent être justifiés.

Il est à noter que les monographies de la pharmacopée sont conçues pour contrôler les impuretés spécifiques aux voies de synthèse considérées lors de l'élaboration de la monographie et que les impuretés spécifiques à d'autres voies de synthèse ne sont pas nécessairement contrôlées.

Le fabricant doit démontrer que la monographie permet le contrôle de l'ensemble des impuretés qui sont liées à la voie de synthèse utilisée.

Les guidelines CPMP-ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", "Impurities: residual solvents, "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products –Chemical Substances",

Les Guidelines CPMP: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances"

3.2.S.4. Contrôle de la substance active

3.2.S.4.1. Spécifications

Les spécifications de la substance active doivent être indiquées en précisant les tests utilisés et leurs critères d'acceptation.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances",

Les Guidelines CPMP: "Chemistry of the New Active Substance", "Chemistry of the Active Substance" and "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances"

3.2.S.4.2. Procédures analytiques

Toutes les procédures analytiques utilisées pour le contrôle de la substance active doivent être décrites de manière détaillée. Indiquer les références à la pharmacopée (européenne, d'un Etat membre, des Etats-Unis, internationale ou du Japon), le cas échéant fournir une description détaillée pour les méthodes non décrites dans l'une des pharmacopées pré-citées.

Les procédures d'analyses adoptées par le fabricant de la spécialité doivent être décrites.

Si la substance active est testée selon une monographie d'une pharmacopée, une copie de cette dernière doit être fournie.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: test and methodology",

Les Guidelines CPMP: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances"

3.2.S.4.3. Validation des procédures analytiques

Les rapports de validation des procédures analytiques utilisées pour contrôler la substance active doivent être fournis.

Les procédures analytiques qui ne faisant pas référence à une monographie doivent être validées.

Dans le cas où les procédures analytiques appliquées par le fabricant de la spécialité sont différentes de celles du fabricant de la substance active, une validation doit être fournie.

Les guidelines PA/PH/OMCL (05) 47 DEF –OMCL Guideline on validation of Analytical Procedures

3.2.S.4.4. Analyses des lots

Une description des lots (numéro, taille, date et lieu de fabrication) ainsi que les résultats des analyses effectuées de 3 lots industriels consécutifs doivent être fournis.

Les Guidelines CPMP-ICH: “Impurities testing guideline: impurities in new drug substances”, “Impurities: residual solvents”, “Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New drug substances and New Drug Products – Chemical Substances”,

3.2.S.4.5. Justification des spécifications

Le choix des spécifications doit être justifié.

Les guidelines CPMP-ICH: “Impurities testing guideline: impurities in new drug substances”, “Impurities: residual solvents”, “Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances”,

Les Guidelines CPMP: “Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances”

3.2.S.5. Standards ou matières de référence

Les substances ou matières de référence utilisées doivent être présentées en cas de besoin.

Les bulletins d'analyses des substances de références utilisées pour le contrôle de la substance active doivent être fournis

Les Guidelines CPMP-ICH: “Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances”

3.2.S.6. Conditionnement

Le demandeur doit décrire le conditionnement primaire de la substance active en précisant la nature et les spécifications de chaque composant. Les spécifications doivent comporter un essai d'identification. Le choix du matériel doit être justifié pour l'usage auquel il est destiné

(protection de l'humidité, de la lumière, en cas de besoin compatibilité avec le principe actif...). Il faut également indiquer les dimensions du conditionnement et joindre une fiche technique. Le conditionnement secondaire doit être décrit brièvement.

3.2.S.7. Stabilité

3.2.S.7.1. Résumé des études de stabilité et conclusions

Un résumé sous forme de tableaux des études de stabilité conduites, du protocole et des spécifications adoptées ainsi que des résultats obtenus doit être fourni.

Il faut mentionner les numéros et la taille des lots testés, leur date de fabrication, et le conditionnement primaire utilisés dans les études de stabilité.

L'ensemble des méthodes analytiques appliquées lors des études de stabilité (par exemple : études de dégradation forcée, conditions accélérées, conditions intermédiaires et à long terme) doivent être décrites.

Les conclusions doivent être présentées en précisant la période de re-contrôle.

Les guidelines CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Evaluation of stability data", "On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation",

Les guidelines CPMP: "Chemistry of the New Active Substance" "Chemistry of the Active Substance", "On the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances", "on stability testing of existing active substances and related finished products"

3.2. S.7.2. Protocole de stabilité en post-AMM et engagements

Le protocole de stabilité à suivre après l'AMM doit être fourni. Un engagement à fournir les résultats des études de stabilité au fur et à mesure de leur disponibilité, doit être présenté.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation",

Les Guideline CPMP: "on stability testing of existing active substances and related finished products"

3.2. S.7.3. Données de stabilité

Les résultats des études de stabilité sur un minimum de 3 lots industriels doivent être présentés sous forme de tableaux.

Les Guidelines CPMP-ICH: “Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products”, “Stability testing: photostability testing of new drug substances and products”, “Validation of analytical methods: definitions and terminology”, “Validation of analytical procedures: methodology”, “On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation”, “Evaluation of stability data”,

Les Guideline CPMP: “on stability testing of existing active substances and related finished products”

3.2.P. Produit fini

3.2.P.1. Description et composition

Le demandeur doit décrire et présenter le produit fini ainsi que les données suivantes :

- La forme pharmaceutique.
- La composition : la liste de tous les composants et leurs quantités respectives (indiquer éventuellement un surdosage), la fonction de chaque composant et une référence de leur qualité standard (pharmacopée ou monographie interne).
- Une description d'éventuels solvants de reconstitution.
- Le type de conditionnement primaire pour le produit fini et le solvant (si applicable).

Les Guidelines CPMP-ICH: “Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products –Chemical Substances”,

3.2. P.2. Développement Pharmaceutique

Le demandeur est tenu de fournir les études de développement effectuées, justifier le choix de la forme galénique, de la formulation, du procédé de fabrication, du conditionnement, et identifier les paramètres critiques susceptibles d'influencer la qualité, la reproductibilité des lots de produit fini.

Des données ou résultats obtenus à partir d'études spécifiques ou publiés dans la littérature peuvent être présentés à l'appui du développement galénique.

Dans le cas de produits stériles, la stratégie mise en œuvre pour garantir la stérilité des produits doit être justifiée.

Pour les formes sèches des produits génériques, une étude de dissolution comparative in vitro avec le produit de référence selon l'annexe 1 de *la Guideline EMA : CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev1 Corr** est exigée.

Les Guidelines CPMP-ICH: "On development pharmaceuticals", "Annex to Development Pharmaceuticals – Decision Trees for Selection of Sterilisation methods"

Les Guidelines CPMP: "on investigation of bioavailability and bioequivalence"

3.2. P.2.1. Composants du produit fini

3.2. P.2.1.1. Substance active

Le demandeur doit discuter la compatibilité du principe actif avec les excipients, ainsi que ses caractéristiques physicochimiques, (hygroscopie, taille des particules, solubilité, teneur en eau, polymorphisme), qui peuvent avoir une influence sur la qualité du produit fini.

Dans le cas de l'association de deux ou plusieurs principes actifs, il faut également discuter et fournir les études de la compatibilité des uns par rapport aux autres.

3.2.P.2.1.2. Excipients

Le demandeur est tenu de justifier le choix des excipients, leurs concentrations, leurs caractéristiques et leurs fonctions.

Les Guidelines CPMP: "Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product"

3.2.P.2.2. Produit fini

3.2. P.2.2.1. Développement de la formulation

Le demandeur doit présenter une description du développement du produit en tenant compte de la voie d'administration proposée et du mode d'utilisation.

Le choix de la formulation définitive et la différence éventuelle avec les formulations utilisées pour les essais cliniques ; doivent être justifiés.

3.2.P.2.2.2. Surdosage

Tout surdosage dans la formulation doit être justifié.

3.2.P.2.2.3. Propriétés physicochimiques et biologiques

Il est impératif de définir tous les paramètres liés aux performances du produit pharmaceutique tel que le pH, état ionique, dissolution, reconstitution, distribution de la taille des particules, agrégation, polymorphisme, propriétés rhéologiques, activité biologique et dosage et/ou activité immunologique.

3.2. P.2.3. Développement du procédé de fabrication

Le choix et l'optimisation du procédé de fabrication (décrit en 3.2.P.3.3) doivent être justifiés, en particulier les paramètres critiques. Le cas échéant, la méthode de stérilisation sera expliquée et justifiée.

Si d'autres procédés de fabrication ont été utilisés pour les essais cliniques par exemple, les différences avec le procédé adopté doivent être relevées et expliquées.

3.2.P.2.4. Conditionnement

Le demandeur doit justifier le choix du conditionnement (décrit en 3.2.P.7), utilisé pour le stockage et le transport du produit fini. La justification devra tenir compte de la nature du matériau, de la protection de l'humidité et de la lumière, de la compatibilité des matériaux avec les composants de la forme pharmaceutique (comportant l'étude de l'adsorption et de relargage), de la sécurité des matériaux et de leurs performances.

Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials. Note for guidance on development pharmaceuticals. Committee For Medicinal Product For Human Use "EMEA, London 2005

3.2.P.2.5. Propriétés microbiologiques

Le demandeur doit justifier dans les cas appropriés l'absence des essais microbiologiques pour les produits non obligatoirement stériles.

