



Година XV
Уторак, 20. септембра 2011. године

Број/Број
75

Godina XV
Utorak, 20. rujna/sepembra 2011. godine

ISSN 1512-7486 - bosanski jezik

Na osnovu člana 36. stav (1), člana 37. stav (6), člana 41. stav (5) i člana 44. stav (6) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik BiH“, broj 58/08), ministar civilnih poslova Bosne i Hercegovine, na prijedlog Stručnog vijeća Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, donosi

PRAVILNIK

O POSTUPKU I NAČINU DAVANJA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

DIO PRVI - OPĆE ODREDBE

Član 1.

Ovim Pravilnikom utvrđuju se postupak, uvjeti i potrebna dokumentacija za davanje, obnovu, ukidanje i izmjenu dozvole za stavljanje lijeka u promet u Bosni i Hercegovini (u daljnjem tekstu: dozvola za lijek), sadržaj Sažetka karakteristika lijeka, Uputstva za pacijenta.

Član 2. (Definicije)

Izrazi upotrijebljeni u ovom Pravilniku imaju sljedeće značenje:

- a) Opći tehnički dokument „*Common Technical Document*“ (u daljnjem tekstu: „*CTD*“) je međunarodno dogovoreni oblik pripreme dokumentacije o lijeku u postupku izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- b) „*Electronic CTD*“ (*e-CTD*) je elektronski format dokumentacije iz tačke a) ovog stava;
- c) *Referentni lijek* je lijek za koji je izdana dozvola za stavljanje lijeka u promet u Bosni i Hercegovini, u zemljama Evropske Unije ili u državi koja ima iste standarde za kvalitet, efikasnost i sigurnosti, a na osnovu potpune dokumentacije o kvalitetu, sigurnosti i efikasnosti lijeka prema važećim zahtjevima;
- d) *Lijek sa dobro poznatom upotrebom aktivne supstance* je lijek čija je aktivna supstanca dobro poznata, njena efikasnost dokazana i sigurnost na prihvatljivom nivou, a koji se upotrebljava najmanje deset godina kao lijek u Bosni i Hercegovini, Evropskoj Uniji ili drugim državama koje imaju iste standarde zahtjeva za kvalitet, sigurnost i efikasnost;
- e) *Lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci* je lijek čija fiksna kombinacija aktivnih supstanci nije prije izdavanja dozvole za lijek upotrijebljena kao lijek u terapijske svrhe, a svaka njegova pojedina aktivna supstanca ulazi u sastav lijeka koji je dobio dozvolu za lijek u Bosni i Hercegovini, u zemljama Evropske Unije ili u državi koja ima iste standarde za kvalitet, efikasnost i sigurnost;
- f) *Lijek s informacijom o pristanku* je lijek istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava u pogledu aktivnih supstanci i istog farmaceutskog oblika za koji se u postupku dobijanja dozvole za lijek koristi dokumentacija o kvalitetu, sigurnosti i efikasnosti lijeka koji ima dozvolu za lijek u Bosni i Hercegovini, uz pismeni pristanak nositelja dozvole za lijek;
- g) *Generički lijek (suštinski sličan lijek)* je lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek i čija je biološka ekvivalencija u odnosu na referentni lijek dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti. Istom aktivnom supstancom generičkog lijeka smatraju se različite soli, estri, etri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati aktivnih supstanci, osim ako se znatno ne razlikuju po svojoj sigurnosti, odnosno efikasnosti. Istim farmaceutskim oblikom generičkog lijeka smatraju se različiti oralni oblici lijeka sa trenutnim oslobađanjem;
- h) *Generički lijek s mješovitim podacima u dokumentaciji o sigurnosti i efikasnosti* (u daljnjem tekstu: generički hibridni lijek) je lijek koji ne odgovara u potpunosti definiciji generičkog lijeka, odnosno za koji nije moguće dokazati biološku ekvivalenciju ispitivanjima biološke raspoloživosti, odnosno u slučaju promjene jedne ili više aktivnih supstanci, terapijskih indikacija, jačine, farmaceutskog oblika ili načina primjene u odnosu na referentni lijek;
- i) *Biološki sličan lijek* je lijek biološkog porijekla sličan referentnom lijeku biološkog porijekla koji ne ispunjava uslove za generički lijek u odnosu na razlike u sirovinama i razlike u procesima izrade tog biološki sličnog lijeka i referentnog lijeka biološkog porijekla;
- j) *Centralizovani postupak za davanje dozvole za lijek u Evropskoj Uniji* je postupak dobijanja dozvole za lijek od Evropske agencije za lijekove „*European Medicines Agency*“ (u daljnjem tekstu: „*EMA*“);
- k) *Decentralizovani postupak za davanje dozvole za stavljanje u promet gotovog lijeka* je postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, koji istovremeno započinje u referentnoj i u drugim državama članicama Evropske Unije, učesnicama istoga postupka. Obavezan je za lijekove za koje se ne provodi centralizirani postupak davanja dozvole u skladu sa Uredbom 726/04/EU, koji još nisu dobili dozvolu za stavljanje u promet u državama EU, i koji će biti u prometu u više od jedne države članice EU, u skladu sa odredbama Direktive 2001/83/EU;

- l) *Postupak međusobnog priznavanja za davanje odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka* je postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, koji se nakon dobijanja dozvole u referentnoj državi članici započinje u drugim državama članicama EU učesnicama istog postupka i koji je obavezan za lijekove za koje se ne provodi centralizovani postupak davanja dozvole, u skladu sa Uredbom 726/04/EU ili decentralizovani postupak za davanje dozvole za stavljanje u promet i koji će biti u prometu u više od jedne države članice Evropske Unije, u skladu sa odredbama Direktive 2001/83/EU;
- m) *Referentna država* je država koja u postupku međusobnog priznavanja ili decentralizovanom postupku sastavi izvještaj o ocjeni lijeka na osnovu kojeg države učesnice odlučuju o prihvatljivosti odnosa između koristi i rizika lijeka, odnosno o ocjeni kvaliteta, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, u skladu sa odredbama Direktive 2001/83 EC;
- n) „*PSUR*“ je periodični izvještaj o sigurnosti lijeka;
- o) „*Sunset Clause*“ je period u kome lijek koji ima dozvolu za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini, nije stavljen u promet u Bosni i Hercegovini, računajući od dana izdavanja dozvole za lijek;
- p) „*Referral procedures*“ je arbitražni postupak koji provodi „*EMA*“ u ime Evropske zajednice, a u kome vrši naučnu procjenu za određeni lijek ili grupu lijekova u cilju rješavanja nesuglasica među zemljama članicama EU. Komitet za lijekove pri „*EMA*“ daje preporuku za usaglašen stav u Evropskoj Uniji. Postupak može biti pokrenut zbog zabrinutosti oko sigurnosnog profila lijeka, zbog neslaganja oko načina upotrebe (primjene) lijeka među zemljama članicama i slično. Na kraju Komitet za lijekove daje preporuku, a „*EMA*“ donosi odluku koju implementiraju sve države članice Evropske Unije.
- r) „*Standardni tehnički dokument*“ je format registracione dokumentacije ranije priznat na teritoriji Evropske Unije (u daljnjem tekstu: „*EU*“ *dosije*).
- s) „*Design space*“ je višedimenzionalna kombinacija i interakcija ulaznih i parametara koji osiguravaju zahtjevani kvalitet. Rad unutar „*Design space*“ nije izmjena, ali svaki pokret izvan „*Design space*“ se posmatra kao izmjena i iziskuje postupak odobravanja kod regulatornog tijela.
- t) „*Assesment report*“ je izvještaj o procjeni dokumentacije o kvalitetu, efikasnosti i sigurnosti lijeka koji izdaje država u Evropskoj Uniji u kojoj je proveden postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet po nacionalnoj proceduri ili je bila referentna država u proceduri međusobnog priznavanja ili u decentralizovanoj proceduri.

Član 3.

(1) Odredbe ovog Pravilnika odgovarajuće se primjenjuju na sve lijekove za koje se traži dozvola za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini, uz određene posebnosti za sljedeće grupe gotovih lijekova:

- a) rizične lijekove i lijekove iz ljudske krvi ili plazme,
- b) radiofarmaceutike,
- c) homeopatske lijekove,
- d) herbalne lijekove,
- e) lijekove za liječenje teških i rijetkih bolesti,
- f) lijekove za naprednu terapiju.

(2) Obrazac zahtjeva i sadržaj dokumentacije za grupe lijekova iz stava (1) ovog člana dati su u Dodatku II, koji je sastavni dio ovog Pravilnika.

(3) Postupak i način davanja dozvole za stavljanje tradicionalnog lijeka u promet definiše se posebnim podzakonskim aktom.

DIO DRUGI - DAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Član 4.

(1) Postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet pokreće se podnošenjem potpunog obrasca zahtjeva sa odgovarajućom pratećom dokumentacijom Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (u daljnjem tekstu: Agencija) u skladu sa odredbama Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima (u daljnjem tekstu: Zakon) i ovog Pravilnika.

