

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kompletiranje dokumentacije vrši se kroz postupak obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet za sve zahtjeve koji se podnose ALMBIH od 01.01.2019. godine, izuzev lijekova koji su dozvolu za stavljanje lijeka u promet (u daljem tekstu: dozvola) dobili na osnovu člana 33. Pravilnika o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik BiH“, br. 75/11) u daljem tekstu: Pravilnik, i koji posjeduju važeću dozvolu za stavljanje u promet u Evropskoj Uniji (u daljem tekstu: EU) koja je izdata na osnovu provedenog centralizovanog postupka (u daljem tekstu CP postupak).

Postupak obnove dozvole sa kompletiranom dokumentacijom omogućen je članom 41. Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, br: 58/08): u daljem tekstu: Zakon.

Uz dokumentaciju koja se inače prilaže uz zahtjev za obnovu dozvole, a propisanu Pravilnikom, potrebno je dodatno priložiti:

- Izjavu o usklađenosti dokumentacije o lijeku sa sadržajem dokumentacije o lijeku datim u tabeli 1. (obrazac izjave kao Prilog 1 ovog vodiča);
- Izjavu odgovorne osobe za stavljanje lijeka u promet da su tokom perioda važenja dozvole poštovane odredbe iz člana 44. Zakona i odredbe Pravilnika, te da dokumentacija priložena uz zahtjev za obnovu dozvole ne sadrži druge podatke u odnosu na ranije prihvaćene, odobrene, prijavljene (obrazac izjave kao Prilog 4 ovog vodiča);
- Modul 1: obrazloženje za pojedine vrste zahtjeva (1.5.1 i 1.5.2);
- Konsolidovane module 2, 3, 4 i 5;
- Rezultate procjene razumljivosti uputstva za pacijenta provedene u saradnji sa ciljnim grupama bolesnika - Test razumljivosti (eng. *patient friendly*);
- Nacrt pakovanja lijeka (eng. *mock up*) sa navedenim nazivom lijeka Brajevim pismom i izjavu o tačnosti podataka navedenih Brajevim pismom na pakovanju lijeka datu od strane osobe odgovorne za stavljanje lijeka u promet (obrazac izjave kao Prilog 2 ovog vodiča), ili obrazloženje za nenavođenja naziva Brajevim pismom (slučajevi definisani smjernicom "*Guidance concerning the Braille requirements for labelling and the package leaflet*").

Izjave koje se prilažu uz zahtjev za obnovu dozvole sa kompletiranom dokumentacijom: Izjava o usklađenosti dokumentacije o lijeku i Izjava odgovorne osobe za stavljanje lijeka u promet da su tokom perioda važenja dozvole poštovane odredbe iz člana 44. Zakona i odredbe Pravilnika, treba da se odnose na svu dokumentaciju o lijeku. Ukoliko se prilikom ocjene zahtjeva konstatuje da izjave ne odgovaraju stvarnom stanju, razmotriće se odbacivanje zahtjeva za obnovu dozvole zbog nepoštivanja člana 44. Zakona.

***Napomena:** izmjene je potrebno blagovremeno prijavljivati i nije prihvatljivo, i propisima koji su na snazi utemeljeno, zahtjeve za izmjene podnositi neposredno prije podnošenja zahtjevu za obnovu.

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Obrazloženje za odabrani tip zahtjeva:

U dijelu 1.5 Modula 1, podnositelj zahtjeva je u obavezi da pruži informacije/obrazloženje za izabrani tip zahtjeva iz člana 34. Zakona, odnosno, člana 23, 25, 26 ili 27. Pravilnika, odnosno:

1.5.1 Informacije za bibliografski tip aplikacije,

1.5.2 Informacije za generički, hibridni ili sličan biološki lijek (biosimilar).

Obrazloženje treba da proističe iz podataka u dokumentaciji, koji su prikazani u dijelovima 2.4 i 2.5 Modula 2, kao i u pretkliničkoj i kliničkoj dokumentaciji o lijeku koja je sadržana u Modulima 4 i 5 (dio III i dio IV u STD – formatu).

Ujedno, dijelovi 2.4 i 2.5 Modula 2 treba da se temelje na dokumentaciji u Modulima 4 i 5 - iz njih treba da je vidljivo da pretklinička i klinička dokumentacija na koju se odnose, predstavlja valjan osnov za odabrani tip zahtjeva u postupku obnove dozvole sa kompletiranom dokumentacijom.

U slučaju kada dijelovi 2.4 i 2.5 Modula 2 dostavljeni u ranije provedenim postupcima, potvrđuju da pretklinička i klinička dokumentacija o lijeku predstavlja valjan osnov za odabrani tip zahtjeva u postupku obnove dozvole sa kompletiranom dokumentacijom, potrebno ih je ponovo priložiti (priložiti kopije ranije dostavljenih dijelova 2.4 i 2.5 Modula 2).

U suprotnom, trebalo bi uz zahtjev za obnovu dostaviti nove dijelove 2.4 i 2.5 Modula 2, a dokumentaciju u Modulima 4 i 5, prema potrebi, dopuniti.