L'efficacité de la conservation antimicrobienne doit être établie, selon la pharmacopée européenne, pour les produits contenant un ou plusieurs conservateurs antimicrobiens « *challenge test* ».

Pour les produits stériles, l'efficacité du conditionnement pour prévenir la contamination microbienne doit être démontrée.

Les Guidelines CPMP: "Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products"

3.2.P.2.6. Compatibilité

Dans le cas de produit à reconstituer, le demandeur doit fournir l'étude d'interaction du produit fini avec le solvant de reconstitution et/ou d'un dispositif médical utilisé pour son administration (solubilité du produit, adsorption, stabilité de la solution reconstituée..). Des recommandations découlant de cette étude devront être indiquées sur l'étiquetage.

3.2.P.3. Fabrication

3.2.P.3.1. Fabricant(s)

Le demandeur doit indiquer le nom et l'adresse de tous les sites de fabrication qui participent à la production du produit fini y compris les sous-traitants ainsi que tout autre site alternatif impliqué dans la production et/ou le contrôle du produit fini;

Il doit également mentionner les opérations réalisées sur chaque site (fabrication, conditionnement, étiquetage, contrôles, libération, etc.) ainsi que les sites chargés d'étapes spécifiques (fabrication d'un produit intermédiaire) ;

Les Guidelines CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form"

3.2.P.3.2. Formule de fabrication d'un lot

Le demandeur est tenu de fournir la formulation définitive choisie pour un lot de fabrication industrielle, pour un lot pilote et pour une dose unitaire et d'indiquer la fonction de chaque composant et leurs quantités respectives ainsi que la référence de leur qualité standard.

La taille du lot pilote doit être au moins égale à 1/10 du lot industriel. Cette taille doit correspondre au minimum à la capacité minimale des équipements utilisés pour la fabrication. Dans ce cas de figure, le type de l'équipement, la capacité minimale et la capacité maximale doivent être mentionnés.

En cas d'utilisation d'équipements pour la fabrication de mini lots différents de ceux utilisés à l'échelle industrielle, un protocole de transposition d'échelle est à fournir

.Les Guidelines CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form"

3.2.P.3.3. Description du procédé de fabrication et contrôles en cours de procédé

Le demandeur doit présenter un diagramme comportant les différentes étapes du procédé en indiquant les moments où les matières premières sont introduites. Les essais intermédiaires effectués en cours du procédé doivent être identifiés.

Il est également tenu de décrire en détail toutes les étapes du procédé de fabrication y compris le conditionnement en précisant l'échelle de production.

Toute nouvelle technologie ou opération spécifique au conditionnement susceptible d'affecter la qualité du produit doit être décrite.

Le demandeur doit aussi présenter une liste des équipements et identifier le type et la capacité de chaque appareil si c'est pertinent.

Il faut également identifier les paramètres à contrôler au cours du procédé (temps, température, pH). Des valeurs numériques ou des normes relatives à ces essais seront indiquées.

Dans certains cas, le taux d'humidité peut s'avérer pertinent et devra être précisé (principe actif sensible, comprimé effervescent...).

Les Guidelines CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form"

3.2.P.3.4. Contrôle des étapes critiques et intermédiaires

Etapes critiques : il faut présenter les essais de contrôle (avec des justificatifs et des données expérimentales) effectués au cours des étapes critiques du procédé, qui ont été identifiées en 3.2.P.3.3 en précisant les critères d'acceptation.

Dans le cas où le produit semi fini (microgranules, granules..) est fabriqué dans un site différent de celui du produit fini : il faut fournir des informations concernant la composition, la fabrication, le contrôle de la qualité et la stabilité du produit semi-fini.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products -Chemical Substances",

Les Guidelines CPMP: «On Manufacture of the finished dosage form»

3.2.P.3.5. Validation du procédé et/ou évaluation

Le demandeur doit fournir un protocole sur 3 lots industriels décrivant les étapes critiques, l'équipement et les paramètres du procédé qui peuvent affecter la qualité du produit. Il doit définir les paramètres à surveiller, les plans d'échantillonnage, les procédures analytiques et les critères d'acceptation.

Pour les produits stériles, il faut présenter la validation du procédé de stérilisation ou de remplissage aseptique.

Pour la fabrication locale, le demandeur est tenu de joindre, dans le cas où la validation du procédé de fabrication n'a pas été réalisée, un engagement de la part du pharmacien responsable technique à fournir les résultats ainsi que le rapport détaillé de la validation du procédé de trois lots industriels.

Les Guidelines CPMP: «On Manufacture of the finished dosage form», "Process Validation", "Parametric Release"

3.2.P.4. Contrôle des excipients

3.2.P.4.1. Spécifications

Le demandeur est tenu de définir les spécifications de chaque excipient, d'indiquer les références à la pharmacopée (européenne, d'un Etat membre, des Etats-Unis ou internationales ou du Japon) et de joindre le certificat d'analyse du fabricant du produit fini.

Pour les excipients non décrits par les pharmacopées sus-citées, il faut indiquer leur spécification et joindre les certificats d'analyses du fournisseur de l'excipient.

Les Guidelines CPMP: "Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product", "Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products"

Reference CPMP-ICH Guidelines: "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances",

3.2.P.4.2. Procédures analytiques

Le demandeur est tenu de fournir les procédures analytiques utilisées pour le contrôle des excipients.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology",

3.2.P.4.3. Validation des procédures analytiques

Le demandeur doit fournir, si applicable, les validations analytiques (avec les données et résultats expérimentaux) des procédures de contrôle des excipients.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology",

3.2.P.4.4. Justification des spécifications

Il faut justifier le cas échéant, les spécifications proposées pour le contrôle des excipients

Les Guidelines CPMP-ICH: "Impurities: residual solvents",

3.2.P.4.5. Excipients d'origine animale ou humaine

Le demandeur doit démontrer que le produit est fabriqué conformément à la ligne directrice sur le risque de transmission de l'encéphalopathie bovine spongiforme.

Pour les excipients d'origine animale ou humaine, le fabricant doit fournir les données relatives aux agents adventices (source, spécifications, description des essais effectués, données de sécurité virale).

Les Guidelines CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used For Production of Biotechnological/Biological Products", "Specifications-Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological, Biological Products."

Les Guidelines CPMP-ICH: "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products."

3.2.P.4.6. Nouveaux excipients

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans la fabrication d'un produit fini ou pour une nouvelle voie d'administration, il est impératif de fournir des détails portant sur la production, la caractérisation et les contrôles avec des références à des données de sécurité (clinique et non clinique).

Les Guidelines CPMP: "On developmentpharmaceutics"

3.2.P.5. Contrôle du produit fini

3.2.P.5.1. Spécifications

Le demandeur est tenu de fournir les spécifications du produit fini : la liste des essais, des références à des méthodes analytiques et des critères d'acceptation pour juger des résultats. Les limites de spécifications du dosage moyen sont de 95 -105 %, sauf justification.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Specifications –Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products– Chemical Substances",

3.2.P.5.2. Procédures analytiques

Il faut indiquer les références à la pharmacopée ou décrire les procédures analytiques utilisées pour le contrôle du produit fini.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology",

3.2.P.5.3. Validation des procédures analytiques

Le demandeur est tenu de fournir les validations analytiques des procédures de contrôle du produit fini avec les résultats. Ces rapports doivent comprendre une description détaillée du protocole de validation utilisé, les données analytiques pour chacun des paramètres de validation et une discussion des résultats.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology",

PA/PH/OMCL (05) 47 DEF –OMCL Guideline on validation of Analytical Procedures (version actualisée)

3.2.P.5.4. Analyse des lots

Le demandeur est tenu de présenter une description du lot de l'échantillon fourni (numéro, taille, date et lieu de fabrication) ainsi que les résultats des analyses effectuées.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", » Impurities: residual solvents", "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products”

3.2.P.5.5. Caractéristiques des impuretés

Les informations relatives aux impuretés doivent être documentées si cela n'a pas été décrit à la section 3.2.S.3.2 Impuretés ou si les données sont nécessaires pour évaluer la sécurité du produit.

Les produits de dégradation doivent être caractérisés de point de vue analytique (profils chromatographiques résultant d'une étude de dégradation forcée par exemple).

Les Guidelines CPMP-ICH: "Impurities in new drug products",

“Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances”.

3.2. P.5.6. Justification des spécifications

Le demandeur doit justifier les spécifications proposées pour le contrôle du produit fini.

Reference CPMP-ICH Guidelines: "Impurities in new drug products",

3.2. P.6. Standards ou matières de références

Le demandeur est tenu d'indiquer les standards ou matières de références (substances actives et impurtés) utilisés pour le contrôle du produit fini et fournir les bulletins d'analyse correspondants dans le cas où le standard fait l'objet d'une monographie interne.

3.2.P.7. Conditionnement

Le demandeur est tenu de décrire le conditionnement primaire et démontrer que le conditionnement choisi est bien adapté pour le stockage, le transport et l'utilisation.

Il doit également fournir une description et présenter les spécifications pour toute ou partie du récipient/système de fermeture entrant en contact direct avec le produit.

Il est tenu de préciser la nature, l'origine et les spécifications de chaque composant. Les spécifications doivent inclure un essai d'indentification. L'absence d'interaction contenant/contenu sera le cas échéant démontrée.