(2) Popunjen obrazac zahtjeva sa dokumentacijom iz stava (1) ovog člana podnosi podnositelj zahtjeva (predlagač) koji ima status pravne osobe sa sjedištem u Bosni i Hercegovini (u daljnjem tekstu: BiH).

(3) Pravna osoba iz stava (2) ovog člana može biti:

- a) proizvođač sa sjedištem u BiH,
- b) pravna osoba sa sjedištem u BiH koja zastupa proizvođača sa sjedištem u BiH,
- c) pravna osoba sa sjedištem u BiH koja zastupa inostranog proizvođača.

Član 5.

(1) Podnositelj zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH (budući nositelj dozvole) odgovoran je za stavljanje lijeka u promet u BiH.

(2) Podnositelj zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet iz stava (1) ovog člana mora da odredi (imenuje) odgovornu osobu za stavljanje lijeka u promet i odgovornu osobu za farmakovigilancu, u skladu sa članom 32. Zakona.

(3) Odgovorna osoba predlagača za stavljanje lijeka u promet je osoba zadužena za dokumentaciju o lijeku u postupku dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet kao i postupcima izmjene, dopune i obnove dozvole.

(4) Podnositelj zahtjeva koji prvi put podnosi zahtjev Agenciji obavezan je priložiti svu dokumentaciju u skladu sa članom 32. Zakona. U suprotnom, podnositelj zahtjeva prilaže specifikaciju ranije dostavljenih dokumenata i izjavu u kojoj navodi da su ista još uvijek važeća, ukoliko to i jesu.

Član 6.

(1) Obrazac zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH, predlagač je obavezan popuniti i predati na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH.

(2) Podnositelj zahtjeva uz popunjen obrazac zahtjeva prilaže dokumentaciju o lijeku u „CTD“ obliku.

Član 7.

Izuzetno od odredbe iz člana 6. stav (2) ovog Pravilnika, predlagač može priložiti dokumentaciju u obliku Evropskog dosijea (u daljnjem tekstu: „*EU*“-dosije) samo u slučaju kada ne može predstaviti lijek u „*CTD*“ obliku, a Agencija ocijeni da je lijek od važnosti za zaštitu zdravlja.

Član 8.

(1) Osnovni dijelovi „*CTD*“-a su:

- a) Modul 1: Administrativni podaci i informacije o lijeku,
- b) Modul 2: Sažeci Modula 3, Modula 4 i Modula 5 „*CTD*“ -oblika,
- c) Modul 3: Kvalitet aktivne supstance i gotovog lijeka,
- d) Modul 4: Izvještaji o pretkliničkim ispitivanjima,
- e) Modul 5: Izvještaji o kliničkim ispitivanjima.

(2) Sadržaj dokumentacije u „*CTD*“-obliku, te načela i zahtjevi za pripremu dokumentacije nalaze se u Dodatku I i sastavni su dio ovog Pravilnika.

(3) Sadržaj dokumentacije „*EU*“-dosijea nalazi se u Dodatku III i sastavni je dio ovog Pravilnika.

(4) Kada podnositelj zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet podnosi dokumentaciju u „*EU*“-dosijeu obavezan je priložiti Modul 1 „*CTD*“-oblika umjesto odgovarajućeg dijela „*EU*“-dosijea.

Član 9.

(1) Dokumentacija o lijeku prilaže se u obliku kopije, odnosno ovjerene kopije ako ovaj Pravilnik ne propisuje originalni dokument.

(2) Agencija može od predlagača tražiti original na uvid.

(3) Dijelovi dokumentacije o lijeku u „*CTD*“-obliku i to Modul 1 dostavlja se obavezno u pisanom i elektronskom obliku, a ostali dijelovi dokumentacije, i to Modul 2, 3, 4 i 5 dostavljaju se u elektronskom obliku, dok se odlukom direktora iz člana 75. ovog Pravilnika ne odluči drugačije.

(4) Agencija može zatražiti dijelove dokumentacije ili kompletnu dokumentaciju Modula 2, 3, 4 i 5 i u pisanom obliku.

(5) Agencija određuje broj primjeraka pojedinih dijelova dokumentacije o lijeku. Propisanu dokumentaciju o lijeku podnositelj zahtjeva predaje na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH ili na engleskom jeziku.

(6) U skladu sa članom 8. ovog Pravilnika dijelovi dokumentacije u „*EU*“-dosijeu (Dio I) dostavljaju se obavezno, u pisanom obliku, a dio dokumentacije u „*EU*“-dosijeu (Dio II, III i IV) mogu se dostaviti u elektronskom obliku.

(7) Agencija može zatražiti dijelove dokumentacije ili kompletnu dokumentaciju „*EU*“-dosijea (Dio II, III i IV) i u pisanom obliku.

Član 10.

(1) Formalno-pravno potpun zahtjev podrazumijeva sljedeće:

- a) popratno pismo za davanje dozvole za lijek,
- b) popunjen obrazac zahtjeva,
- c) dokumentaciju za lijek za koji se želi dobiti dozvola,
- d) dokaz o uplati troškova postupka,
- e) dokaz o uplaćenju državnoj taksi.

(2) Agencija razmatra samo formalno-pravno potpune zahtjeve.

Član 11.

(Obrazac zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet)

(1) Obrazac zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet nalazi se u prilogu Obrasca 2 i sastavni je dio ovog Pravilnika.

(2) Obrazac zahtjeva iz stava (1) ovog člana podnosi se posebno za svaki naziv, sastav, farmaceutski oblik, dozu, vrstu i veličinu pakovanja lijeka.

(3) Uz obrazac zahtjeva iz stava (1) ovog člana predlagač je obavezan priložiti sljedeće podatke i dokumente:

- a) dokaz o uplati troškova postupka;
- b) dokaz o uplaćenju državnoj taksi;
- c) dokaz o upisu podnosioca zahtjeva u sudski registar (original ili ovjerena kopija, ne starija od šest mjeseci od dana podnošenja zahtjeva), u skladu sa članom 5. stav (4) ovog Pravilnika;
- d) Rješenje Ministarstva vanjske trgovine i ekonomskih odnosa BiH kojim je ugovor o zastupanju za poslove dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet verifikovan, u skladu sa članom 5. stav (4) ovog Pravilnika (original ili ovjerena kopija dokumenta);
- e) dio ugovora koji se odnosi na podatke o zastupanju proizvođača u postupku davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, obnove ili izmjene, original ili ovjerena kopija, u slučaju da ugovor o zastupanju nije sastavljen na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH, dio ugovora sa podacima o zastupanju proizvođača u postupku davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, obnova ili izmjena, mora biti propisno ovjeren i preveden od strane ovlaštenog sudskog tumača, u skladu sa članom 32. Zakona;
- f) dokaz o osiguranju odgovornosti proizvođača za moguću štetu nanесenu korisniku lijeka koji važi za teritoriju BiH;
- g) dokument o imenovanju osobe odgovorne za dokumentaciju o lijeku u postupku dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet kao i njene izmjene, dopune, obnove i „CV“ imenovane osobe;
- h) dokument o imenovanju osobe odgovorne za poslove farmakovigilance i „CV“ imenovane osobe;
- i) kopije važećih proizvodnih dozvola za sva prijavljena mjesta proizvodnje lijeka, ne starije od pet godina;
- j) potvrda o ispunjavanju uvjeta dobre proizvođačke prakse koja ne smiju biti starija od tri godine, za sva proizvodna mjesta;
- k) prikaz svih proizvođača uključenih u proizvodnju gotovog lijeka i aktivne supstance s navođenjem koji dio proizvodnje obavljaju;
- l) kopiju Certifikata Evropske farmakopeje za aktivnu supstancu („CEP“) ili pisani pristanak proizvođača ili vlasnika dokumentacije o pravu korištenja Glavne dokumentacije o aktivnoj supstanci u svrhu izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Letter of access“),

- odnosno izjavu proizvođača aktivne supstance, ili proizvođača gotovog lijeka da će istu dostaviti direktno Agenciji ukoliko ona to zatraži;
- m) izjava proizvođača gotovog lijeka da će obezbijediti da mu je dostavljena svaka informacija o bilo kojoj izmjeni u proizvodnji ili kvalitetu aktivne supstance;
 - n) Certifikat Evropske farmakopeje o sigurnosti primjene supstanci s obzirom na prijenos transmisiona spongiformne encefalopatije („*TSE Certifikat Ph. Eur*“), ako je primjenjivo;
 - o) spisak država u kojima je lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet, u kojima je postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u toku, te u kojima je zahtjev za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet odbijen ili u kojima je dozvola oduzeta;
 - p) certifikat farmaceutskog proizvoda („*CPP*“).

(4) Podaci i dokumenti iz stava (3) ovog člana sastavni su dio Modula 1.

(5) Uputstvo za pripremu Modula 1 i popunjavanje zahtjeva daje Agencija.