U toku ocjene zahtjeva za obnovu dozvole sa kompletiranom dokumentacijom vršiće se preispitivanje tipova aplikacije i biće dozvoljena promjena tipa aplikacije ako dokumentacija ne bude podupirala dotadašnji tip zahtjeva (npr. literaturne reference u vrijeme davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet koja je predmet obnove, nisu bile propisane u opsegu i prema kriterijumima koji su definisani važećim propisima u BiH).

Test razumljivosti:

Razumljivost uputstva za pacijenta potrebno je ispitati kod ciljnih grupa korisnika u skladu sa članom 14. stav (3) Pravilnika. Za detaljnija pojašnjenja treba se koristiti smjernicama:

- *"Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal product for human use", Revision 1, 12 January 2009;*
- *"Guidance concerning consultation with target patient groups for the package leaflet", May 2006;*
- *"Consultation with Target Patient Groups - Meeting the requirements of Article 59(3) without the need for a full test - Recommendations for bridging", CMDh, Revision 2, December 2016.*

Brajevo označavanje

Brajevo označavanje potrebno je uraditi u skladu sa članom 16. i članom 17. Pravilnika. Za detaljnija pojašnjenja treba se koristiti smjernicom *"Guidance concerning the Braille requirements for labelling and the package leaflet"*.

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dokumentacija o lijeku koju nije potrebno prethodno prijaviti kao izmjenu, a koja se dostavlja uz zahtjev za obnovu dozvole sa kompletiranom dokumentacijom, je:

1. pretklinička i klinička dokumentacija koja je dostavljena za predloženi tip zahtjeva u postupku obnove dozvole sa kompletiranom dokumentacijom, i koja je u skladu sa važećim propisima za lijekove u BiH, npr:
 - a) dostavljanje novih podataka/dokumentacije o lijeku za zakonsku osnovu član 23. Pravilnika – zahtjev sa bibliografskim podacima, za koju literaturni podaci u vrijeme davanja dozvole koja je predmet obnove, nisu bili propisani u opsegu i prema kriterijumima koji su definisani važećim propisima u BiH,
 - b) dostavljanje rezultata ispitivanja bioekvivalencije uz zahtjev u skladu sa članom 25. Pravilnika – zahtjev za generički lijek ili
 - c) dostavljanje rezultata kliničkih ispitivanja uz zahtjev u skladu sa članom 25. stav 7. (hibridni tip aplikacije) ili u skladu sa članom 22. (zahtjev sa sopstvenom dokumentacijom) ili u skladu sa članom 24. (zahtjev sa mješovitom dokumentacijom koju čine rezultati o sprovedenim kliničkim i/ili pretkliničkim ispitivanjima i naučni literaturni podaci);
2. Izmjene u tekstu sažetka karakteristika lijeka i/ili uputstva za pacijenta bez sadržajnih izmjena, npr. prikladnija jezička i stručna terminologija;
3. Usklađivanje terminologije sa važećim farmakopejama i EDQM – standardnim terminima;
4. Prevođenje uputstva za pacijenta u oblik razumljiv korisniku (eng. *patient friendly*) na osnovu rezultata procjene razumljivosti uputstva za pacijenta;
5. Navođenje naziva lijeka Brajevim pismom na pakovanju lijeka.

Navedene izmjene/dopune podataka treba pobrojati u propratnom pismu koji ide uz zahtjev za obnovu dozvole sa kompletiranom dokumentacijom (kratko opisati o kojim izmjenama je riječ i navesti dijelove dokumentacije o lijeku koji se mijenjaju/dopunjavaju, te koje su razlike u odnosu na zadnje odobrene podatke).

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Prilog 1.

[memorandum nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet]

Banja Luka, datum: _____

IZJAVA O USKLAĐENOSTI DOKUMENTACIJE O LIJEKU

(navesti naziv i adresu sjedišta nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet) kao nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet (navesti naziv lijeka, jačinu i farmaceutski oblik, naziv aktivne supstance) u promet, datog rješenjem Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH broj: _____ od (navesti podatke o zadnjem datom Rješenju za davanje ili obnovu dozvole), izjavljujem da dokumentacija o lijeku priložena uz zahtjev za obnovu dozvole sa kompletiranom dokumentacijom uključuje najnovija naučna i tehnička dostignuća u proizvodnji i provjeri kvaliteta lijeka, kao i najnovije raspoložive podatke o bezbjednosti primjene i efikasnosti lijeka.

Sljedeći dio izjave nosilac dozvole navodi **samo kada je primjenjivo**, za lijekove koji imaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet i u Evropskoj uniji:

Podaci o odobrenju za stavljanje gore navedenog lijeka u promet u Evropskoj uniji i vrsta postupka na osnovu kojega je dato odobrenje u Evropskoj uniji: _____

Dokumentacija o lijeku na koju se odnosi ova Izjava, pobrojana je u Tabeli 1. „Sadržaj dokumentacije o lijeku“, i sastavni je dio ove Izjave.