Il faut indiquer les dimensions du conditionnement et joindre une fiche technique. Les méthodes de contrôle non inscrites à la pharmacopée seront décrites.

Il est impératif de décrire et présenter les spécifications de tout dispositif médical associées au conditionnement et utilisées pour l'administration du produit fini et joindre un schéma.

Il faut fournir les certificats d'alimentarité, les bulletins d'analyses du fournisseur du conditionnement et les bulletins d'analyses du conditionnement du fabricant du produit fini.

Il faut également décrire et présenter les spécifications du solvant de reconstitution du produit fini. Si le conditionnement secondaire n'est pas fonctionnel et n'apporte pas de protection supplémentaire pour le produit, une brève description est suffisante.

Reference les Guidelines CPMP: "Plastic Primary Packaging Materials".

3.2.P.8. Stabilité

3.2.P.8.1. Résumé des études de stabilité et conclusions

Le demandeur doit fournir un résumé sous forme de tableaux, de préférence des études de stabilité conduites, du protocole et des spécifications adoptés et des résultats obtenus.

Le demandeur est tenu de mentionner les numéros et la taille des lots testés, leur date de fabrication, leur date de mise en stabilité et le conditionnement primaire utilisé dans les études de stabilité.

Il est impératif de décrire les méthodes générales des essais utilisés (par exemple : études de dégradation forcée, conditions accélérées, conditions intermédiaires et à long terme).

Ce résumé comportera les conclusions relatives aux conditions de conservation et la durée de validité revendiquée. Le cas échéant, les conditions de conservation en cours d'utilisation du produit seront précisées.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Impurities in new drug products",

"Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products -Chemical Substances"

Les Guidelines CPMP: "on stability testing of existing active substances and related finished products ", "On maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution", "On the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particular and for active substances", "In-Use stability testing of human medicinal products"

3.2.P.8.2. Protocole de stabilité en post-AMM et engagements

Le demandeur doit fournir le protocole de stabilité à suivre après l'AMM.

Pour les produits fabriqués localement, il faut présenter les engagements à fournir les résultats des études de stabilité au fur et à mesure de leur disponibilité. Si les lots soumis aux études de stabilité sont des lots pilotes, le demandeur d'AMM est tenu de présenter un engagement de fournir les résultats de stabilité des 3 premiers lots industriels.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products",

Les Guidelines CPMP: «on stability testing of existing active substances and related finished products»

3.2.P.8.3. Données de stabilité

Le demandeur est tenu de fournir les résultats des études de stabilité en les présentant sous forme de tableaux et les compléter avec du texte et éventuellement des graphiques.

L'étude de stabilité du produit fini doit être réalisée sur au moins 3 lots industriels pour la totalité de la période de conservation revendiquée en temps réel et 6 mois en temps accéléré. Pour les produits fabriqués localement, une étude sur au moins 2 lots pilotes pour une durée minimale de 6 mois en temps réel et 6 mois en temps accéléré est exigée au moment de la soumission.

NB : Lors de la soumission, une durée minimale de 3 mois en temps réel et 3 mois en temps accéléré peut être acceptée cependant l'AMM ne peut être accordée qu'après remise des résultats des études de stabilité sur une durée minimale de 6 mois. Les procédures analytiques utilisées ainsi que leurs validations doivent être incluses.

Le demandeur doit fournir une description des lots (numéro, taille, date et lieu de fabrication) et indiquer les conditions climatiques (température, humidité relative) adoptées selon les références sus-citées.

Les Guidelines CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "on stability testing of existing active substances and related finished products ", "In-Use stability testing of human medicinal products".

2.2.1.4. Module 4:

Le Module 4 doit être présenté conformément à la ligne directrice ICH M4 intitulée 'Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use' (M4S).

2.2.1.5. Module 5 :

Le Module 5 doit être présenté conformément à la ligne directrice ICH M4 intitulée 'Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use' (M4E).

Pour les médicaments fabriqués localement, les études de bioéquivalence sont actuellement exigées pour :

- Les formes à libération prolongée (LP). Il est à noter que lorsque le procédé de fabrication, d'une spécialité à LP fabriquée localement, se limite à une mise en gélule ou à une compression d'un vrac qui présente des propriétés de LP, l'étude de bioéquivalence d'une autre spécialité fabriquée à partir du même vrac peut être acceptée.
- Les médicaments à marge thérapeutique étroite
- Les médicaments immunosuppresseurs
- Les spécialités qui correspondent à un premier générique (une étude justifiant l'exonération des études de bioéquivalence peut être fournie)

Il est à noter que le CTSP reste souverain pour exiger les études de bioéquivalence lorsqu'il le juge nécessaire.

Il est à signaler, que suite à la mise à jour du décret n° 90—1401 du 3 Septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine, une procédure précisant la date à partir de laquelle les études de bioéquivalences seront exigées pour les génériques fabriqués localement ainsi que les critères d'éligibilité à une exonération des études de bioéquivalence est en cours d'élaboration.

Lorsqu'elle est exigée, l'étude de bioéquivalence est évaluée conformément: *Reference CPMP Guidelines* : '*Guideline On The Investigation Of Bioequivalence*'.

2.2.2. MODIFICATION D'AMM :

Les demandes de modifications d'AMM sont soumises à notification ou à autorisation selon qu'elles soient considérées comme mineures ou majeures.

- Modification mineure: une modification est considérée comme mineure lorsque ses répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles.

De telles modifications ne requièrent pas d'autorisation préalable mais doivent être notifiées à la DPM par le titulaire avant leur mise en œuvre en Tunisie.

- Modification majeure: une modification est considérée comme majeure quand elle est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné.

Ces modifications doivent être approuvées par la DPM avant leur mise en œuvre en Tunisie.

N.B : une demande de modification majeure peut être déposée pour un dossier d'AMM en cours d'enregistrement.

Pour chaque modification, la classification comme mineure ou majeure, la nécessité de déposer des échantillons, le droit de paiement, ainsi que la structure ou la commission concernée par l'évaluation de la modification, sont détaillés dans le tableau '*Exigences pour les différentes catégories de modifications d'une AMM pour des médicaments à usage humain*' (voir annexe X).

N.B : Les dossiers de demande de modifications sont évalués conformément à la Communication de la CE— *Lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.*

- Traitement des groupes de modifications :

Il est possible de présenter en une demande unique plusieurs modifications concernant une ou plusieurs AMM lorsqu'il s'agit de :

1. variations qualitatives touchant la substance active entrant dans la composition d'une ou plusieurs spécialités indépendamment de la forme. Un seul droit de paiement est appliqué.
2. Modifications des indications d'une spécialité pour la même forme pharmaceutique et le même dosage pour une ou plusieurs présentations. *Un seul droit de paiement est appliqué.*
3. Validation d'une mise à jour ou modification d'un CEP pour une ou plusieurs spécialités. A cet effet la validation de cette demande concerne toutes les spécialités comportant la matière première objet du CEP. *Un seul droit de paiement est appliqué.*
4. Validation d'un nouveau fournisseur d'articles de conditionnement primaire ayant les mêmes spécifications, formulée dans une ou plusieurs spécialités. *Un seul droit de paiement est appliqué.*
5. Modification d'une durée de conservation pour la même forme pharmaceutique et le même dosage pour une ou plusieurs présentations. *Un seul droit de paiement est appliqué.*

- Documents exigés :

Pour les dossiers de demandes de modifications, les sections du Module concernées par les changements doivent être déposées tout en respectant la table des matières du format CTD.

1. Module 1

1.0. **LETTRE DE DEMANDE**

1.1. **TABLE DES MATIERES**

1.2. **FORMULAIRE DE DEMANDE**

1.3. **INFORMATIONS SUR LA FABRICATION**

1.3.1. Licences d'exploitation (*si concerné par la modification*)

1.3.2. Certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication (*si concerné par la modification*)

1.3.3. Cas de la sous traitance (*si concerné par la modification*)

1.4. **INFORMATIONS SUR LE PRODUIT**

1.4.1. RCP, Etiquetage, Notice (*si concerné par la modification*)

1.4.2. Maquette : Notice et Etiquetage (*si concerné par la modification*)

1.4.3. Echantillons (*si exigés*)

1.4. 4. Médicament importé (*le cas échéant, AMM et CPP*)

1.4. 5. Médicament fabriqué sous licence(*le cas échéant, AMM et CPP*)

1.6. **INFORMATIONS SUR LE PRIX**(*si concerné par la modification*)

1.7. **INFORMATIONS RELATIVES A LA PHARMACOVIGILANCE** (*si concerné par la modification*)

1.8. **QUITTANCE DE PAIEMENT DES DROITS DE L'ENREGISTREMENT** (si exigé)

2. Module 2

3. Module 3 (*sections relatives à la modification*)

4. Module 4 (*sections relatives à la modification*)

5. Module 5 (*sections relatives à la modification*)

Un dossier de demande de modifications doit comporter :

Médicaments fabriqués localement et importés	Médicaments importés
<ul style="list-style-type: none"> - Lettre de demande - Table des matières - Formulaire de demande (y compris le tableau comparatif et historique des variations déposées en Tunisie) - <u>Sections du dossier CTD concernées par la modification</u> - Echantillons (voir annexe X et tableau 4 P24) - Quittance (voir annexe X) 	<ul style="list-style-type: none"> - Copie du modificatif de l'AMM du titulaire/ "Approval" ou "application form" du pays de provenance pour les variations mineures - CPP valide

2.2.3. TRANSFERT D'AMM:

Un transfert d'AMM se définit comme la cession d'une AMM d'un laboratoire pharmaceutique à un autre laboratoire pharmaceutique distinct, les deux entités étant toujours existantes après cession.