Član 12. **(Modul 1)**

(1) Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet obavezan je pripremiti Modul 1 koji sadrži podatke i dokumente prema sljedećem redoslijedu:

- a) popratno pismo sa spiskom lijekova za koje se podnose zahtjevi,
- b) popunjen obrazac zahtjev iz člana 11. ovog Pravilnika,
- c) sadržaj priložene dokumentacije o lijeku,
- d) podaci o lijeku i to:
 - 1) prijedlog Sažetka karakteristika lijeka za BiH na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH, potpisan od strane osobe iz člana 5. stav (3) ovog Pravilnika,
 - 2) prijedlog uputstva za pacijenta za BiH na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH, potpisan od strane osobe iz člana 5. Stav (3) ovog Pravilnika,
 - 3) nacrt pakovanja za BiH - nacrt pakovanja podrazumijeva slikovni prikaz pakovanja ili prijedlog teksta na pakovanju,
 - 4) posljednji odobreni Sažetak karakteristika lijeka od strane države članice EU ukoliko je lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet u jednoj od država EU,
 - 5) prijedlog pakovanja sa „*Brailleovim*“ pismom,
 - 6) podaci o ekspertima za procjenu sastavnih dijelova dokumentacije (biografski i bibliografski podaci, povezanost sa predlagačem i potpis eksperta), i to:
 - hemijske, farmaceutske i biološke dokumentacije/kvalitet aktivne supstance i gotovog lijeka;
 - pretkliničke dokumentacije;
 - kliničke dokumentacije;
 - 7) za lijekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet u državama EU (odobreni centralizovanim postupkom, postupkom međusobnog priznavanja ili decentralizovanim postupkom davanja dozvole) prilažu se dokumenti koji to potvrđuju.

Član 13. **(Sažetak karakteristika lijeka)**

(1) Podaci i sadržaj Sažetka karakteristika lijeka štampani su u Dodatku IV ovog Pravilnika, koji čini njegov sastavni dio.

(2) Sažetak karakteristika lijeka treba biti u potpunosti usaglašen sa istim dokumentom inovativnog lijeka ili referentnog lijeka na koji se predlagač poziva.

(3) Izuzetak od stava (2) ovog člana može biti u slučaju kada su indikacije pod patentnom zaštitom, ili u drugom slučaju uz obrazloženje predlagača.

Član 14. (Uputstvo za pacijenta)

(1) Uputstvo za pacijenta mora biti usklađeno s podacima u Sažetku karakteristika lijeka.

(2) Podaci i sadržaj Uputstva za pacijenta štampani su u Dodatku V ovog Pravilnika, koji čini njegov sastavni dio.

(3) Uputstvo za pacijenta mora biti sastavljeno tako da bude jasno i razumljivo, te da korisniku lijeka omogući postupanje na odgovarajući način.

(4) Podaci u Uputstvu za pacijenta moraju biti štampani čitljivo i na način da ih nije moguće izbrisati.

(5) Pomoćne supstance, kao i drugi podaci različiti za svaki pojedini oblik/dozu lijeka moraju biti navedeni za svaki farmaceutski oblik/dozu posebno.

(6) Lista pomoćnih supstanci koje mogu uticati na efikasnost i sigurnost primjene lijeka i koje se obavezno navode i na vanjskom pakovanju lijeka štampane su u Dodatku VI ovog Pravilnika, koji čini njegov sastavni dio.

(7) Uputstvo za pacijenta treba biti u potpunosti usaglašeno s istim dokumentom inovativnog lijeka, ili referentnog lijeka na koji se predlagač poziva.

(8) Izuzetak od stava (7) ovog člana može biti u slučaju kada su indikacije pod patentnom zaštitom, ili u drugom slučaju uz obrazloženje predlagača.

Član 15.

Nacrt pakovanja treba biti urađen u skladu sa odredbama Pravilnika o sadržaju i načinu označavanja vanjskog i unutrašnjeg pakovanja lijeka.

Član 16.

(1) Naziv gotovog lijeka na „*Brailleovom*“ pismu navodi se na vanjskom pakovanju lijeka, ali ne mora biti odštampan na unutrašnjem pakovanju (npr. blister, ampula ili bočica).

(2) Ako je proizvođač gotovog lijeka naveo naziv lijeka na „*Brailleovom*“ pismu na vanjskom pakovanju, isto može učiniti i na unutrašnjem pakovanju lijeka.

(3) Za lijekove koji nemaju vanjsko pakovanje naziva lijeka na „*Brailleovom*“ pismu, proizvođač može staviti na unutrašnje pakovanje.

(4) Tačke „*Brailleovog*“ pisma mogu biti utisnute bilo gdje na vanjskom ili unutrašnjem pakovanju lijeka tako da osnovni tekst bude lako čitljiv.

Član 17.

Odredbe izrečene u članu 16. postaju obavezujuće 5 (pet) godina od dana stupanja na snagu ovog Pravilnika.

Član 18.

(Spisak država u kojima je lijek odobren i u kojima je postupak u toku)

(1) Za lijek koji ima dozvolu za stavljanje u promet u drugim državama prilaže se spisak država u kojima je lijek odobren (sa nazivom lijeka, datumom i brojem dozvole) u kojima je postupak davanje dozvole u toku (sa nazivom lijeka i datumom podnošenja zahtjeva), te u kojima je zahtjev za davanje dozvole odbijen ili u kojima je dozvola oduzeta.

(2) Na zahtjev Agencije predlagač je dužan dostaviti kopiju dozvole ili dozvolu iz stava (1) ovog člana.

Član 19.

(Podaci o ekspertima za procjenu dokumentacije)

(1) Podaci o ekspertima za procjenu farmaceutske, pretkliničke i kliničke dokumentacije sadrže kratki „CV“ eksperta (ime i prezime, obrazovanje, dodatna usavršavanja i zanimanje).

(2) Ekspert iz stava (1) ovog člana mora biti stručna osoba sa odgovarajućim kvalifikacijama i iskustvom u oblasti za koju radi procjenu dokumentacije.

Član 20.

(Farmakovigilanca)

(1) Opis farmakovigilantnog sistema, plan upravljanja rizicima, te način izrade i učestalost podnošenja Periodičnog izvještaja o sigurnosti (u daljnjem tekstu: „PSUR“) izrađuju se u skladu s propisima o farmakovigilanci.

(2) Dokument iz stava (1) ovog člana podnositelj zahtjeva može dostaviti jednom Agenciji, a u kasnijim zahtjevima se u obliku izjave pozivati na već dostavljenu dokumentaciju.

(3) Zadnji dostupni „PSUR“ predaje se u Modulu 5, tačka 5.3.6. – Izvještaja o iskustvima nakon davanja dozvole za sve lijekove koji se nalaze u prometu u bilo kojoj državi zajedno sa zahtjevom za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH.

Član 21.

(Dokumentacija o lijeku)

(1) Dokumentacija iz člana 6. stav (2) ovog Pravilnika podrazumijeva:

Zahtjev sa potpunom dokumentacijom:

- a) zahtjev sa vlastitom dokumentacijom;
- b) zahtjev sa bibliografskom dokumentacijom („*well-established medicinal use*“);
- c) zahtjev sa mješovitim podacima.

Zahtjev sa skraćenom dokumentacijom:

- a) zahtjev za generički lijek;

b) zahtjev sa pozivanjem na dokumentaciju referentnog lijeka.

**Zahtjev za biološki sličan lijek koji ne odgovara u potpunosti pojmu generičkog lijeka,
Zahtjev za lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci.**

(2) Dokumentacija mora sadržavati podatke bilo da su oni u korist ili protiv kvaliteta, sigurnosti i efikasnosti lijeka, odnosno sve podatke koji su potrebni za ocjenu korist/rizik pri primjeni lijeka na propisan način.

ZAHTJEV SA POTPUNOM DOKUMENTACIJOM

Član 22.

(Zahtjev sa vlastitom dokumentacijom)

Zahtjev sa vlastitom potpunom dokumentacijom sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvalitetu lijeka;
- b) vlastite podatke o prekliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka;
- c) vlastite podatke o kliničkom ispitivanju lijeka.

Član 23.

(Zahtjev sa bibliografskim podacima)

(1) Zahtjev s bibliografskim podacima sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvalitetu lijeka;
- b) bibliografske podatke o prekliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka;
- c) bibliografske podatke o kliničkom ispitivanju lijeka.

(2) Bibliografski podaci mogu se koristiti samo uz dokaz da je aktivna supstanca dobro poznata, da je poznata njena i prihvatljiva njena sigurnost i dokazana efikasnost i da se koristi kao lijek najmanje deset godina u BiH, EU ili u drugim državama koje imaju iste standarde zahtjeva za kvalitet, sigurnost i efikasnost.

(3) Dokumentacija iz stava (1) ovog člana mora sadržavati sve podatke koji omogućavaju procjenu sigurnosti i efikasnosti, te uključiti ili se pozvati na pregled odgovarajuće literature, uzimajući u obzir ispitivanja prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljenu naučnu literaturu koja se odnosi na iskustva u obliku epidemiološke studije, a naročito uporedne epidemiološke studije.

(4) Za podatke o ispitivanju sigurnosti i/ili efikasnost koji nedostaju potrebno je priložiti pisano obrazloženje eksperta da iako nisu priloženi svi podaci o lijeku, koji nisu dostupni iz literature, to neće uticati na mogućnost ocjene odnosa korist/rizik lijeka.