Prilog:

Tabela 1. „Sadržaj dokumentacije o lijeku“

Odgovorna osoba za stavljanje lijeka u promet:

Potpis i pečat

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tabela 1. Sadržaj dokumentacije o lijeku
1.1. Sadržaj Modula 2 dokumentacije o lijeku

MODULE 2 - COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES					
CTD: NtA, Vol. 2B, Presentation and content of the dossier = oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 75/11)		Sadržano označiti <input checked="" type="checkbox"/>	STD: NtA, Vol. 2B (Edition 1998) = oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 75/11)		Sadržano označiti <input checked="" type="checkbox"/>
2.1	Overall CTD Table of Contents of Modules 2, 3, 4, and 5	<input type="checkbox"/>	I.A	Table of Contents for remainder of the dossier	<input type="checkbox"/>
2.2	Introduction		I.C	Product profile	
2.3	Quality Overall Summary	<input type="checkbox"/>	I C 1	Expert report on the chemical, pharmaceutical and biological documentation	<input type="checkbox"/>
2.4	Non-clinical Overview (<i>označiti da je sadržan, a u nastavku tablice obavezno popuniti „Dodatni podaci o sadržaju Modula 2“</i>)	<input type="checkbox"/>	I C 2	Expert Report on the toxicopharmacological documentation	<input type="checkbox"/>
2.5	Clinical Overview (<i>označiti da je sadržan, a u nastavku tablice obavezno popuniti „Dodatni podaci o sadržaju Modula 2“</i>)	<input type="checkbox"/>	I C 3	Expert Report on the Clinical Documentation	<input type="checkbox"/>
2.6	Non-clinical Summary		I C 2	Appendices to the toxicopharmacological Expert Report	
2.6.1	Pharmacology Written Summary	<input type="checkbox"/>	I C 2	Written Summary	<input type="checkbox"/>
2.6.2	Pharmacology Tabulated Summary	<input type="checkbox"/>	I C 2	Tabular Formats	<input type="checkbox"/>
2.6.3	Pharmacokinetics Written Summary	<input type="checkbox"/>	I C 2	Written Summary	<input type="checkbox"/>
2.6.4	Pharmacokinetics Tabulated Summary	<input type="checkbox"/>	I C 2	Tabular Formats	<input type="checkbox"/>
2.6.5	Toxicology Written Summary	<input type="checkbox"/>		---	
2.6.6	Toxicology Tabulated Summary		I C 2	Tabular Formats	
2.7	Clinical Summary		I C 3	Appendices to the clinical Expert Report	
2.7.1	Summary of biopharmaceutics and associated analytical methods	<input type="checkbox"/>	I C 3	Written Summary	<input type="checkbox"/>
2.7.2	Summary of clinical pharmacology studies	<input type="checkbox"/>	I C 3	Written Summary	<input type="checkbox"/>
2.7.3	Summary of clinical efficacy	<input type="checkbox"/>	I C 3	Written Summary	<input type="checkbox"/>
2.7.4	Summary of clinical safety	<input type="checkbox"/>	I C 3	Written Summary	<input type="checkbox"/>
2.7.5	Synopses of Individual Studies	<input type="checkbox"/>	I C 3	Tabular Formats	<input type="checkbox"/>
<p>Dodatni podaci o sadržaju Modula 2 (obavezno označiti slučaj koji je primjenjen):</p> <p><input type="checkbox"/> 2.4. Izvještaj stručnjaka o prekliničkoj dokumentaciji (<i>Non-clinical Overview</i>) i sve dopune izvještaja (<i>Addendum report</i>) urađene u skladu sa prilogom 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 2.5. Izvještaj stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji (<i>Clinical Overview</i>) i sve dopune izvještaja (<i>Addendum report</i>) urađene u skladu sa prilogom 3.</p> <p style="text-align: center;">ILI</p> <p>Dostavljeni novi izvještaji stručnjaka (obavezno označiti slučaj koji je primjenjen):</p> <p><input type="checkbox"/> 2.4. Izvještaj stručnjaka o prekliničkoj dokumentaciji (<i>Non-clinical Overview</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> 2.5. Izvještaj stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji (<i>Clinical Overview</i>)</p> <p>Ostale napomene / navesti ako je potrebno dodatno pojašnjenje sadržaja Modula 2:</p>					