Le dossier de demande de transfert doit être déposé auprès de la DPM par l'établissement pharmaceutique futur titulaire de l'AMM ou le cas échéant par le représentant local (disposant d'un cahier de charge signé par le Ministère de la Santé)

A la suite d'une demande de transfert, une nouvelle AMM abrogant la première AMM octroyée sera éditée.

La situation résultant d'une fusion ou d'une absorption des activités d'un laboratoire par un autre n'est pas considérée comme cession d'AMM. 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 de l'AMM. Dans ce cas, une notification doit être déposée au niveau de la DPM mentionnant la liste des produits concernés accompagnée par la décision de fusion/absorption.

Pour toute demande de transfert d'AMM, les documents exigés sont :

1. Lettre de demande

Lettre de demande adressée par le futur titulaire d'AMM ou le cas échéant par le représentant local (disposant d'un cahier de charge signé par le Ministère de la Santé), décrivant la situation actuelle et la nouvelle situation proposée précisant les sites de fabrication, de contrôle de conditionnement, de libération des lots du médicament concerné, et la durée nécessaire à l'écoulement du stock de l'actuel titulaire.

2. Formulaire de demande (y compris le tableau comparatif)

3. Approbation du transfert d'AMM par l'autorité compétente du pays de provenance, *pour les produits importés.*

* Lorsqu'il s'agit de médicaments sous licence fabriqués localement l'accord du bailleur de licence dans le pays d'origine, est nécessaire pour toute demande de

transfert.

4. Copie de l'AMM tunisienne de l'actuel titulaire
5. Copie des licences d'exploitation
6. Copie des certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
7. RCP, Etiquetage, Notice (nouvelle version)
8. Maquette : Notice et Etiquetage (nouvelle version)
9. Deux échantillons modèle vente* accompagnés du BA correspondants
**Pour les produits importés : 2 échantillons modèle vente dans le pays de provenance et une maquette du modèle vente Tunisie accompagnés du BA correspondants*
10. Attestation du demandeur sur le changement ou non du résumé du système de pharmacovigilance
11. Engagement du demandeur à se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonnée l'AMM et, notamment, de respecter les méthodes de fabrication et de contrôle.
12. Attestation signée par le pharmacien responsable technique qu'aucune modification touchant les fournisseurs de matière première, le conditionnement primaire, la composition, durée de conservation, les indications ou les sites de fabrication (excepté le libérateur des lots) n'est intervenue.
13. Quittance de paiement des droits de l'enregistrement
14. *CPP pays de provenance, *pour les produits importés*
15. *RCP pays de provenance, *pour les produits importés*
16. *Attestation du PRIX du pays de provenance, *pour les produits importés*

Dans le cas où la demande de transfert s'accompagne d'une ou plusieurs modifications, se référer au paragraphe 2.2.2 Modification d'AMM pour les pièces complémentaires et échantillons nécessaires. La nouvelle AMM ne sera éditée qu'après validation des modifications soumises à approbation.

NB : La demande de transfert d'AMM est considérée comme une nouvelle demande. Le renouvellement d'AMM n'est pas nécessaire dans ce cadre.

2.2.4 RENOUELEMENT D'AMM :

L'AMM d'un médicament est délivrée pour une période de 5 ans, elle est renouvelable par périodes quinquennales. Un dossier de demande doit être déposé 6 mois au plus tôt avant la date d'expiration de l'AMM. Les demandes de renouvellement sont traitées au niveau de la DPM.

Pour toute demande de renouvellement, les documents suivants sont à déposer:

1. Lettre de demande
2. Formulaire de demande
3. Attestation qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande initiale, en dehors des modifications déposées en Tunisie. (voir annexe IX)
4. Certificats BPF des sites de fabrication produit fini
5. RCP actualisé tel que approuvé en Tunisie (Version word et PDF/CD)
6. 2 échantillons modèle vente* accompagnés du BA correspondants.

*Pour les produits importés : 2 échantillons modèle vente dans le pays de provenance et 2 échantillon modèle vente Tunisie accompagnés du BA correspondants.

Une dérogation peut être accordée par la DPM pour les produits d'appels d'offres. Dans ce cas, une maquette doit être fournie et 2 échantillons seront à déposer dans le cas où le produit est retenu.

7. Quittance de paiement des droits de l'enregistrement
8. * Dernier renouvellement d'AMM ou le cas échéant une preuve de la validité de l'AMM dans le pays de provenance, *pour les produits importés*.
9. * CPP, *pour les produits importés*
10. * RCP pays de provenance, *pour les produits importés*

11. * Attestation du prix PGHT pays de provenance visé par l'autorité compétente,
pour les produits importés

2.4. DELAIS DE TRAITEMENT DES DEMANDES :

Le délai d'envoi de la réponse par la DPM au demandeur est fixé selon la nature de la demande comme suit :

Nature de la demande	Délai de réponse (à partir de la date de dépôt du dossier)
Nouvelle demande d'AMM	1 année pour la première réponse après évaluation du dossier qualité 2 mois pour le traitement des réponses aux réserves émises par le LNCM
Extension de présentation, sans changement du conditionnement primaire (Type/ Matériau/ Fournisseur)	2 mois
Renouvellement d'AMM	15 jours

2.4. RECOURS :

En cas de refus d'octroi de l'AMM, le demandeur peut déposer une demande de recours auprès de la DPM.

Cette demande doit être accompagnée de l'argumentaire détaillé nécessaire répondant au motif de refus, et de la quittance de paiement. De plus, le demandeur d'AMM est tenu de présenter le dossier actualisé et le cas échéant l'engagement du pharmacien responsable technique sur l'absence de modifications par rapport au dossier déposé initialement.

2.5. RETRAIT D'AMM :

Le retrait de l'AMM d'un médicament peut être décidé par le Ministre de la Santé après avis du comité technique tel que prévu par l'article 5 de la loi n°85-91 du 22 Novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine, 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'AMM 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 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.

L'AMM peut également être abrogée sur la demande du laboratoire fabricant.

Dans ce cas le demandeur doit adresser une lettre de demande au bureau d'ordre du Ministère de la Santé expliquant les motifs du retrait.

2.6 Recommandations générales :

2.5.1 Langue :

Les documents qui ne sont pas rédigés en Arabe ou le cas échéant en Français, ou en Anglais doivent être accompagnés d'une traduction dans l'une des langues citées effectuée par un traducteur assermenté.

La version word et PDF du RCP Notice Etiquetage doit être rédigée en arabe et/ou en Français.

2.5.2. Organisation :

Les documents soumis doivent être séparés par module. Les différentes parties du module 2 doivent être séparées comme précisé au niveau du tableau 3 (cf paragraphe B. 1.).

Les documents appartenant au même module doivent être reliés, soit thermocollés soit avec "reliure spirale" de bonne qualité avec possibilité de les séparer en volumes.

L'ordre des chapitres doit être strictement respecté.

2.5.3 Document original :

L'original des documents suivants doit être fourni :

- Certificat Produit Pharmaceutique (CPP) valide.
- Attestation de prix visée par l'autorité compétente du pays d'origine.
- Lettres d'accompagnement, formulaires et tout document requérant la signature du pharmacien responsable technique.

2.5.4. Police :

Times New Roman, taille 12 est recommandée pour le texte et Times New Roman, de 9 à 10 pour le contenu du texte des tableaux.

2.5.5. Nom de spécialité :

Le nom de spécialité peut être soit un nom de fantaisie soit une DCI assortie du nom du fabricant demandeur de l'autorisation.

Pour les produits importés, le nom de spécialité doit être identique à celui du pays de provenance.

N.B : Le nom de fantaisie doit différer d'au moins 3 lettres par rapport au nom approuvé d'un médicament déjà enregistré (Commercialisé ou non).

Le nom de spécialité du médicament ne doit pas :

1. Induire en erreur sur les caractéristiques thérapeutiques ou pharmaceutiques de la spécialité.

2. Induire en erreur sur la composition du produit.
3. Prêter à confusion avec une autre spécialité existante.
4. Être dérivée d'une DCI et ou reprendre un segment -clé.

3. ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS VETERINAIRES :

Cette partie est en cours d'élaboration.



Annexes

ANNEXE I : LETTRE DE DEMANDE

<Demandeur>
 <Adresse>
 <Code postal><Ville>
 <Pays>

Direction de la Pharmacie
 Et du Médicament
 31, Rue de Khartoum
 Belvédère-1002 Tunis
 Tunisie
 <Lieu et date>

A l'attention de Monsieur le Ministre de la Santé,

Objet : Demande d'une Autorisation de Mise sur le Marché pour la spécialité <Nom de spécialité, DCI, forme, dosage, présentation>

Monsieur le Ministre,
 Nous avons l'honneur de solliciter « *Nouvelle demande / Modification / Renouvellement..* », dont les caractéristiques sont les suivantes:

Nom de spécialité:

Forme pharmaceutique et dosage:

Présentation:

Date du premier dépôt : (si demande de recours)

Le dossier se compose des volumes et exemplaires suivants:

	Nombre de volume	Nombre d'exemplaires papiers	Nombre d'exemplaires CD
Module 1			
Module 2			
Module 3			
Module 4			
Module 5			
RCP/ Maquette Notice et étiquetage			

Nous vous prions de trouver également :

- 2 copies de la présente lettre
- 2 exemplaires du formulaire de demande
- Quittance de paiement
- X Echantillons ...