(5) Predlagač je obavezan da uzme u obzir iskustva nakon stavljanja u promet drugih gotovih lijekova s istom aktivnom supstancom.

Član 24.
(Zahtjev sa mješovitim podacima)

Zahtjev sa mješovitim podacima sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvalitetu lijeka;
- b) mješovite, odnosno djelimično , djelimično bibliografske podatke o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka (koji pokazuju sigurnosni profil lijeka);
- c) mješovite, odnosno djelimično vlastite, djelimično bibliografske podatke o kliničkom ispitivanju lijeka (koji pokazuju efikasnost lijeka);

ZAHTJEV SA SKRAĆENOM DOKUMENTACIJOM

Član 25.
(Zahtjev za generički lijek)

(1) Zahtjev za generički lijek sa skraćenom dokumentacijom sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvalitetu lijeka;
- b) pozivanje na podatke o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka;
- c) pozivanje na podatke o kliničkom ispitivanju referentnog lijeka;
- d) dokaze o suštinskoj sličnosti referentnog lijeka i lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje dozvole;
- e) dakaz da je referentni lijek u prometu najmanje 8 (osam) godina u EU ili u BiH, ili u drugim državama koje imaju iste standarde za kvalitet, sigurnost i efikasnost lijeka.

(2) Ako referentnom lijeku nije data dozvola za stavljanje u promet u BiH, podnositelj zahtjeva obavezan je, u skladu sa članom 34. stav (1) tačka c) Zakona, navesti državu EU u kojoj referentni lijek na koju se poziva, ima dozvolu za stavljanje u prometna i navesti godinu dobivanja prve dozvole.

(3) Uz zahtjev iz stava (1) ovog člana podnositelj zahtjeva obavezan je priložiti dokumentaciju o lijeku propisanu za Modul 1, 2, 3 i tačka 5.3.1. Modula 5, kao i podatak o rastvorljivosti i permeabilnosti aktivne supstance.

(4) Uz dokumentaciju definisanu članom 12. ovog Pravilnika, uz zahtjev za generički lijek, podnositelj zahtjeva obavezan je dostaviti i obrazloženje za izbor referentnog proizvoda.

(5) Priloženi pretklinički i/ili klinički izvještaji eksperata u dijelu Modula 2 moraju biti posebno usmjereni na procjenu osnovanosti tvrdnje o suštinskoj sličnosti lijeka.

(6) Generički lijek u sklopu svog naziva mora sadržavati i naziv proizvođača.

(7) Ako se radi o generičkom hibridnom lijeku, odnosno o lijeku koji je namijenjen za različitu terapijsku primjenu ili je u različitom farmaceutskom obliku ili ima drugi put primjene ili je u različitim dozama ili načinu doziranja, u odnosu na referentni lijek, pored dokumentacije definisane ovim članom podnositelj zahtjeva je obavezan dostaviti i rezultate odgovarajućih toksikoloških, farmakoloških ispitivanja i/ili kliničkih ispitivanja kojima će se potkrijepiti razlike u odnosu na referentni lijek.

Član 26.

(Zahtjev sa pozivanjem na dokumentaciju referentnog lijeka)

Zahtjev sa pozivanjem na dokumentaciju referentnog lijeka sadrži:

- a) pozivanje na dokumentaciju o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju referentnog lijeka, o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i/ili kliničkom ispitivanju lijeka;
- b) dokaz da je nositelj dozvole za stavljanje u promet referentnog lijeka saglasan sa pozivanjem na njegovu dokumentaciju o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju referentnog lijeka, o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i/ili kliničkom ispitivanju lijeka, saglasnost nije potrebna kada je podnositelj zahtjeva istu pravnu osobu, a umjesto saglasnosti predlagač prilaže izjavu kojom potvrđuje istovjetnost pravne osobe iz člana 5. stav (4) ovog Pravilnika.

ZAHTJEV

ZA BIOLOŠKI SLIČAN LIJEK KOJI NE ODGOVARA U POTPUNOSTI POJMU GENERIČKOG LIJEKA

Član 27.

(1) Zahtjev za biološki sličan lijek koji ne odgovara u potpunosti pojmu generičkog lijeka, sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvalitetu lijeka;
- b) pozivanje na podatke o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i podatke, odnosno rezultate odgovarajućih pretkliničkih, odnosno farmakološko-toksikoloških ispitivanja lijeka koji se odnose na razlike u odnosu na referentni lijek;
- c) pozivanje na podatke o kliničkom ispitivanju referentnog lijeka i podatke, odnosno rezultate odgovarajućih kliničkih ispitivanja lijeka koji se odnose na razlike u odnosu na referentni lijek.

(2) Dokumentacija iz stava (1) ovog člana treba sadržavati dodatne podatke o provedenim pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima u svrhu dokazivanja sličnosti dvaju bioloških lijekova.

ZAHTJEV

ZA LIJEK KOJI SADRŽI FIKSNU KOMBINACIJU AKTIVNIH SUPSTANCI

Član 28.

(1) Zahtjev za lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci, sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvalitetu lijeka;
- b) podatke o prekliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka;
- c) podatke o kliničkom ispitivanju lijeka.

(2) Ako se zahtjev za davanje dozvole odnosi na lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci, koja svaka za sebe već ulaze u sastav lijekova koji su dobili dozvolu za stavljanje u promet u BiH ili u drugim državama koje imaju iste standarde za kvalitet, sigurnost i efikasnost, potrebno je dostaviti podatke samo o fiksnoj kombinaciji a ne i o svakoj aktivnoj supstanci ponaosob.

Član 29.

Uz zahtjev za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet iz grupe lijekova sa određenim posebnostima iz člana 2. ovog Pravilnika, podnositelj zahtjeva dostavlja dokumentaciju pripremljenu u skladu s Dodatkom I i II ovog Pravilnika.

Član 30.

(1) Dokumentacija za lijekove iz ljudske krvi ili ljudske plazme mora sadržavati i podatke o izvornom materijalu–ljudskoj plazmi u Modulu 3 „CTD“-oblika, ili u dijelu II C „EU“-dosijea ili u odvojenoj glavnoj dokumentaciji o plazmi („*Plasma Master File*“-PMF).

(2) Odvojeni dio glavne dokumentacije o plazmi sadrži potrebne podatke o karakteristikama ljudske plazme koja se koristi kao izvorni materijal ili sirovina u proizvodnji aktivne supstance, pomoćnih supstanci ili lijekova.

(3) Glavna dokumentacija o plazmi mora biti dostavljena Agenciji jednom godišnje na ocjenu nakon davanja dozvole za stavljanje u promet gotovog lijeka.

(4) Dokumentacija za vakcine mora da sadrži podatke o antigenu vakcina u Modulu 3 „CTD“-oblika ili u dijelu IIC „EU“-dosijea ili u odvojenoj glavnoj dokumentaciji o antigenu vakcina („*Vaccine Antigen Master File*“ – VAMF), izuzev za vakcinu protiv gripe.

(5) Odvojeni dio dokumentacije o antigenu vakcine sadrži potrebne podatke o biološkoj, farmaceutskoj, hemijskoj prirodi aktivne supstance tj. antigena vakcine za koju se traži dozvola za stavljanje u promet.

Član 31.

Ako gotov lijek sadrži kombinaciju lijeka i medicinskog sredstva koje omogućava primjenu lijeka i s lijekom čini cjelovit proizvod, prilaže se dokumentacija za medicinsko sredstvo kojom se potvrđuje kvalitet, sigurnost i efikasnost tog medicinskog sredstva ili važeći „CE“ znak.

Član 32.

(1) U postupku davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH za lijekove kojima se dozvola za stavljanje u promet izdaje centralizovanim postupkom (u daljnjem tekstu: „CP“) u „EMA“,

decentralizovanim postupkom (u daljnjem tekstu: „DP“) ili postupkom međusobnog priznavanja (u daljnjem tekstu: „MRP“) u državama EU, traži se obavezno dostavljanje dokumenta „Assesment report“ u okviru priložene dokumentacije.

(2) Za lijekove iz stava (1) ovog člana potrebno je priložiti i izjavu da je dostavljena dokumentacija identična dokumentaciji koja je bila priložena u „EMA“ (za „CP“), ili referentnoj državi (za „DP“, „MRP“), kao i izjavu da je lijek koji se plasira na tržište BiH identičan i sa istim mjestom proizvodnje kao i lijek koji se plasira na tržište EU.

(3) Za lijekove iz stava (1) ovog člana traži se i obavezno dostavljanje dozvole (autorizacije) Evropske Komisije (za „CP“), odnosno referentne države (za „DP“ ili „MRP“) u okviru priložene dokumentacije.

Član 33.

(1) Kod lijekova koji nisu prošli „CP“, „MRP“ ili „DP“, postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet trajeće 210 dana u skladu sa članom 37. Zakona, a Komisija za lijekove će ocjenjivati dokumentaciju.