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

1.2. Sadržaj Modula 3 dokumentacije o lijeku

MODULE 3 – QUALITY					
CTD: NtA, Vol. 2B, Presentation and content of the dossier = oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 75/11)		Sadržano označiti <input checked="" type="checkbox"/>	STD: NtA, Vol. 2B (Edition 1998) = oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 75/11)		Sadržano označiti <input checked="" type="checkbox"/>
3.1	MODULE 3 TABLE OF CONTENTS		---		
3.2	BODY OF DATA		II	Chemical, Pharmaceutical, Biological Documentation	
3.2.S	DRUG SUBSTANCE				
3.2.S.1	General Information		II C 1.2	Scientific Data	
3.2.S.1.1	Nomenclature	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.1	Nomenclature	<input type="checkbox"/>
3.2.S.1.2	Structure	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.2	Description: Structural formula	<input type="checkbox"/>
3.2.S.1.3	General Properties	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.5	Physico-chemical characterization	<input type="checkbox"/>
3.2.S.2	Manufacture		II C 1.2.3	Manufacture	
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.3	Name(s) address(es) of the manufacturing source(s)	<input type="checkbox"/>
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.3	Synthetic or manufacturing route Description of process	<input type="checkbox"/>
3.2.S.2.3	Control of materials	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.4	Quality control during manufacture	<input type="checkbox"/>
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.4	Quality control during manufacture	<input type="checkbox"/>
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	<input type="checkbox"/>	---		
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	<input type="checkbox"/>	---		
3.2.S.3	Characterisation				
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.5	Development chemistry	<input type="checkbox"/>
3.2.S.3.2	Impurities	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.6	Impurities	<input type="checkbox"/>
3.2.S.4	Control of drug substance		II C 1.1	Specifications and routine tests	
3.2.S.4.1	Specification	<input type="checkbox"/>	II C 1.1	Specifications and routine tests	<input type="checkbox"/>
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	<input type="checkbox"/>	II C 1.1	Specifications and routine tests	<input type="checkbox"/>
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.5	Development Chemistry: Analytical Validation	<input type="checkbox"/>
3.2.S.4.4	Batch analyses	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.7	Batch analysis	<input type="checkbox"/>
3.2.S.4.5	Justification of Specification	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.5	Development Chemistry: Comments on the choice of routine tests and standards	<input type="checkbox"/>
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	<input type="checkbox"/>	II C 1.2.5	Development chemistry: Full characterization of the primary reference material	<input type="checkbox"/>
			II C 1.2.7	Batch analysis: Reference material	<input type="checkbox"/>
3.2.S.6	Container Closure System	<input type="checkbox"/>	---		
3.2.S.7	Stability	<input type="checkbox"/>	II F 1	Stability Tests on Active Substance(s)	<input type="checkbox"/>
3.2.P	DRUG PRODUCT				
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	<input type="checkbox"/>	II A1 II A2	Composition and container (brief description)	<input type="checkbox"/>

**VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U
POSTUPKU OBNOVE
DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

3.2.P.2	Pharmaceutical Development	<input type="checkbox"/>	II A 4 II A3	Development Pharmaceutics and clinical trial formulae	<input type="checkbox"/>
3.2.P.2.4	Controls and critical steps and intermediates	<input type="checkbox"/>	II B3 II D	Manufacturing process (including in-process control and pharmaceutical assembly process) Control tests on intermediate products	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.2.P.3	Manufacture		II B	Method of Preparation	
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	<input type="checkbox"/>	I A	Administrative Data	<input type="checkbox"/>
3.2.P.3.2	Batch formula	<input type="checkbox"/>	II B 1	Manufacturing Formula	<input type="checkbox"/>
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	<input type="checkbox"/>	II B 2	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	<input type="checkbox"/>
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	<input type="checkbox"/>	II B 2	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	<input type="checkbox"/>
3.2.P.3.5	Process validation and / or evaluation	<input type="checkbox"/>	II B 3	Validation of the Process	<input type="checkbox"/>
3.2.P.4	Control of excipients		II C 2	Excipients(s)	
3.2.P.4.1	Specifications	<input type="checkbox"/>	II C 2.1	Specifications and routine tests	<input type="checkbox"/>
3.2.P.4.2	Analytical procedures	<input type="checkbox"/>	II C 2.1	Specifications and routine tests	<input type="checkbox"/>
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	<input type="checkbox"/>	II C 2.2	Scientific data	<input type="checkbox"/>
3.2.P.4.4	Justification of specifications	<input type="checkbox"/>	II C 2.2	Scientific data	<input type="checkbox"/>
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	<input type="checkbox"/>		---	
3.2.P.4.6	Novel Excipients (<i>ref to A 3</i>)	<input type="checkbox"/>	II C 2.2.1 II C 2.2	Excipient(s) not described in a pharmacopoeia, Scientific data	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.2.P.5	Control of drug product		II E	Control Tests on the Finished Product	
3.2.P.5.1	Specification(s)	<input type="checkbox"/>	II E 1.1 II F 2	Product specifications Quality specifications for the proposed shelf life	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	<input type="checkbox"/>	II E 1.2	Control Methods	<input type="checkbox"/>
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	<input type="checkbox"/>	II E 2.1	Analytical validation of methods	<input type="checkbox"/>
3.2.P.5.4	Batch analyses	<input type="checkbox"/>	II E 2.2	Batch analysis	<input type="checkbox"/>
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	<input type="checkbox"/>		---	
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	<input type="checkbox"/>	II E 2.1	Comments on the choice of routine tests and standards	<input type="checkbox"/>
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	<input type="checkbox"/>	II E 2.2	Batch analysis: Reference material	<input type="checkbox"/>
3.2.P.7	Container Closure System	<input type="checkbox"/>	II C 3	Packaging Material (Immediate Packaging)	<input type="checkbox"/>
3.2.P.8	Stability	<input type="checkbox"/>	II F 2	Stability Tests on the Finished Product	<input type="checkbox"/>
3.2.A	APPENDICES				
3.2.A.1	Facilities and Equipment	<input type="checkbox"/>		---	

**VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U
POSTUPKU OBNOVE
DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	<input type="checkbox"/>		---	
3.2.A.3	Excipients	<input type="checkbox"/>		---	
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	<input type="checkbox"/>	II B3	Validation of the process	<input type="checkbox"/>
3.3	LITERATURE REFERENCES	<input type="checkbox"/>	II Q	OTHER INFORMATION	<input type="checkbox"/>

Napomene uz obnovu dozvole:

- *zaokružiti slučaj koji je primjenjiv:*

a) priloženi Modul 3 uključuje sve ranije odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u i nema drugih izmjena podataka u Modulu 3 u trenutku podnošenja zahtjeva sa kompletnom dokumentacijom za obnovu

b) priloženi Modul 3 uključuje nove izmjene/dopune podataka u odnosu na zadnje odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u koje se ne moraju posebno prijaviti i mogu se uključiti u kompletiranu dokumentaciju

1.2. Sadržaj Modula 4 dokumentacije o lijeku

MODULE 4 - NONCLINICAL STUDY REPORTS					
CTD: NtA, Vol. 2B, Presentation and content of the dossier = oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 75/11)		Sadržano označiti <input checked="" type="checkbox"/>	STD: NtA, Vol. 2B (Edition 1998) = oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 75/11)		Sadržano označiti <input checked="" type="checkbox"/>
4.1	MODULE 4 TABLE OF CONTENTS		---		
4.2	STUDY REPORTS	<input type="checkbox"/>	III	TOXICO- DOCUMENTATION PHARMACOLOGICAL	<input type="checkbox"/>
4.2.1	PHARMACOLOGY		III F	PHARMACODYNAMICS	
4.2.1.1	Primary pharmacodynamics	<input type="checkbox"/>	III F 1	Pharmacodynamics effects relating to the proposed indications	<input type="checkbox"/>
4.2.1.2	Secondary pharmacodynamics	<input type="checkbox"/>	III F 2	General pharmacodynamics	<input type="checkbox"/>
4.2.1.3	Safety pharmacology	<input type="checkbox"/>	III F 2	General pharmacodynamics	<input type="checkbox"/>
4.2.1.4	Pharmacodynamic drug interactions	<input type="checkbox"/>	III F 3	Drug interactions	<input type="checkbox"/>
4.2.2	PHARMACOKINETICS		III G	PHARMACOKINETICS	
4.2.2.1	Analytical Methods and Validation Reports	<input type="checkbox"/>	III Q	Other Information	<input type="checkbox"/>
4.2.2.2	Absorption	<input type="checkbox"/>	III G 1 III G 2	Pharmacokinetics after a single dose Pharmacokinetics after repeated administration	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.2.2.3	Distribution	<input type="checkbox"/>	III G 3	Distribution in normal and pregnant animals	<input type="checkbox"/>
4.2.2.4	Metabolism	<input type="checkbox"/>	III G 4	Biotransformation	<input type="checkbox"/>
4.2.2.5	Excretion	<input type="checkbox"/>	III G 1, 2	Pharmacokinetics	<input type="checkbox"/>
4.2.2.6	Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)	<input type="checkbox"/>		---	
4.2.2.7	Other Pharmacokinetic Studies	<input type="checkbox"/>		---	
4.2.3	TOXICOLOGY		III A	TOXICITY	
4.2.3.1	Single-dose toxicity	<input type="checkbox"/>	III A 1	Single dose toxicity studies	<input type="checkbox"/>
4.2.3.2	Repeat-dose toxicity	<input type="checkbox"/>	III A 2	Repeated dose toxicity studies	<input type="checkbox"/>
4.2.3.3	Genotoxicity	<input type="checkbox"/>	III D	Mutagenic Potential	<input type="checkbox"/>
4.2.3.4	Carcinogenicity	<input type="checkbox"/>	III E	Carcinogenic Potential	<input type="checkbox"/>
4.2.3.5	Reproductive and developmental toxicity	<input type="checkbox"/>	III B III C	Reproductive Function Embryo-foetal and Perinatal Toxicity	<input type="checkbox"/>
4.2.3.6	Local tolerance	<input type="checkbox"/>	III H	Local Tolerance	<input type="checkbox"/>
4.2.3.7	Other toxicity studies	<input type="checkbox"/>	III Q	Other Information	<input type="checkbox"/>
4.3	LITERATURE REFERENCES	<input type="checkbox"/>	III Q	OTHER INFORMATION	<input type="checkbox"/>

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Napomene uz obnovu dozvole:

- *zaokružiti slučaj koji je primjenjiv:*

a) priloženi Modul 4 uključuje sve ranije odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u i nema drugih izmjena podataka u Modulu 4 u trenutku podnošenja zahtjeva za obnovu

b) priloženi Modul 4 uključuje nove izmjene/dopune podataka u odnosu na zadnje odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u koje se ne moraju posebno prijaviti i mogu se uključiti u kompletiranu dokumentaciju.