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de notre haute considération.<Signature>

<Nom><Titre>
 <Numéro de téléphone>
 <Email >

ANNEXE II: FORMULAIRE DE DEMANDE

1. Nom et adresse du laboratoire demandeur		
2. Nom et adresse du représentant en Tunisie		
3. Responsable Affaires règlementaires en Tunisie		
4. Agence de promotion NON/ OUI Responsable des échantillons		
5. Nature de la demande		
<input type="checkbox"/> Demande d'AMM d'un médicament princeps <input type="checkbox"/> Demande d'AMM d'un générique <input type="checkbox"/> Demande d'AMM d'un biosimilaire <input type="checkbox"/> Renouvellement d'AMM <input type="checkbox"/> Modification d'AMM mineure <input type="checkbox"/> Modification d'AMM majeure	<input type="checkbox"/> Réintroduction <input type="checkbox"/> Recours <input type="checkbox"/> Transfert d'AMM <input type="checkbox"/> Extension de gamme <input type="checkbox"/> de présentation <input type="checkbox"/> de dosage <input type="checkbox"/> de forme pharmaceutique	
6. Type de modification		
Modifications administratives <input type="checkbox"/> Raison sociale <input type="checkbox"/> Dénomination du produit <input type="checkbox"/> Autre :	Modifications qualitatives : <input type="checkbox"/> Substance active <input type="checkbox"/> Produit fini <input type="checkbox"/> CEP/Monographies <input type="checkbox"/> Changement spécifique aux vaccins et dérivés du sang <input type="checkbox"/> Autre :	Modifications concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Indications <input type="checkbox"/> Contre-Indications <input type="checkbox"/> Mises en garde et précautions d'emploi <input type="checkbox"/> Interactions médicamenteuses <input type="checkbox"/> Grossesse et allaitement <input type="checkbox"/> Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines <input type="checkbox"/> Effets indésirables <input type="checkbox"/> Conditions de prescription <input type="checkbox"/> Tableau de substance vénéneuse <input type="checkbox"/> Posologie et mode d'administration <input type="checkbox"/> Autre:

7. INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Nom commercial :		Nom du produit de référence : (si applicable)	
DCI :	Dosage :	Présentation : (nombre d'unités, de blister..)	
Forme :		Voie d'administration : (IM /IV / Orale)	
Nature du conditionnement primaire :		Durée de conservation demandée :	
Classe pharmaco thérapeutique :		Tableau des substances vénéneuses :	
Code ATC :		Classe BCS :	
Composition qualitative et quantitative en Substances Actives et en excipients :			
Indications thérapeutiques :			

8. INFORMATIONS SUR LA FABRICATION

	Nom / Raison sociale	Adresse
1- Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays de provenance		
2- Exploitant (si applicable)		
3- Bailleur de licence (pour la production sous licence)		
4- Site(s) de fabrication de(s) substance(s) active(s):		
5- Site(s) de fabrication du produit fini (Préciser les opérations de chaque site)		
6- Site(s) de conditionnement primaire		
7- Site(s) de conditionnement secondaire		
8- Site(s) de contrôle		
9- Site(s) de libération des lots		
10- Site de stockage du produit fini		
11- Site de provenance de la spécialité		
12- Site/Personne responsable de la pharmacovigilance		
13- Site responsable du retrait de lots		
14- Site responsable de la publicité		

<Date>
 <Signature>
 <Nom>
 <Titre>

9. DESCRIPTIF DES MODIFICATIONS :

(Pour toute modification/ transfert d'AMM, le demandeur doit remplir les tableaux ci-dessous)

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

10. HISTORIQUE COMPLET DES VARIATIONS DEPOSEES EN TUNISIE

Date de dépôt	Type de demande	Décision de l'autorité compétente	Date de décision

<Date>

<Signature>

<Nom>

<Titre>

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
--

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{NOM (de fantaisie) dosage forme pharmaceutique}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Excipients à effet notoire :>

<Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.>

3. FORME PHARMACEUTIQUE

<La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.>

<La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.>

<Le comprimé peut être divisé en doses égales.>

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

<Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.>

<{X} est indiqué chez les < adultes><nouveaux-nés><nourrissons><enfants>< adolescents><âgés de {x à y}><ans><mois>.>

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie****Population pédiatrique**

<<La sécurité<<et><l'efficacité> de {X} chez les enfants âgés de {x à y} <mois><ans> {ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre} <n'a pas><n'ont pas><encore> été <établie(s)>.>

<Aucune donnée n'est disponible.>

<Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique <4.8><5.1><5.2> mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.>

< {X} ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de {x à y} <ans><mois> [ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre] en raison de problème(s) <d'efficacité><de sécurité>.>

<Il n'y a pas d'utilisation justifiée de {X} <dans la population pédiatrique><chez les enfants âgés de {x à y} <mois><ans> {ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre} <dans l'indication ...>.>

< {X} est contre-indiqué chez les enfants âgés de {x à y} <ans><mois> [ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre] <dans l'indication ...>] (voir rubrique 4.3).>

Mode d'administration

<Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament>

<Pour les instructions concernant la <reconstitution><dilution> du médicament avant administration, voir la rubrique <6.6><et><la rubrique 12>.>

4.3. Contre-indications

<Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 <ou {nom(s) du (des) résidu(s)}>.>

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

<Population pédiatrique>

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

<Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.>

<Population pédiatrique>

<Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.>

<Associations contre-indiquées>

<Associations déconseillées>

<Associations faisant l'objet de précautions d'emploi>

<Associations à prendre en compte>

4.6. Grossesse et allaitement

<Grossesse>

<Allaitement>

<Fertilité>

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

< {NOM de fantaisie} n'a <aucun effet ou qu'un effet négligeable ><une influence mineure><une influence modérée><une influence importante> sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.>

<Sans objet.>

4.8. Effets indésirables

<Population pédiatrique>

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

4.9. Surdosage

<Population pédiatrique>

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {classe}, code ATC : {code}<non encore attribué>.

< {NOM de fantaisie} est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de : {Nom de l'état membre/Agence}>

<Mécanisme d'action>

<Effets pharmacodynamiques>

<Efficacité et sécurité clinique>

<Population pédiatrique>

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

<Absorption>

<Distribution>

<Biotransformation>

<Élimination>

<Linéarité/non-linéarité>

<Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique>

5.3. Données de sécurité préclinique

<Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.>

<Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.>

<Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.>

<Évaluation du risque environnemental>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

<Aucun>

6.2. Incompatibilités

<Sans objet.>

<En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.>

<Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.><et dans la rubrique><12>.>

6.3. Durée de conservation

<...><6 mois><...><1 an><18 mois><2 ans><30 mois><3 ans><...>

6.4. Précautions particulières de conservation

<Pour les conditions de conservation du médicament après <reconstitution><dilution><première ouverture>, voir la rubrique 6.3.>

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

<Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.>

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

<Utilisation dans la population pédiatrique>

<Pas d'exigences particulières <pour l'élimination>.>

<Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NOM

ADRESSE

CODEPOSTAL TITUVILLE <TITUPAYS>

<TEL>

<FAX>

<E-MAIL >

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

<Tableau des substances vénéneuses>

<Tab A>, <Tab B>,<Tab C>

**ANNEXE IV :
MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

< {Emballage extérieur}><et><{Conditionnement(s) primaire(s)}>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{NOM (de fantaisie) dosage forme pharmaceutique}

{Substance(s) active(s)}

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

{ }

Dosage unitaire en principe actif

3. LISTE DES EXCIPIENTS

<Sans objet.>

<Excipient(s) à effet notoire :

Voir la notice pour plus d'informations.>

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

{ }

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE
HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

<Sans objet.>

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

[Durée de conservation du médicament <reconstitué><dilué> :]

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

<Sans objet.>

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU
DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

<Sans objet.>

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

NOM

ADRESSE 1

ADRESSE 2

CODE POSTAL – TITULAIRE VILLE – <TITULAIRE PAYS >

<TEL.>

<FAX >

<E-MAIL>

Exploitant

NOM

ADRESSE 1

ADRESSE 2

CODE POSTAL – VILLE – <PAYS >

<TEL.>

<FAX>

<E-MAIL>

[Ou <Non déclaré /à déclarer ultérieurement>]

Fabricant

Sans objet

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT ET DATE DE FABRICATION

Lot {numéro} {date de fabrication}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[Copier/coller les libellés figurant dans la rubrique « conditions de prescription et de délivrance » du RCP]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

<Sans objet.>

16. PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

<Sans objet.>

17. PRIX DE VENTE AU PUBLIC :

<Sans objet.>

**ANNEXE V:
MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU LES FILMS THERMOSEUDES**

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

< {Plaquettes}>< {Films thermosoudés}>

<Sans objet.>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{NOM (de fantaisie), dosage forme pharmaceutique}