(2) Kod lijekova koji su prošli „CP“, „MRP“ ili „DP“ i uz to su donijeli dodatnu dokumentaciju iz člana 32. ovog Pravilnika, postupak će trajati 150 dana, a Komisija za lijekove će ocjenjivati kvalitet, sigurnost i efikasnost lijeka kroz ocjenu „Assesment report“.

(3) Agencija utvrđuje ispravnost i potpunost podnesenog zahtjeva i procjenjuje dostavljenu dokumentaciju o lijeku u skladu sa odredbama Zakona i ovog Pravilnika.

(4) Ako Agencija utvrdi da zahtjev za davanje dozvole nije formalno-pravno potpun zatražiće od podnosioca zahtjeva da, u roku kojeg odredi Agencija, zahtjev dopuni.

(5) Ako podnositelj zahtjeva u roku iz stava (2) ovog člana ne dopuni ili ispravi zahtjev, odnosno ne dostavi dodatnu dokumentaciju ili odgovarajuće obrazloženje, Agencija će zahtjev odbaciti zaključkom protiv kojeg nije dopuštena žalba već se protiv tog zaključka može pokrenuti upravni spor.

(6) Agencija može tokom postupka davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet pisanim putem od podnosioca zahtjeva zatražiti dodatnu dokumentaciju ili odgovarajuće obrazloženje za što mu može odrediti rok.

(7) Podnositelj zahtjeva obavezan je dostaviti, na traženje Agencije, uzorke lijeka i/ili referentne standarde u roku koji odredi Agencija.

Član 34.

(1) Dozvola za stavljanje lijeka u promet sadrži sljedeće podatke:

- a) naziv i adresa nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- b) naziv gotovog lijeka;
- c) naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište);
- d) naziv i adresa proizvođača gotovog lijeka (mjesto proizvodnje gotovog lijeka);
- e) internacionalni nezaštićen naziv („INN“) na latinskom jeziku ili na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH;
- f) „ATC“-kod;
- g) farmaceutski oblik;
- h) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne/ih supstanci;
- i) doza po jedinici mjere;

- j) vrsta i veličina pakovanja;
- k) rok važenja dozvole,
- l) režim izdavanja lijeka,
- m) posebne oznake,
- n) "EAN"-kod.

(2) Sastavni dio dozvole iz stava (1) ovog člana je odobreni Sažetak glavnih karakteristika lijeka, Uputstvo za pacijenta i odobren prijedlog pakovanja lijeka ili već izrađeno pakovanje lijeka na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH.

Član 35.

(1) Nakon dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet nositelj dozvole obavezan je obavijestiti Agenciju o bilo kojem ograničenju ili zabrani koja se odnosi na taj lijek, a koja je donesena u bilo kojoj državi u kojoj je lijek odobren za promet, ili o odbijanju njegovog zahtjeva za stavljanje lijeka u promet.

(2) Nositelj dozvole obavezan je dostaviti Agenciji svaku obavijest koje ima uticaja na ocjenu odnosa rizik/korist pri primjeni lijeka na propisan način.

Član 36.

(1) U roku tri godine nakon izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, nositelj dozvole obavezan je, u skladu sa članom 40. stav (3) Zakona, taj lijek staviti u promet.

(2) Agencija može na osnovu obrazloženja nositelja dozvole, a u interesu javnog zdravlja, odstupiti od implementacije „*Sunset Clause*“.

(3) Ako gotov lijek nositelj dozvole nije stavio u promet u roku iz stava (1) ovog člana, Agencija će rješenjem ukinuti dozvolu za stavljanje u promet toga lijeka.

(4) Lijek se ne može staviti u promet bez sprovedene analize prve serije lijeka u skladu sa članom 79. stav (1) tačka b) Zakona.

(5) Agencija će smatrati da je lijek stavljen u promet ako je u promet stavljen barem jedan farmaceutski oblik, doza ili veličina pakovanja za koji je Agencija dala dozvolu za stavljanje u promet.

DIO TREĆI - IZMJENA U DOKUMENTACIJI O LIJEKU

Član 37.

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet obavezan, je u skladu sa članom 44. Zakona, Agenciji prijaviti svaku izmjenu u dokumentaciji o lijeku na osnovu koje je izdana dozvola za stavljanje lijeka u promet.

Član 38.

(1) Izmjene mogu biti:

- a) manje ili jednostavnije izmjene - izmjene Tipa I;
- b) veće ili složenije izmjene - izmjene Tipa II;
- c) izmjene za koje je potreban novi zahtjev za davanje dozvole.

(2) Manje izmjene iz stava (1) tačka a) ovog člana mogu biti: izmjene Tipa IA_{in}, izmjene Tipa IA i izmjene Tipa IB.

Član 39.

Lista izmjena Tip IA, Tip IA_{in}, Tip IB i Tip II, proširenje dozvole, kao i uvjeti prijavljivanja, te odgovarajući dijelovi dokumentacije koju treba dostaviti zavisno o prijavljenoj izmjeni, nalaze se u Dodatku VII ovog Pravilnika koji čini njegov sastavni dio.

Član 40.

(1) Izmjena Tipa IA je izmjena koja ima samo minimalan uticaj, ili nema uopće uticaj na kvalitet, sigurnost ili efikasnost lijeka.

(2) Sljedeće izmjene se klasifikuju kao manje izmjene Tipa IA:

a) izmjene čisto administrativne prirode koje su vezane za identitet i kontakt podatke:

1) nositelj dozvole za lijek;

2) proizvođača ili dobavljača bilo kojeg polaznog materijala, reagensa, intermedijera, aktivne supstance koja se koristi u proizvodnom procesu ili gotovom proizvodu;

b) izmjene vezane za ukidanje bilo kojeg proizvodnog mjesta, uključujući mjesto proizvodnje aktivne supstance, intermedijera ili gotovog proizvoda, mjesto na kome se vrši pakovanje proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet, mjesta na kome se vrši kontrola serije;

c) izmjene vezane za manje izmjene odobrenog postupka fizičko-hemijskog ispitivanja, pri čemu odgovarajuće validacije i rezultati pokazuju da je novi postupak najmanje ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja;

d) izmjene vezane za izmjene specifikacija aktivne supstance ili ekscipijensa u cilju usklađivanja sa važećom monografijom Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje zemlje članice, pri čemu je izmjena izvršena isključivo u cilju usklađivanja sa farmakopejom i specifikacije lijeka ostaju neizmjenjene;

e) izmjene vezane za izmjene materijala za pakovanje koji ne dolazi u dodir s lijekom, koji ne utiče na dostavu, upotrebu, sigurnost ili stabilnost lijeka;

f) izmjene vezane za uspostavljanje strožijih specifikacijskih limita, pri čemu promjena nije posljedica obaveze proistekle iz prethodne procjene specifikacijskih pregleda limita i nije posljedica neočekivanih događaja koji su nastali u toku proizvodnje.

(3) Izmjene Tipa IA nositelj dozvole obavezan je prijaviti u roku od 12 mjeseci od dana implementacije predmetne izmjene i to u formi godišnjeg izvještaja („*annual reports*“) što se označava kao „*Do and tell*“ procedura.

(4) Ukoliko neka izmjena koja pripada izmjenama iz stava (2) ovog člana zahtijeva brzo prijavljivanje Agenciji, odmah nakon implementacije, označava se kao izmjena Tipa IA_{in}.

(5) Nositelj dozvole može izmjenu Tipa IA prijaviti i u sklopu prijave izmjene Tipa IA_{in}, ili uz prijavu neke druge izmjene čija se implementacija tek očekuje, umjesto da čeka godišnji izvještaj iz stava (2) ovog člana.

Član 41.

(1) Izmjena Tipa IB je izmjena koja nije ni manja izmjena Tipa IA ni veća izmjena Tipa II niti izmjena za koju je potreban novi zahtjev za davanje dozvole.

(2) Izmjene Tipa IB zahtijevaju prethodno odobrenje i moraju biti prijavljene od strane nositelja dozvole prije primjene („*Tell, Wait and Do procedure*“).

Član 42.

(1) Veća izmjena Tipa II je izmjena koja može da ima značajan uticaj na kvalitet, sigurnost ili efikasnost lijeka.

(2) Sljedeće izmjene se klasifikuju kao veće izmjene Tipa II:

- a) izmjene vezane za dodavanje novih terapijskih indikacija ili modifikaciju postojećih;
- b) izmjene vezane za značajne izmjene Sažetka karakteristika lijeka kao posljedica novih saznanja u vezi sa kvalitetom, prekliničkih ili kliničkih saznanja ili saznanja u vezi s farmakovigilancem;
- c) izmjene koje se odnose na promjenu klasifikacije lijeka, odnosno promjenu režima izdavanja lijeka;
- d) izmjene vezane za izmjene izvan obima odobrenih specifikacija, limita ili kriterija prihvatljivosti;
- e) izmjene vezane za značajne izmjene proizvodnog procesa, formulacije, specifikacija ili profila onečišćenja aktivne supstance ili lijekova koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet, sigurnost ili efikasnost lijeka;
- f) izmjene vezane za modifikacije u proizvodnom procesu ili proizvodnim mjestima aktivne supstance za biološke lijekove;
- g) izmjene vezane za uvođenje novog „*Design Space*“ ili proširenje odobrenog, gdje je „*Design Space*“ izrađen u skladu s relevantnim evropskim i međunarodnim naučnim smjernicama;
- h) izmjene vezane za izmjenu dinamike podnošenja „*PSUR*“-a može imati za posljedicu učestalije ili manje učestalo podnošenje „*PSUR*“-a, u skladu sa Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih dejstava na lijekove;
- i) izmjene vezane za izmjene aktivne supstance za sezonsku, prepandemijsku ili pandemijsku vakcinu protiv humanog gripa.