1.3. Sadržaj Modula 5 dokumentacije o lijeku

MODULE 5- CLINICAL STUDY REPORTS					
CTD: NtA, Vol. 2B, Presentation and content of the dossier = oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 75/11)	Sadržano označiti <input checked="" type="checkbox"/>		STD: NtA, Vol. 2B (Edition 1998) = oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 75/11)		Sadržano označiti <input checked="" type="checkbox"/>
5.1	MODULE 5 TABLE OF CONTENTS		---		
5.2	TABULAR LISTINGS OF ALL CLINICAL STUDIES	<input type="checkbox"/>	I C 3	EXPERT REPORT ON THE CLINICAL DOCUMENTATION, APPENDIX 2: WRITTEN SUMMARY – TABULAR OVERVIEW	<input type="checkbox"/>
5.3	CLINICAL STUDY REPORTS		IV	CLINICAL DOCUMENTATION	
5.3.1	Reports of Biopharmaceutic Studies	<input type="checkbox"/>	IV A 2	Pharmacokinetics	<input type="checkbox"/>
5.3.2	Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	<input type="checkbox"/>	IV A 2	Pharmacokinetics	<input type="checkbox"/>
5.3.3	Reports of human pharmacokinetic (PK) studies	<input type="checkbox"/>	IV A 2	Pharmacokinetics	<input type="checkbox"/>
5.3.4	Reports of human pharmacodynamic (PD) studies	<input type="checkbox"/>	IV A 1	Pharmacodynamics	<input type="checkbox"/>
5.3.5	Reports of efficacy and safety studies	<input type="checkbox"/>	IV B 1	Clinical Trials	<input type="checkbox"/>
5.3.6	Reports of post-marketing experience	<input type="checkbox"/>	IV B 2	Post-marketing experience (if available)	<input type="checkbox"/>
5.3.7	Case report forms and individual patient listings, when submitted	<input type="checkbox"/>	IV B 1	<i>Appendix to each clinical study report, when submitted (Appendix 16.3)</i>	<input type="checkbox"/>
5.4	LITERATURE REFERENCES	<input type="checkbox"/>	IV B 3 IV Q	PUBLISHED AND UNPUBLISHED EXPERIENCE (OTHER THAN 1) OTHER INFORMATION	<input type="checkbox"/>

Napomene uz obnovu dozvole:

- *zaokružiti slučaj koji je primjenjiv:*

a) priloženi Modul 5 uključuje sve ranije odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u i nema drugih izmjena podataka u Modulu 5 u trenutku podnošenja zahtjeva za obnovu

b) priloženi Modul 5 uključuje nove izmjene/dopune podataka u odnosu na zadnje odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u koje se ne moraju posebno prijaviti i mogu se uključiti u kompletiranu dokumentaciju

**VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U
POSTUPKU OBNOVE
DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Prilog 2.

**IZJAVA O TAČNOSTI PODATAKA NAVEDENIH BRAJEVIM (BRAILLE) PISMOM NA
PAKOVANJU LIJEKA**

Naziv lijeka:

Doza:

Farmaceutski oblik:

Aktivna supstanca:

Broj i datum Rješenja¹:

Vrsta i veličina pakovanja²:

1. Prijedlog podataka koji će se navesti Brajevim pismom na pakovanju:

2. Ispis podataka iz tačke 1. na Brajevom pismu:

3. Za ispis na Brajevom pismu je korišten „Marburg medium“ font:

DA

NE ako nije, navesti koji font, u nastavku pod obrazloženje

Obrazloženje podnosioca zahtjeva/nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet, ako podaci na Brajevom pismu nisu u skladu sa smjernicom Evropske komisije „Guidance concerning the Braille requirements for labelling and the package leaflet“:

4. Ispis na Brajevom pismu iz tačke 2. ove Izjave će biti ispravno otisnuti Brajevim pismom na pakovanju lijeka:

(navesti naziv i adresu podnosioca zahtjeva/nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet)

potvrđuje da će podaci iz tačke 2. biti ispravno otisnuti Brajevim pismom na pakovanju lijeka

Odgovorna osoba:

*(navesti ime, prezime i potpis, ovjeriti pečatom podnosioca
zahtjeva/nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet)*

¹ Rješenje o dozvoli za stavljanje lijeka u promet u BiH važeće u trenutku predaje zahtjeva za obnovu dozvole

² Navesti sve vrste i/ili veličine pakovanja koje će biti označene sa nazivom lijeka na Brajevom pismu predloženim pod tačkom 1. ove Potvrde

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Prilog 3. Dopuna izvještaja stručnjaka (*Addendum report*)

Dopuna izvještaja stručnjaka za pretklinički dio dokumentacije (*Addendum to non-clinical overview*)

Ukoliko nije bilo novih pretkliničkih podataka u periodu važenja dozvole to mora biti naglašeno u dopuni izvještaja stručnjaka za klinički dio dokumentacije (u sklopu *Addendum to the Clinical Overview*).

Ukoliko postoje nova saznanja, novi pretklinički podaci, potrebno je da se dostavi kritički osvrt stručnjaka na iste. Diskusija mora biti zasnovana na ponovnoj ocjeni odnosa korist-rizik, odnosno mora biti urađena ponovna ocjena bezbjednosti lijeka uvažavajući nove podatke koji su dobijeni u periodu važenja dozvole, koja je predmet obnove, kao i sve javno dostupne podatke.