{Substance(s) active(s)}

<Sans objet.>

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

NOM DU TITULAIRE

<Sans objet.>

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

<Sans objet.>

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

<Sans objet.>

5. AUTRES

<Sans objet.>

**ANNEXE VI:
MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

< {Petits conditionnements primaires}>

<Sans objet.>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE (S) D'ADMINISTRATION

{NOM (de fantaisie), dosage forme pharmaceutique}

{Substance(s) active(s)}

{Voie d'administration}

<Sans objet.>

2. MODE D'ADMINISTRATION

<Sans objet.>

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

<Sans objet.>

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

<Sans objet.>

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

<Sans objet.>

6. AUTRES

<Sans objet.>

**ANNEXE VII:
RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA REDACTION
DES ANNEXES III, IV, V, ET VI**

	Ne pas modifier le libellé des TITRES ET SOUS-TITRES DE COULEUR BLEUE.
<> (chevrons)	Phrase optionnelle dont il convient, si elle est choisie, de ne pas modifier son libellé.
[] (crochets)	Conseil de rédaction. Ces phrases ne sont pas conservées dans le corps de texte.
{ } (accolades)	Le contenu doit être remplacé par ce qu'il désigne
TITRES ET NUMEROTATION	<p>Par convention, les titres constituant la structure du document sont écrits en couleur bleue. Ceci permet de les identifier plus facilement et de préserver leur intégrité : ils ne doivent en aucun cas être modifiés, ni supprimés.</p> <p>Ne pas modifier les libellés des titres des rubriques indiqués en bleu. Ne pas supprimer de titres ou de rubriques. En revanche, lorsqu'une rubrique n'est pas renseignée, elle doit être complétée systématiquement par la mention "Sans objet".</p> <p>Ne pas créer de titres ou de sous-titres.</p> <p>La numérotation et la hiérarchisation des rubriques proposée dans le modèle doit être respectée.</p>
RENVOI	En cas de renvoi ou référence croisée dans le RCP, il convient de ne reporter que le numéro de la rubrique et non pas l'intégralité de son titre.
DENOMINATION	La dénomination longue « XXX » : NOM (de fantaisie) dosage, forme pharmaceutique : S'applique dans toutes les rubriques 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT (RCP / Notice / Etiquetage), ainsi que dans les titres et sous-titres de la notice. La dénomination courte « X » : NOM (de fantaisie) : S'applique dans le corps de texte uniquement.

Annexe IX : Attestation de Non Modification

<Demandeur>

<Adresse>

<Code postal><Ville>

<Pays>

Direction de la Pharmacie

Et du Médicament

31, Rue de Khartoum

Belvédère-1002 Tunis

Tunisie

<Lieu et date>

A l'attention de Monsieur le Ministre de la Santé,

Objet : Attestation de Non Modification pour la Spécialité <Nom de spécialité, DCI, forme, dosage, présentation>

Monsieur le Ministre,

Je soussigné, « *nom et titre* », qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande initiale en dehors des modifications déposées en Tunisie.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de notre haute considération.

<Signature>

<Nom>

<Titre>

<Numéro de téléphone>

<Email >

Annexe X : Exigences pour les différentes catégories de modifications d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain

A. MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES

B. MODIFICATIONS QUALITATIVES

I. Substance active

☒ a) Fabrication

b) Contrôle de la substance active

c) Système de fermeture du contenant

d) Stabilité

e) Intervalle de tolérance

II. Produit fini

a) Description et composition

b) Fabrication

c) Contrôle des excipients

d) Contrôle du produit fini

e) Système de fermeture du contenant.

f) Stabilité

g) Intervalle de tolérance

III. CEP/EST/monographies

C. MODIFICATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ ET LA PHARMACOVIGILANCE

A. MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES :

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
A.1. Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'AMM	Min	1 boite	-	DPM
A.2. Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament	Min	1 boite	-	DPM
A.3. Changement dans la dénomination de la substance active	Min	1 boite	-	DPM
A.4. Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant (<u>sans changement de site</u>) ou du fournisseur d'une substance active, d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisé(e) dans la fabrication de la substance active (si précisé dans le dossier du produit)	Min	-	-	DPM
A.5. Changement du code ATC	Min	1 boite	-	DPM
A.6. Suppression de sites de fabrication (y compris pour une substance active, une substance intermédiaire ou un produit fini), d'un site de conditionnement, d'un fabricant responsable de la libération des lots, d'un site de contrôle des lots ou d'un fournisseur de matières premières, de réactifs ou d'excipients (si mentionné dans le dossier)	Min	-	-	DPM
A.7. Changement du pays de provenance	Min	1 boite	-	DPM

Abrév.

Min : Modification Mineure

DPM: Direction de la Pharmacie et du Médicament

B. MODIFICATIONS QUALITATIVES

B.I. SUBSTANCE ACTIVE

B.I.a) Fabrication

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.I.a.1. Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'un produit intermédiaire utilisé(e) dans le procédé de fabrication d'une substance active ou changement du fabricant de la substance active (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de qualité), en l'absence de certificat de conformité à la pharmacopée européenne dans le dossier approuvé				
a) Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé	Min	-	DT	LNCM
b) Introduction d'un nouveau fabricant de la substance active sur la base d'un DMF	Maj	Mat 1ere+ BA	DT	LNCM
c) Le fabricant proposé applique un procédé de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différents, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, comme le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité	Maj	-	DT	LNCM
d) Nouveau fabricant de matières pour lequel une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST est requise	Maj	-	DT	LNCM
e) Le changement concerne une substance active biologique ou une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire utilisé dans la fabrication d'un produit biologique/immunologique	Maj	-	DT	LNCM
f) Changements dans les modalités des essais de contrôle de qualité pour le remplacement de la substance active ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots	Maj	-	DT	LNCM
B.I.a.2. Changements dans le procédé de fabrication de la substance active				
a) Changement mineur dans le procédé de fabrication de la substance active	Maj	-	DT	LNCM
b) Changement important dans le procédé de fabrication de la substance active, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament	Maj	-	DT	LNCM
c) Le changement concerne une substance biologique/immunologique ou l'utilisation d'une substance dérivée chimiquement différente dans la fabrication d'un médicament biologique/immunologique et n'est pas lié à un protocole	Maj	-	DT	LNCM
d) Le changement concerne un médicament à base de plantes et porte sur	Maj	-	DT	LNCM

l'origine géographique, le procédé de fabrication ou la production				
e) Changement mineur de la partie confidentielle d'un dossier permanent de la substance active	Maj	-	DT	LNCM
B.I.a.3. Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) de la substance active ou de la substance intermédiaire				
a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot	Min	-	DT	LNCM
b) Réduction de la taille du lot	Min	-	DT	LNCM
c) La modification nécessite l'évaluation de la comparabilité d'une substance active biologique/immunologique	Maj	-	DT	LNCM
d) Plus de dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot	Maj	-	DT	LNCM
e) L'échelle pour une substance active biologique/immunologique est augmentée/diminuée sans changement de procédé (p. ex. duplication d'une ligne)	Maj	-	DT	LNCM
B.I.a.4. Changement dans les essais en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication de la substance active				
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	Maj	-	DT	LNCM
b) Ajout de nouveaux essais et limites en cours de fabrication	Maj	-	DT	LNCM
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	Maj	-	DT	LNCM
d) Extension des limites approuvées appliquées en cours de fabrication, susceptibles d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active	Maj	-	DT	LNCM
e) Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active	Maj	-	DT	LNCM
f) Ajout ou suppression d'un essai en cours de fabrication pour des raisons de sécurité ou de qualité	Maj	-	DT	LNCM
B.I.a.5. Changements dans la substance active d'un vaccin saisonnier, pré-pandémique ou pandémique contre la grippe humaine				
a) Remplacement de la ou des souches d'un vaccin saisonnier, pré-pandémique ou pandémique contre la grippe humaine	Maj	-	DT	LNCM

Abrév.

Maj : Modification Majeure

DT : Demi-Tarif

LNCM : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

B.I.b) Contrôle de la substance active

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.I.b.1. Changement des paramètres de spécification et/ou des limites d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisé(e) dans le procédé de fabrication de la substance active				
a) Resserrement des limites de spécification	Min	-	DT	LNCM
b) Ajout d'un nouveau paramètre de la spécification et de sa méthode d'essai correspondante	Min	-	DT	LNCM
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)	Maj	-	DT	LNCM
d) Suppression d'un paramètre de spécification susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini	Maj	-	DT	LNCM
e) Modification en dehors du champ des limites de spécifications pour la substance active	Maj	-	DT	LNCM
f) Extension des limites des spécifications approuvées pour les matières premières et substances intermédiaires, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini	Maj	-	DT	LNCM
g) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des substances biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification pour des raisons de sécurité ou de qualité	Maj	-	DT	LNCM
B.I.b.2. Changement dans la procédure d'essai de la substance active ou dans les matières premières, réactifs ou substances intermédiaires utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active				
a) Modifications mineures d'une procédure d'essai approuvée	Min	-	DT	LNCM
b) Suppression d'une procédure d'essai pour la substance active ou une matière première, un réactif ou une substance intermédiaire, lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	Maj	-	DT	LNCM
c) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour un réactif, n'ayant pas d'effet significatif sur la qualité globale de la substance active	Min	-	DT	LNCM

d) Changement (remplacement) dans une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou dans une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique, p. ex. empreinte peptidique, empreinte glucidique, etc.	Maj	-	DT	LNCM
e) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) de la substance active ou d'une matière première ou d'une substance intermédiaire	Maj	-	DT	LNCM