Član 43.

(1) Izmjene zbog vanrednih sigurnosnih mjera su izmjene zbog novih saznanja u vezi primjene lijeka, zbog kojih je potrebno neodložno, a radi zaštite zdravlja stanovništva, ograničiti primjenu lijeka u odnosu na odobrenu primjenu, npr. suziti terapijsko područje, promijeniti doziranje, ograničiti primjenu lijeka na usku populaciju, proširiti kontraindikacije, mjere upozorenja ili drugo.

(2) Ako nositelj dozvole preduzme vanrednu sigurnosnu mjeru ili mjere, obavezan je o preduzetom, bez odlaganja, pisanim putem obavijestiti Agenciju.

(3) Vanredna sigurnosna mjera ili mjere iz stava (1) ovog člana je prihvaćena ako Agencija u roku od 24 sata od prijema pisanog obavještenja ne zatraži preduzimanje dodatnih sigurnosnih mjera.

(4) Nositelj dozvole obavezan je, u slučaju iz stava (1) i (2) ovog člana Agenciji podnijeti zahtjev za odobrenje izmjene sa dokumentacijom, u skladu sa odredbama ovog Pravilnika, najkasnije u roku od 15 dana od dana primjene vanredne sigurnosne mjere.

(5) Ako Agencija naloži nositelju dozvole preduzimanje vanrednih sigurnosnih mjera, nositelj dozvole obavezan je poduzeti te mjere bez odlaganja i podnijeti zahtjev za odobrenje izmjene sa dokumentacijom, u skladu s odredbama ovog Pravilnika, u roku koji odredi Agencija.

Član 44.

(1) Izmjena periodičnosti podnošenja „PSUR“-a je veća izmjena (Tip II).

(2) Periodičnost podnošenja „PSUR“-a može biti izmjenjena na zahtjev Agencije ili nositelja dozvole.

(3) Izmjena periodičnosti podnošenja „PSUR“-a može imati za posljedicu učestalije ili manje učestalo dostavljanje „PSUR“-a u skladu s propisom o farmakovigilanci.

(4) Periodičnost podnošenja „PSUR“-a ne može biti duža od tri godine.

(5) Podnositelj zahtjeva može predložiti izmjenu periodičnosti dostavljanja „PSUR“-a i u toku postupka za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet ili obnove dozvole, pri čemu obavezno dostavlja i obrazloženje zahtjeva za izmjenu periodičnosti dostavljanja „PSUR“-a.

(6) Za lijekove sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet u državama članicama EU prihvata se periodičnost podnošenja u skladu sa usvojenom dinamikom izrade, rođendan „PSUR“-a.

Član 45.

(1) Izmjena informacija navedenih u Opisu farmakovigilantnog sistema je veća izmjena (Tip II), osim promjene odgovorne osobe za farmakovigilancu ili njegovog zamjenika, odnosno izmjene podataka u njihovom „CV“-u ili kontakt podataka koje predstavljaju manje izmjene (Tip IA).

(2) Izmjenu Plana upravljanja rizicima treba predati u isto vrijeme kada se predaje „PSUR“ za gotov lijek, odnosno u sljedećim slučajevima:

a) na zahtjev Agencije, u najkraćem mogućem roku;

b) ako nove sigurnosne informacije imaju uticaj na Plan upravljanja rizicima, u najkraćem mogućem roku;

c) u roku od 60 dana od saznanja važne farmakovigilantne informacije ili od trenutka raspoloživih rezultata ispitivanja sigurnosti lijeka.

(3) U zahtjevu za odobrenje izmjene Plana upravljanja rizicima nositelj dozvole obavezan je ukratko opisati izmjene u odnosu na ranije prihvaćeni Plan upravljanja rizicima.

(4) Ako nema izmjena u Planu upravljanja rizicima u trenutku predaje „PSUR“-a, nositelj dozvole obavezan je o tome pismeno obavijestiti Agenciju.

Član 46.

(1) Veće izmjene u dokumentaciji o lijeku za koje je potrebno proširiti dozvolu podnošenjem novog zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje tog lijeka u promet:

a) Izmjene koje se odnose na aktivnu supstancu:

- 1) drugi fizičko-hemijski oblik aktivne supstance: so, ester, eter, kompleks, derivat i drugi (uz isti terapijski dio molekule) s tim da se značajno ne mijenjaju osobine supstance u pogledu efikasnosti i sigurnosti primjene;

- 2) drugi stereohemijski oblik aktivne supstance: drugi izomer, smjesa izomera ili zamjena smjese izomera jednim izomerom (tj. zamjena racemata izomerom) s tim da se značajno ne mijenjaju osobine supstance u pogledu efikasnosti i sigurnosti primjene;
- 3) zamjena aktivne supstance biološkog porijekla ili aktivne supstance dobivene biotehnologijom s drugom supstancom neznatno različite hemijsko-fizičke strukture (molekulske), modifikacija vektora koji se upotrebljava da bi se proizveo antigen/izvor supstanci, uključujući novu banku ćelija iz različitog izvora s tim da se značajno ne mijenjaju osobine supstanci u pogledu djelotvornosti i sigurnosti primjene;
- 4) novi ligand ili mehanizam vezivanja za radiofarmaceutik;
- 5) zamjena rastvarača za ekstrakciju ili odnosa biljne supstance u biljnom preparatu pri čemu se značajno ne mijenjaju svojstva efikasnosti i sigurnosti primjene.

b) Izmjene koje se odnose na jačinu/dozu, farmaceutski oblik ili način primjene lijeka:

- 1) izmjena biološke raspoloživosti aktivne supstance iz gotovog lijeka;
- 2) izmjena farmakokinetičkih osobina, npr. izmjena brzine oslobađanja aktivne supstance;
- 3) izmjena ili dodavanje nove doze/jačine;
- 4) izmjena ili dodavanje novog farmaceutskog oblika;
- 5) izmjena ili dodavanje novog načina primjene.

(2) Uz zahtjev iz stava (1) ovog člana podnositelj zahtjeva obavezan je dostaviti odgovarajuću dokumentaciju, u skladu s odredbama Zakona i pravilnika donesenih na osnovu Zakona, i pozvati se na dijelove ranije dostavljene dokumentacije koja je primjenjiva za novi zahtjev.

Član 47.

(1) Prijava izmjene pokreće se pisanim zahtjevom koji nositelj odobrenja u BiH podnosi Agenciji.

(2) Uz pisani zahtjev za prijavu izmjene podnositelj zahtjeva prilaže:

- a) ispunjeni obrazac za prijavu izmjene;
- b) dokumentaciju o izmjeni;
- c) dokaz da je izmjena odobrena u EU (za lijek koji ima dozvolu u državama EU);
- d) dokaz o uplati troškova postupka;
- e) dokaz o uplaćenju državnoj taksi.

(3) Obrazac za prijavu izmjene sastavni je dio ovog Pravilnika i štampan je u prilogu Obrasca 1.

(4) Zahtjev za prijavu izmjene i ispunjen obrazac za prijavu izmjene podnosi se na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH.

(5) Za izmjene koje zahtijevaju pokretanje novog postupka davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, podnositelj zahtjeva prilaže popunjeni obrazac prijave za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet (Obrazac 2).

(6) Uputstvo za popunjavanje obrasca i pripreme dokumentacije u postupku izmjene u dokumentaciji daje Agencija.

Član 48.

Prijava izmjene podnosi se odvojeno za svaku pojedinačnu izmjenu, osim u slučajevima navedenim u članu 49. ovog Pravilnika.