Dopuna izvještaja stručnjaka za pretklinički dio dokumentacije (*Addendum to non-clinical overview*) mora biti potpisana od strane stručnjaka i priložena (Module 1.4.2). Stručnjak mora dodatno dati izjavu da su Agenciji predočeni i dostavljeni svi raspoloživi dodatni podaci (npr. rezultati novih pretkliničkih studija) koji su značajni za ocjenu odnosa korist-rizik.

Dopuna izvještaja stručnjaka za klinički dio dokumentacije (*Addendum to clinical overview*)

Dopuna izvještaja stručnjaka za klinički dio dokumentacije (u daljem tekstu: dopuna izvještaja) mora da sadrži kritičku diskusiju i ocjenu trenutno važećeg odnosa korist-rizik za posmatrani lijek, uvažavajući:

- a) konsolidovane podatke koji se odnose na efikasnost i bezbjednost primjene lijeka, a koji su prikupljeni u periodu važenja dozvole koja je predmet obnove,
- b) podatke iz podnesenog PSUR-a,
- c) podatke u izvještajima o neželjenim reakcijama lijeka,
- d) dodatne farmakovigilantne aktivnosti,
- e) efektivnost mjera za minimizaciju rizika koje su sadržane u RMP ukoliko je primjenjivo.

Zasebno moraju biti ocjenjeni novi signali i potencijalni ili potvrđeni rizici koji nisu bili predmet prethodne ocjene (npr. nisu bili obrađeni u ranijem PSUR-u).

U dopuni izvještaja potrebno je pobrojati sve nove relevantne informacije koje su javno dostupne (npr. sve nove literaturne reference, sva nova klinička ispitivanja i klinička iskustva, nove oblike liječenja sa lijekom ukoliko postoje), koje mogu uticati na ishod ocjene odnosa korist-rizik koja je data prilikom davanja inicijalne dozvole i/ili dozvole koja je predmet obnove.

Diskusija stručnjaka trebala bi jasno da odražava i obujmi podatke iz prethodnih PSUR-eva i nove podatke dostupne u sklopu *data lock point* (DLP) i posljednjeg PSUR-a koji ne bi trebao da bude stariji od 60 dana do dana podnošenja zahtjeva za obnovu.

Izneseni podaci i informacije moraju uključivati i pozitivne i negativne rezultate kliničkih ispitivanja i drugih studija u svim indikacijama i na svim populacijama, bez obzira da li su indikacije i populacije dio dozvole (SmPC-a i PIL-a), kao i podatke o upotrebi lijeka van odobrenih uslova primjene izrečenih u dokumentima SmPC i PIL.

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dopuna izvještaja mora biti potpisana od strane kliničkog eksperta uz dostavljen CV istog (Modul 1.4.3.).

- ⇒ Klinički ekspert mora imati odgovarajuću kompetentnost, tehničku i profesionalnu kvalifikaciju i može biti, ali ne mora, osoba koja je odgovorna za farmakovigilansu.
- ⇒ Klinički ekspert mora na kraju dopunskog izvještaja da iznese jasan i nedvosmislen zaključak da je bezbjedonosni profil lijeka zadovoljavajući kao i odnos između koristi i rizika, te da lijek može dobiti dozvolu na period bez ograničenja.
- ⇒ Klinički ekspert mora navesti bilo koju aktivnost ili inicijativu koju preporučuje, a sa ciljem što boljeg odnosa korist-rizik.
- ⇒ Klinički ekspert mora da izjavi da je ažurirana ocjena odnosa korist-rizik na adekvatan način ustanovljena i da je proistekla iz sveobuhvatnih konsolidovanih informacija o lijeku. Izjava treba da potvrdi da su informacije o lijeku ažurirane sa trenutno važećim naučnim saznanjima, uključujući zaključke, procjene i preporuke koje su objavljene na internet prezentaciji evropskog portala o lijekovima.

Dopuna izvještaja mora da sadrži informacije o svim farmakovigilantnim inspekcijskim pregledima koji su se desili tokom perioda važenja dozvole koja je predmet obnove, kao i analizu uticaja inspekcijskog nalaza na odnos korist-rizik.

Bliži opis pobrojanih informacija koje Dopuna izvještaja mora sadržavati, date su u nastavku:

- ☞ *History of pharmacovigilance system inspections (date, inspecting authority, site inspected, type of inspection and if the inspection is product specific, the list of products concerned) and an analysis of the impact of the findings overall on the benefit-risk balance of the medicinal product.*
- ☞ *Worldwide marketing authorisation status: overview of number of countries where the product has been authorised and marketed worldwide.*
- ☞ *Actions taken for safety reasons during the period covered since the initial marketing authorisation or since the last renewal until to the data lock point (DLP) of the renewal: description of all significant actions related to safety that had a potential influence on the benefit-risk balance of the authorised medicinal product (e.g. suspension, withdrawal, temporary halt or premature ending of clinical trial for safety reasons, issue requiring communication to healthcare professionals...). Among these, actions taken from the DLP of the last PSUR up to the DLP of the renewal should be clearly highlighted.*
- ☞ *The new changes made from the DLP of the last PSUR up to the DLP of the renewal should be clearly highlighted.*
- ☞ *Estimated exposure and used patterns: data on cumulative exposure of subjects in clinical trials as well as of patients from worldwide post-marketing exposure per EU and non EU regions. If the marketing authorisation holder becomes aware of a pattern of use of the medicinal product considered relevant for the interpretation of the safety data, a brief description should be provided; such patterns may include in particular off-label use.*
- ☞ *Data in summary tabulations: Summary tabulations of serious adverse events from clinical trials as well as summary tabulations of adverse reactions from post-marketing data sources reported during the period covered since the initial marketing authorisation or since the DLP of the last renewal up to the DLP of the renewal.*
- ☞ *Summaries of significant safety and efficacy findings from clinical trials and non-interventional*

VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U POSTUPKU OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

studies during the period covered by the renewal. It should also address whether milestones from post-authorisation safety studies, post-authorisation efficacy studies, studies included in the pharmacovigilance plan of the RMP and studies conducted as condition or specific obligations of the marketing authorisation have been reached in accordance with agreed timeframes. New data since the DLP of the last PSUR up to the DLP of the renewal should be clearly highlighted.

- ☞ *Overview of signals: High level overview of signals for which evaluation was completed during the period covered by the renewal and any action taken or planned; and high level overview of ongoing signals (i.e. that are undergoing evaluation at the DLP of the renewal application) should be provided. The information should be provided in a table.*
- ☞ *Signal and risk evaluation: the MAH should summarise signals for which evaluation was completed during the reporting period of the renewal. For signals that became important identified or potential risks or are related to a known risk, a characterisation of the risk should be provided. Evaluation of signals completed from the DLP of the last PSUR to the DLP of the renewal should be clearly highlighted. The MAH should discuss whether any changes are considered necessary in the existing safety concerns and whether any additional risk minimisation activities for the product are warranted, considering the data collected during the period covered by the renewal.*
- ☞ *Relevant information on patterns of medication errors and potential medication errors (even when not associated with adverse outcomes) during the period covered by the renewal. Such information may be relevant to the interpretation of safety data or the overall benefit-risk balance evaluation.*
- ☞ *Literature: review of important literature references published during the period covered since the initial marketing authorisation or since the DLP of the last renewal that had a potential impact on the benefit-risk balance of the medicinal product.*
- ☞ *Benefit evaluation: the MAH should summarise important efficacy and effectiveness information (including information on lack of efficacy) for the period covered since the initial marketing authorisation or since the DLP of the last renewal until the DLP of the renewal.*
- ☞ *Benefit-risk balance: a discussion on the benefit-risk balance for the approved indication should be presented, based on the above information.*
- ☞ *Late-breaking information: The MAH should summarise the potentially important safety, efficacy and effectiveness findings that arise after the DLP of the renewal but during the period of preparation of the addendum to the clinical overview.*
- ☞ **The Clinical Expert Statement should:**
- ☞ *Confirm that no new clinical data are available which change or result in a new benefit-risk balance evaluation.*
- ☞ *Confirm that the product can be safely renewed at the end of a 5-year period for an unlimited period, or any action recommended or initiated should be specified and justified.*
- ☞ *Confirm that the authorities have been kept informed of any additional data significant for the assessment of the benefit-risk balance of the product concerned.*
- ☞ *Confirm that the product information is up to date with the current scientific knowledge including the conclusions of the assessments and the recommendations made publicly available on the European medicines web-portal.*

**VODIČ ZA KOMPLETIRANJE DOKUMENTACIJE U
POSTUPKU OBNOVE
DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Prilog 4.

[memorandum nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet]

Banja Luka, datum: _____

**IZJAVU ODGOVORNE OSOBE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
DA SU TOKOM PERIODA VAŽENJA DOZVOLE POŠTOVANE ODREDBE IZ ČLANA
44. ZAKONA I ODREDBE PRAVILNIKA**

(navesti naziv i adresu sjedišta nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet) kao nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet *(navesti naziv lijeka, jačinu i farmaceutski oblik, naziv aktivne supstance)* u promet, datog rješenjem Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH broj: _____ od _____ *(navesti podatke o zadnjem datom Rješenju za davanje ili obnovu dozvole)*, izjavljujem da je su periodu važenja dozvole koja je predmet obnove, praćeni:

- a) naučno-tehnološki napredak u vezi sa lijekom,
- b) nova saznanja o ocjeni kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti,
- c) izmjene u dokumentaciji o lijeku na osnovu koje je data dozvola za stavljanje u promet,
- d) nova saznanja o lijeku,

da su potrebne izmjene **blagovremeno** prijavljivane Agenciji, te da dokumentacija priložena uz zahtjev za obnovu dozvole sa kompletiranom dokumentacijom **ne sadrži druge podatke u odnosu na ranije prihvaćene, odobrene, prijavljene**, odnosno, da su ispoštovane sve odredbe iz člana 44 Zakona.

Odgovorna osoba za stavljanje lijeka u promet:

Potpis i pečat