B.I.c) Système de fermeture du contenant

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.I.c.1. Changement dans le conditionnement primaire de la substance active				
a) Composition qualitative et/ou quantitative	Maj	-	DT	LNCM
b) Composition qualitative et/ou quantitative pour les substances actives biologiques ou immunologiques stériles et non congelées	Maj	-	DT	LNCM
c) Substances actives liquides (non stériles)	Maj	-	DT	LNCM
B.I.c.2. Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire de la substance active				
a) Resserrement des limites de spécification	Min	-	DT	LNCM
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification à la spécification et de sa méthode d'essai correspondante	Min	-	DT	LNCM
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)	Maj	-	DT	LNCM
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification pour des raisons de sécurité ou de qualité	Maj	-	DT	LNCM
B.I.c.3. Changement dans la procédure d'essai du conditionnement primaire de la substance active				
a) Modifications mineures d'une procédure d'essai approuvée	Min	-	DT	LNCM
b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	Min	-	DT	LNCM
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	Min	-	DT	LNCM

B.I.d) *Stabilité*

B.I.d.1. Changement dans la période de contre-essai/de stockage ou dans les conditions de stockage de la substance active				
a) Période de contre-essai/de stockage				
1. Réduction	Min	-	DT	LNCM
2. Extension de la période de contre-essai sur la base d'une extrapolation des données de stabilité non conformes aux lignes directrices ICH (*)	Maj	-	DT	LNCM
3. Extension de la période de stockage d'une substance active biologique/immunologique non conforme à un protocole de stabilité approuvé	Maj	-	DT	LNCM
4. Extension ou introduction d'une période de contre-essai/de stockage sur la base de données en temps réel	Maj	-	DT	LNCM
b) Conditions de stockage				
1. Adoption de conditions de stockage de la substance active plus restrictives	Min	-	DT	LNCM
2. Changement dans les conditions de stockage de substances actives biologiques ou immunologiques lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé	Maj	-	DT	LNCM
3. Changement dans les conditions de stockage de la substance active	Maj	-	DT	LNCM

B.I.e) Intervalle de tolérance

B.I.e.1. Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour la substance active, concernant				
a) Une opération unitaire dans le procédé de fabrication de la substance active, y compris les contrôles résultant en cours de fabrication et/ou les procédures d'essai	Maj	-	DT	LNCM
b) Procédures d'essai pour les matières premières, les réactifs, les substances intermédiaires et/ou la substance active	Maj	-	DT	LNCM
B.I.e.2. Introduction d'un protocole de gestion des modifications après autorisation relatif à la substance active	Maj	-	DT	LNCM
B.I.e.3. Suppression d'un protocole approuvé de gestion des modifications relatif à la substance active	Maj	-	DT	LNCM

B.II PRODUIT FINI

B.II.a) Description et composition

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.a.1. Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments				
a) Changement de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages (encres)	Min	-	PT	LNCM
b) Changement des lignes de sécabilité destinées à une division en parts égales	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
B.II.a.2. Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique				
a) Comprimés à libération immédiate, capsules, suppositoires ou ovules	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
B.II.a.3. Changements dans la composition (excipients) du produit fini				
a) Changements dans le système de coloration ou d'aromatisation				
1. Ajout, suppression ou remplacement	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
2. Augmentation ou réduction	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
b) Autres excipients				
1. Tout ajustement Mineur de la composition quantitative du produit fini pour ce qui est des excipients	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
2. Changements qualitatifs ou quantitatifs dans un ou plusieurs excipients susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité du médicament	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
3. Changement concernant un médicament biologique/immunologique	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
4. Tout nouvel excipient incluant l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale, pour lequel une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST est requise	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
5. Changement étayé par une étude sur la bioéquivalence	Maj	Cf Tab	PT	LNCM

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
		4		
6. Remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles, de solubilité et à un niveau similaire	Min	Cf Tab 4	PT	LNCM
B.II.a.4. Changement dans le poids de l'enrobage des formes de dosage à usage oral ou dans le poids des capsules				
a) Formes pharmaceutiques solides à usage oral	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée pour lesquelles l'enrobage est un facteur déterminant pour le mécanisme de libération	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
B.II.a.5. Changement dans la concentration d'un médicament unidose, utilisation totale, à usage parentéral, lorsque la quantité de substance active par dose unitaire (c'est-à-dire le dosage) reste inchangée	Maj	Cf Tab 4	PT	LNCM
B.II.a.6. Suppression du récipient à solvant/diluant dans l'emballage	Maj	-	-	CT

Abrév.

PT : Plein Tarif

CT : Comité Technique

Cf.Tab 4 : Se reporter à la table 4 P.21 pour identifier la quantité des échantillons à déposer.

B.II.b) *Fabrication*

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.b.1. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini				
a) Site de conditionnement secondaire	Min	-	DT	LNCM
b) Site de conditionnement primaire	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
c) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
d) Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
f) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, hormis la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles fabriqués selon une méthode aseptique, à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
B.II.b.2. Changement dans les modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini				
a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu le contrôle des lots	Min	-	DT	LNCM
b) Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots				
Sans contrôle des lots	Min	-	-	LNCM
Avec contrôle des lots	Min	-	DT	LNCM
Avec contrôle des lots pour un médicament biologique/immunologique et l'une des méthodes d'essai appliquées dans ce site est une méthode biologique, immunologique ou immunochimique	Maj	-	DT	LNCM
B.II.b.3. Changement dans le procédé de fabrication du produit fini				
a) Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une forme de dosage solide par voie orale ou de solutions à libération immédiate par voie orale	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
b) Changement important dans le procédé de fabrication, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
c) Le produit est un médicament biologique ou immunologique et le changement nécessite une évaluation de la comparabilité	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
d) Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
e) Introduction ou augmentation du surdosage utilisé pour la substance active	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
f) Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une suspension aqueuse buvable	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.b.4. Changement de la taille du lot (y compris des gammes de taille de lot) du produit fini				
a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot	Min	-	DT	LNCM
b) Jusqu'à dix fois inférieure	Min	-	DT	LNCM
c) Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un médicament biologique ou immunologique	Maj	-	DT	LNCM
d) Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes	Maj	-	DT	LNCM
e) Plus de dix fois supérieure à la taille actuelle approuvée du lot destiné à une libération immédiate	Maj	-	DT	LNCM
f) L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (p. ex. duplication d'une ligne)	Maj	-	DT	LNCM
B.II.b.5. Changement dans les essais en cours de fabrication ou les limites appliquées durant la fabrication du produit fini				
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	Min	-	DT	LNCM
b) Ajout de nouveaux essais et de nouvelles limites	Min	-	DT	LNCM
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	Maj	-	DT	LNCM
d) Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	Maj	-	DT	LNCM
e) Extension des limites IPC approuvées, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	Maj	-	DT	LNCM
f) Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication pour des raisons de sécurité ou de qualité	Maj	-	DT	LNCM

B.II.c) Contrôle des excipients

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.c.1. Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites d'un excipient				
a) Resserrement des limites de spécification	Min	-	DT	LNCM
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification avec sa méthode d'essai correspondante	Min	-	DT	LNCM
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)	Maj	-	DT	LNCM
d) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées	Maj	-	DT	LNCM
e) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	Maj	-	DT	LNCM
f) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des médicaments biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification pour des raisons de sécurité ou de qualité	Maj	-	DT	LNCM
B.II.c.2. Changement de la procédure d'essai d'un excipient				
a) Modifications mineures d'une procédure d'essai approuvée	Min	-	DT	LNCM
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	Min	-	DT	LNCM
c) Remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique	Maj	-	DT	LNCM
d) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	Maj	-	DT	LNCM
B.II.c.3. Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST				
a) Remplacement d'un matériau présentant un risque d'EST par une substance végétale ou de synthèse				
1. Pour les excipients ou les réactifs non utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique ou immunologique ou d'un médicament biologique ou immunologique	Maj	-	DT	LNCM
2. Pour les excipients ou les réactifs utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique ou immunologique ou d'un médicament	Maj	-	DT	LNCM

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
biologique ou immunologique				
b) Changement ou introduction d'un matériau présentant un risque d'EST ou son remplacement par un autre matériau présentant un risque d'EST, non couvert par un certificat de conformité EST	Maj	-	DT	LNCM
B.II.c.4. Changement dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (s'il est décrit dans le dossier)				
a) Changement Mineur dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée	Maj	-	DT	LNCM
b) Les spécifications sont affectées ou il y a un changement dans les propriétés physico-chimiques de l'excipient, susceptible de nuire à la qualité du produit fini	Maj	-	DT	LNCM
c) L'excipient est une substance biologique ou immunologique.	Maj	-	DT	LNCM

 B.II.d) *Contrôle du produit fini*

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.d.1. Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini				
a) Resserrement des limites de spécification	Min	-	DT	-
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec sa méthode d'essai correspondante	Min	-	DT	-
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)	Maj	-	DT	LNCM
d) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées	Maj	-	DT	LNCM
e) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	Maj	-	DT	LNCM
f) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des médicaments biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification pour des raisons de sécurité ou de qualité	Maj	-	DT	LNCM