Član 49. (Grupisanje izmjena)

(1) Jedna prijava može da sadrži više izmjena u sljedećim slučajevima:

a) ako se istovremeno vrši jedna ista izmjena Tipa IA kod nekoliko različitih dozvola istog nositelja dozvole (npr. izmjena u tekstu uputstva koje je identično za više dozvola, izmjena nositelja dozvole, izmjena naziva ili adrese nositelja dozvole, proizvođača i sl.);

b) ako se istovremeno vrši prijava više različitih izmjena na istu dozvolu, pod uvjetom da te izmjene spadaju u domen sljedećih slučajeva:

- 1) Jedna od izmjena u grupi je zahtjeva za novu dozvolu za lijek („*extension of the MA*“);
- 2) Jedna od izmjena u grupi je izmjena Tipa II, sve ostale izmjene u grupi su posljedične izmjene, te izmjene Tipa II;
- 3) Jedna od izmjena u grupi izmjena Tipa IB, sve ostale izmjene u grupi su izmjene koje su posljedične izmjene, te izmjene Tipa IB;
- 4) Sve izmjene u grupi su vezane isključivo za administrativne izmjene Sažetka karakteristika lijeka, Uputstva za pacijenta, obilježavanje pakovanja;
- 5) Sve izmjene u grupi su izmjene dosijea o aktivnoj supstanci („*Active substance Master File*“, *ASMF*), dosijea o plazmi („*Plasma Master File*“, *PMF*) ili dosijea o antigenu za vakcine („*Vaccine Antigen Master File*“, *VAMF*);
- 6) Sve izmjene u grupi su izmjene koje utiču na kvalitet humane pandemijske influenza vakcine;
- 7) Sve izmjene u grupi su izmjene sistema farmakovigilance;
- 8) Sve izmjene u grupi su posljedica uvođenja hitnih sigurnosnih mjera;
- 9) Sve izmjene u grupi vezane su za implementaciju harmonizovanih informacija u okviru farmakoterapijske grupe lijekova („*given class labelling*“);
- 10) Sve izmjene u grupi su posljedica procjene periodičnog izvještaja o sigurnosti „*PSUR*“;
- 11) Sve izmjene u grupi su posljedica postmarketinške studije provedene pod nadzorom nositelja dozvole.

(2) Kada se u grupi izmjena nalaze različiti tipovi izmjena, prijava i procjena vrši se prema izmjeni „najvišeg” tipa.

Član 50.

(1) U slučaju više izmjena (Tip I ili Tip II), a koje su posljedica jedne izmjene, podnositelj može podnijeti jednu prijavu uz navođenje svih posljedičnih izmjena i pisano obrazloženje njihove međusobne povezanosti.

(2) Posljedičnom izmjenom smatra se ona izmjena koju nije moguće izbjeći i direktno proizlazi iz druge izmjene.

Član 51.

(1) Agencija utvrđuje formalno-pravnu kompletnost podnesenog zahtjeva i dokumentacije u skladu s odredbama Zakona i ovog Pravilnika.

(2) Agencija može u toku postupka odobrenja izmjene pisanim putem od podnosioca zahtjeva zatražiti da dostavi dodatnu dokumentaciju, u roku koji mu odredi Agencija, ili odgovarajuće obrazloženje za što mu Agencija takođe određuje rok.

(3) Ako podnositelj zahtjeva u roku iz stava (2) ovog člana ne dopuni ili ispravi zahtjev, odnosno ne dostavi dodatnu dokumentaciju ili odgovarajuće obrazloženje, Agencija će zahtjev odbaciti zaključkom, protiv kojeg nije dopuštena žalba već se protiv tog zaključka može pokrenuti upravni spor.

Član 52.

Obrazac za prijavu izmjene popunjava se odvojeno za svaki farmaceutski oblik, jačinu, vrstu i veličinu pakovanja, osim u slučajevima definisanim članom 49. ovog Pravilnika.

Član 53.

(1) Uz zahtjev za prijavu izmjene i popunjeni obrazac prilaže se dokumentacija o izmjeni pripremljena u „*CTD*“-obliku.

(2) Izuzetno, u skladu sa članom 6. stav (2) ovog Pravilnika, dokumentacija iz stava (1) ovog člana može se priložiti u „*EU*“-dosije.

(3) Sadržaj dokumentacije zavisi o predloženoj izmjeni.

(4) Dokumentacija potrebna za prijavu izmjena navedena je u Dodatku VII ovog Pravilnika, koji čini njegov sastavni dio.

(5) Dokumentacija o izmjeni može biti na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH ili na engleskom jeziku, osim dijelova dokumentacije kod kojih je navedeno da trebaju biti na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH.

(6) Broj primjeraka dokumentacije za izmjenu određuje Agencija.

Član 54.

(1) Za izmjene u dokumentaciji koje dovode do izmjena podataka u odobrenom Sažetku karakteristika lijeka, Uputstvu za pacijenta i obilježavanju lijeka, podnositelj zahtjeva prilaže prijedlog Sažetka karakteristika lijeka, Uputstva za pacijenta i obilježavanja lijeka na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH s naznačenim izmjenama u odnosu na ranije odobrene, potpisan od strane osobe iz člana 5. stav (3) ovog Pravilnika.

(2) Broj primjeraka dokumenata iz stava (1) ovog člana određuje Agencija.

Član 55.

Uz zahtjev za odobrenje veće izmjene Tip II, a koja se odenosi na izmjenu načina izdavanja lijeka na recept, u način izdavanja bez recepta, potrebno je priložiti sljedeću dokumentaciju:

- a) popunjeni obrazac za prijavu izmjene u dokumentaciji o lijeku;
- b) kliničko mišljenje sa kritičkim osvrtom predloženog načina izdavanja lijeka bez recepta s obzirom na predloženu dozu lijeka i indikacije, te obrazloženjem iz kojeg je vidljivo da

- lijek ima veliku terapijsku širinu i ne predstavlja direktnu ili indirektnu opasnost pri primjeni bez ljekaraskog nadzora, ako se primjenjuje ispravno, odnosno u skladu s odobrenim uputstvom da su efikasnost kao i neželjena dejstva lijeka dobro poznata i ne zahtijevaju dalja ispitivanja, da lijek nije namijenjen za parenteralnu primjenu, odnosno da je davanje lijeka bez recepta moguće s obzirom na veličinu pakovanja, farmaceutski oblik, najvišu pojedinačnu dozu ili dnevnu dozu ili druge uslove upotrebe lijeka;
- c) mišljenje o podnošljivosti lijeka zasnovano na literaturnim podacima ili ispitivanjima koja pokazuju nisku toksičnost lijeka, kao i poseban komentar interakcija lijeka i mogućih posljedica u primjeni, mogućih posljedica neispravne primjene lijeka s obzirom na dužu upotrebu od propisane ili upotrebu više doze od propisane i slično, zasnovane na praćenju lijeka u primjeni nakon stavljanja u promet kliničkim ispitivanjima i naučnim podacima;
 - d) „*PSUR*“;
 - e) podatke o potrošnji lijeka, te posebno podatke koji se odnose na iskustva u primjeni tog lijeka u drugim državama u kojima se izdaje bez recepta.

Član 56.

(1) O odobrenju manje izmjene (Tip IA_{in} i IB) Agencija obavještava nositelja dozvole u roku od 30 dana, a o odobrenju veće izmjene (Tip II) u roku od 60 dana od dana prijema formalno-pravno potpunog zahtjeva.

(2) Odobrenje izmjena iz stava (1) ovog člana, koje ne zahtijeva izmjenu rješenja o dozvoli za stavljanje u promet lijeka ili njegovih sastavnih dijelova, Agencija daje pisanom obavjesti (Obrazac 3).

(3) Odobrenje manje izmjene (Tip IA_{in} i IB) koja zahtijeva izmjenu rješenja kojim se dozvoljava stavljanje lijeka u promet ili njegovih sastavnih dijelova, Agencija je obavezna dati ili uskratiti rješenjem u roku od 30 dana od dana prijema formalno-pravno potpunog zahtjeva.

(4) O zahtjevu za izmjenu Tipa II Agencija donosi odluku u roku od 60 dana od dana prijema formalno-pravno potpunog zahtjeva u formi rješenja koje je konačno u upravnom postupku i protiv kojeg nije dozvoljena žalba ali se može pokrenuti upravni spor kod nadležnog suda.

(5) Rokovi iz stavova (3) i (4) ovog člana prestaju teći od dana kada Agencija od podnositelja zahtjeva zatraži dodatne podatke ili objašnjenja i prekid računanja roka trajanja traje do ispunjenja zahtjeva Agencije.

(6) U slučaju prijave više manjih izmjena Tipa IA kroz jednu prijavu, nakon procjene dokumentacije Agencija obavještava nositelja dozvole za lijek, koje od tih izmjena su prihvaćene a koje se ne mogu prihvatiti.

(7) Prijem i evidentiranje godišnjeg izvještaja o izmjenama koje su prihvaćene po proceduri „*Do and tell*“ Agencija će odobravati potvrdom.

(8) U slučaju nepotpune dokumentacije za neku od izmjena Tipa IA, nositelj dozvole mora, bez odlaganja, dostaviti dodatnu dokumentaciju na zahtjev Agencije, u suprotnom izmjena neće biti prihvaćena.

(9) U slučaju neprihvatanja pojedinih izmjena nositelj dozvole mora, bez odlaganja obustaviti njihovu primjenu.

Član 57.

Ako u roku od 30 dana od dana zaprimanja potpunog zahtjeva za prijavu manje izmjene (Tip IA i IB) Agencija ne obavijesti podnosioca zahtjeva o odobrenju izmjene, smatra se da je izmjena prihvaćena.

Član 58.

U postupku odobrenja izmjene Agencija može zatražiti uzorke lijeka i referentne standarde sa pripadajućim certifikatima.

Član 59.