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.d.2. Changement dans la procédure d'essai du produit fini				
a) Modifications mineures d'une procédure d'essai approuvée	Maj	-	DT	LNCM
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une méthode alternative est déjà autorisée	Maj	-	DT	LNCM
c) Remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique	Maj	-	DT	LNCM
d) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	Maj	-	DT	LNCM
B.II.d.3. Modifications liées à l'introduction de la libération en temps réel ou de la libération paramétrique dans la fabrication du produit fini				
	Maj	-	DT	LNCM

B.II.e) *Système de fermeture du contenant*

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.e.1. Changement dans le conditionnement primaire du produit fini				
a) Composition qualitative et quantitative				
Formes pharmaceutiques solides	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
Le changement concerne un conditionnement moins protecteur entraînant des modifications dans les conditions de stockage et/ou une réduction de la durée de conservation	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
b) Type de contenant				
1. Formes pharmaceutiques solides, semi-solides et liquides non stériles	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
2. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.e.2. Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire du produit fini				
a) Resserrement des limites de spécification	Min	-	DT	LNCM
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec sa méthode d'essai correspondante	Min	-	DT	LNCM
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (p. ex. suppression d'un paramètre obsolète)	Maj	-	DT	LNCM
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification pour des raisons de sécurité ou de qualité	Maj	-	DT	LNCM
B.II.e.3. Changement dans la procédure d'essai du conditionnement primaire du produit fini				
a) Changements Mineurs dans une procédure d'essai approuvée	Min	-	DT	LNCM
b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	Maj	-	DT	LNCM
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	Maj	-	DT	LNCM
B.II.e.4. Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire)				
a) Médicaments non stériles	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
b) Le changement de la forme ou des dimensions concerne un élément fondamental du matériau de conditionnement, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
c) Médicaments stériles	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
B.II.e.5. Changement de la taille de l'emballage du produit fini *				
a) Changement du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage *				
1. Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées (sans changement de conditionnement primaire)*	Maj	3boites	PT	DPM
2. Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées (avec changement de la nature du	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
conditionnement primaire(Type/ Matériau/ Fournisseur)*				
a) Suppression d'une ou de plusieurs tailles d'emballage	Maj	1 boîte	DT	DPM
b) Changement du poids/volume de remplissage de médicaments stériles multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage parentéral et de médicaments biologiques/immunologiques multidoses à usage parentéral*	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
c) Changement du poids/volume de remplissage de médicaments multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage non parentéral *	Maj	Cf Tab 4	DT	LNCM
<i>*Ces changements de présentation ne peuvent être considérés comme modification que lorsque un arrêt de la commercialisation de la présentation initiale est prévu. Si ce n'est pas le cas, c'est une nouvelle demande d'AMM qui doit être déposée. (Cf extension de gamme)</i>				
B.II.e.6. Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini [p. ex. couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)]				
a) Changement qui a une incidence sur les informations «produit»	Min	-	-	LNCM
b) Changement qui n'a pas d'incidence sur les informations «produit»	Min	-	-	LNCM
B.II.e.7. Changement du fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement sans changement de la nature du conditionnement				
a) Suppression d'un fournisseur à l'exception des formes liquide en contact avec du plastiques	Min	-	DT	LNCM
b) Remplacement ou ajout d'un fournisseur	Min	-	DT	LNCM
c) Tout changement concernant des fournisseurs de chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs	Maj	-	DT	LNCM
d) Tout changement concernant des fournisseurs de poches forme liquide en contact avec du plastiques	Maj	-	DT	LNCM

B.II.f) *Stabilité*

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.f.1. Changement de la durée de conservation ou des conditions de stockage du produit fini				
a) Réduction de la durée de conservation du produit fini				
Tel que conditionné pour la vente	Min	-	DT	-
Après la première ouverture	Min	-	-	-
Après dilution ou reconstitution	Min	-	-	-
b) Extension de la durée de conservation du produit fini				
Tel que conditionné pour la vente (sur la base de données en temps réel)	Maj	-	DT	LNCM
Après la première ouverture (sur la base de données en temps réel)	Maj	-	DT	LNCM
Après dilution ou reconstitution (sur la base de données en temps réel)	Maj	-	DT	LNCM
Extension de la durée de conservation fondée sur l'extrapolation de données sur la stabilité qui ne sont pas en conformité avec les lignes directrices ICH	Maj	-	DT	LNCM
Extension de la période de stockage d'un médicament biologique/immunologique conformément à un protocole de stabilité approuvé	Maj	-	DT	LNCM
c) Changement concernant les conditions de stockage des médicaments biologiques, lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées en conformité avec un protocole de stabilité approuvé	Maj	-	DT	LNCM
d) du produit fini ou du produit dilué/reconstitué	Maj	-	DT	LNCM

B.II.g) Intervalle de tolérance

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
B.II.g.1. Introduction d'un nouvel intervalle de tolérance ou extension d'un intervalle de tolérance approuvé pour le produit fini, à l'exclusion des médicaments biologiques, concernant				
a) Une ou plusieurs opérations unitaires dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris les contrôles en cours de fabrication et/ou les procédures d'essai en résultant	Maj	-	DT	LNCM
b) Procédures d'essai pour les excipients/intermédiaires et/ou le produit fini	Maj	-	DT	LNCM
B.II.g.2. Introduction d'un protocole de gestion des modifications après autorisation relatif au produit fini				
	Maj	-	DT	LNCM
B.II.g.3. Suppression d'un protocole de gestion des modifications après autorisation relatif au produit fini				
	Maj	-	DT	LNCM

B.III. CEP/EST/MONOGRAPHIES

	Procédure	Echantillon	Payement	Avis
B.III.1. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé				
pour une substance active pour une matière première/un réactif/une substance intermédiaire utilisé(e) dans le procédé de fabrication de la substance active pour un excipient				
a) Certificat de conformité à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne				
Nouveau certificat présenté par un fabricant déjà approuvé	Min	-	DT	LNCM
Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	Min	-	DT	LNCM
Nouveau certificat présenté par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	Maj	-	DT	LNCM
b) Certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST pour une substance active, une matière première, un réactif, une substance intermédiaire ou un excipient				
1. Nouveau certificat pour une substance active, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	Maj	-	DT	LNCM
2. Nouveau certificat pour une matière première, un réactif, une substance	Maj	-	DT	LNCM

intermédiaire ou un excipient, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé				
3. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	Min	-	DT	LNCM
B.III.2. Changement en vue de se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre				
a) Changement des spécifications d'une substance ne figurant pas auparavant dans la pharmacopée européenne en vue de se conformer à celle-ci ou à la pharmacopée nationale d'un État membre				
1. Substance active	Min	-	DT	LNCM
2. Excipient/substance active/matière première	Min	-	DT	LNCM
b) Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre	Min	-	DT	LNCM
c) Changement des spécifications en vue de passer de la pharmacopée nationale d'un État membre à la pharmacopée européenne.	Min	-	DT	LNCM

C. MODIFICATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ ET LA PHARMACOVIGILANCE

C.I. MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
C.I.1. Changement du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice	Min	-	-	CNPV
C.I.2. Changement du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice d'un médicament générique/hybride/biosimilaire à la suite d'une évaluation du même changement apporté au produit de référence				
a) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements pour lesquels le titulaire de l'AMM ne soumet pas de nouvelles informations complémentaires	Min	-	-	CNPV
b) Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire de l'AMM (p. ex. comparabilité)	Min	-	-	CNPV
C.I.3. Modifications liées à d'importants changements dans le résumé des caractéristiques du produit, dus notamment à de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance	Min	-	-	CNPV

	Procédure	Echantillons	Payement	Avis
C.I.6. Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques				
a) Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée	Maj	-	DT	CS CT
b) Suppression d'une indication thérapeutique	Min	-	-	DPM
C.I.7. Suppression:				
a) d'une forme pharmaceutique	Min	-	-	DPM
b) d'un dosage	Min	-	-	DPM
C.I.8. Introduction d'un nouveau système de pharmacovigilance				
	Min	-	-	CNPV
C.I.9. Changements apportés à un système de pharmacovigilance existant				
a) Changement concernant la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance	Min	-	-	CNPV
b) Changement des coordonnées de la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance	Min	-	-	CNPV
c) Changement des modalités de suppléance de la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance	Min	-	-	CNPV
d) Changement dans la base de données sur la sécurité (p. ex. introduction d'une nouvelle base de données sur la sécurité, y compris le transfert de la collecte de données sur la sécurité et/ou l'analyse et la déclaration vers le nouveau système)	Min	-	-	CNPV
e) Changements dans les principaux arrangements contractuels avec d'autres personnes ou organisations qui jouent un rôle dans le respect des obligations en matière de pharmacovigilance et sont décrites dans la DDSP, notamment en cas de sous-traitance de la déclaration électronique des rapports de sécurité, des principales bases de données, de la détection des signaux ou de l'établissement de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)	Min	-	-	CNPV
f) Suppression de thèmes faisant l'objet d'une ou de plusieurs procédures écrites, décrivant les activités de pharmacovigilance	Min	-	-	CNPV
g) Changement du site menant les activités de pharmacovigilance	Min	-	-	CNPV

Abrév.

CNPV : Centre National de Pharmacovigilance

CS : Commission Spécialisée