(1) Nakon odobrenih izmjena u dokumentaciji lijek proizveden i stavljen u promet u BiH, prema ranije izdanoj dozvoli, može biti u prometu do isteka roka važenja dozvole.

(2) Odredbe iz stava (1) ovog člana se primjenjuju ukoliko se radi o izmjenama zbog vanrednih sigurnosnih mjera, u skladu s članom 43. ovog Pravilnika.

DIO ČETVRTI - OBNOVA DOZVOLE

Član 60.

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH, u skladu s članom 41. Zakona, može Agenciji podnijeti zahtjev za obnovu dozvole za stavljanje lijeka u promet najmanje šest mjeseci prije isteka važenja dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Član 61.

(1) Uz zahtjev za obnovu dozvole nositelj dozvole obavezan je priložiti dokumentaciju o lijeku, u skladu s odredbama Zakona i ovog Pravilnika.

(2) Dokaz o uplati troškova postupka obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet nositelj dozvole obavezan je priložiti kako bi zahtjev bio formalno-pravno potpun.

Član 62.

(1) Nositelj dozvole može uz zahtjev za obnovu dozvole lijeka podnijeti istovremeno i zahtjeve za obnovu dozvole drugog farmaceutskog oblika, doze ili vrste i veličine/a pakovanja nezavisno o roku važenja njihovih dozvola, a radi usklađivanja svih raspoloživih podataka i informacija o istom lijeku.

(2) Agencija će, u slučaju iz stava (1) ovog člana, nezavisno o roku važenja dozvole čija se obnova traži, zahtjeve riješiti istovremeno i obnoviti dozvole u skladu s Zakonom i ovim Pravilnikom.

Član 63.

U postupku obnove dozvole, nositelj dozvole obavezan je pripremiti Modul 1 koji sadrži sljedeće podatke i dokumente prema sljedećem redoslijedu:

- 1) prpratno pismo sa spiskom lijekova za koje se podnose zahtjevi;
- 2) kopiju važeće/ih dozvole/a;
- 3) sadržaj priložene dokumentacije;

4) obrazac zahtjeva za obnovu dozvole sa sljedećim dodacima:

- a) dokaz o uplati troškova postupka;
- b) dokaz o uplaćenju državnoj taksi;
- c) spisak država u kojima se lijek nalazi u prometu;
- d) spisak država u kojima lijek ima dozvolu za stavljanje u promet ili je u postupku davanja dozvole (nazivi pod kojima je lijek dobio dozvolu, datum i brojevi dozvole);
- e) hronološki spisak svih prijavljenih i odobrenih izmjena i vanrednih sigurnosnih mjera u BiH u periodu od dana davanja (ili zadnje obnove) dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH, do dana predaje zahtjeva za obnovu dozvole Agenciji, uz kratak opis izmjene (u prilogu dati kopije odobrenih/neodobrenih izmjena);
- f) kopije važećih proizvodnih dozvola za sva prijavljena mjesta proizvodnje lijeka, ne starije od pet godina;
- g) originalne potvrde o ispunjavanju uvjeta dobre proizvođačke prakse koje ne smiju biti starije od tri godine od dana podnošenja zahtjeva.
- h) Certifikat farmaceutskog proizvoda („*CPP*“);
 - 5) Sažetak karakteristika lijeka, Uputstvo za pacijenta i pakovanje odobreno u BiH,
 - 6) važeći Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za pacijenta odobreni u drugoj državi;
 - 7) posljednji odobreni Sažetak karakteristika lijeka od strane države članice EU ukoliko je lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet u jednoj od država EU;
 - 8) za lijekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet u državama EU (odobreni centralizovanim postupkom, postupkom međusobnog priznavanja ili decentralizovanim postupkom davanja dozvole) prilažu se dokumenti iz člana 32. ovog Pravilnika;
 - 9) podaci o ekspertima za procjenu sastavnih dijelova dokumentacije (biografski i bibliografski podaci, povezanost s predlagačem i potpis eksperta), i to:
 - hemijske, farmaceutske i biološke dokumentacije/kvalitet aktivne supstance i gotovog lijeka;
 - pretkliničke dokumentacije;
 - kliničke dokumentacije.

Član 64.

(1) Ispunjeni obrazac zahtjeva za obnovu dozvole podnosi se za svaki naziv, sastav, farmaceutski oblik, dozu, vrstu i veličinu pakovanja.

(2) Obrazac zahtjeva za obnovu dozvole za stavljanje lijeka u promet dostavlja se na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH.

Član 65.

(1) U postupku obnove dozvole uz zahtjev za obnovu mogu se, izuzetno, prijaviti izmjene u Sažetku karakteristika lijeka, Uputstvu za pacijenta i označavanju lijeka:

- a) na osnovu zaključka u priloženom „*PSUR*“-u;

- b) radi usklađivanja naziva za farmaceutski oblik i u skladu s važećom farmakopejom u BiH.
- (2) Za bilo koju drugu izmjenu mora se podnijeti poseban zahtjev za izmjenu u dokumentaciji.

Član 66.

Agencija može tražiti da nositelj dozvole dostavi kopije dobivenih dozvola u drugim državama i obrazloženje odluke kojom je zahtjev za davanje dozvole odbijen ili je dozvola ukinuta u nekoj od država.

Član 67.

(1) Uz zahtjev za obnovu dozvole za stavljanje lijeka u promet nositelj dozvole uz dokumentaciju propisanu za Modul 1, dostavlja Modul 2 i dio 5.3.6. Modula 5.

(2) Modul 2 treba da sadrži dopune odgovarajućih ekspertskih izvještaja u kojima će biti navedene i obrađene novine nastale u periodu od izdavanja prethodne dozvole, ili izjavu/e da navedenih novina nije bilo.

(3) Dio 5.3.6. iz stava (1) ovog člana sadrži:

- a) podatke o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, ako postoje;
- b) sažetak „*PSUR*“-a koji obuhvata period od izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, do podnošenja zahtjeva za obnovu dozvole.

(4) Izuzetno, uz pisano obrazloženje nositelj dozvole umjesto veznog „*PSUR*“-a može dostaviti dodatni „*PSUR*“ za vrijeme od zaključenja prethodnog „*PSUR*“-a.

(5) Dodatni „*PSUR*“ ne može obuhvatiti period duži od 12 mjeseci, a datum zaključnih podataka ne smije biti stariji od 60 dana od dana predaje zahtjeva za obnovu dozvole.

Član 68.

(1) U postupku obnove nositelj dozvole obavezan je, na zahtjev Agencije, dostaviti cjelokupnu dokumentaciju o kvalitetu lijeka u obliku Modula 3 ili Dio II „*EU*“-dosijea ako nije bila dostavljena u prethodnom postupku davanja/obnove dozvole.

(2) Agencija će zatražiti dokumentaciju i izjavu iz stava (1) i (2) ovog člana ako se utvrdi da nedostaju bitni podaci o kvalitetu lijeka.

Član 69.

(1) U postupku obnove dozvole, uz dokumentaciju propisanu članom 67. ovog Pravilnika, nositelj dozvole može dostaviti obnovljenu dokumentaciju o kvalitetu lijeka u obliku Modula 3.

(2) Obnovljena dokumentacija o kvalitetu lijeka iz stava (1) ovog člana mora biti upotpunjena tako da uključuje sve ranije provedene i odobrene izmjene od dana dobivanja dozvole.

(3) Nositelj dozvole, u slučaju iz stava (1) ovog člana, obavezan je priložiti izjavu odgovorne osobe proizvođača da dostavljena dokumentacija ne sadrži druge podatke u odnosu na ranije prihvaćenu dokumentaciju o lijeku.

DIO PETI – UKIDANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET NA ZAHTJEV NOSITELJA DOZVOLE

Član 70.

(1) Nositelj dozvole obavezan je pisano obavijestiti Agenciju šest mjeseci prije prestanka proizvodnje, ili povlačenja lijeka s tržišta, osim ako se radi o hitnom postupku povlačenja.

(2) Pisani zahtjev za ukidanje dozvole podnosi se posebno za svaki naziv lijeka, sastav, farmaceutski oblik, dozu, vrstu i veličinu/e pakovanja.

(3) Uz zahtjev za ukidanje dozvole za stavljanje lijeka u promet podnositelj zahtjeva obavezan je priložiti:

- a) kopiju važeće dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- b) obrazloženje zahtjeva;
- c) potvrdu o uplaćenju državnoj taksi.

Član 71.

Rješenje o ukidanju dozvole za stavljanje lijeka u promet Agencija je obavezna dati ili uskratiti rješenjem u roku od 30 dana od dana prijema formalno-pravno potpunog zahtjeva, ukoliko podnositelj zahtjeva nije zahtijevao drugi rok.

DIO ŠESTI - PRIJENOS DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Član 72.

(1) Zahtjev za prijenos dozvole za stavljanje lijeka u promet na drugu pravnu osobu sa sjedištem u BiH podnosi se Agenciji uz pisani zahtjev za svaki naziv lijeka, sastav, farmaceutski oblik, dozu, vrstu i veličinu pakovanja.

(2) Uz zahtjev za prijenos dozvole podnositelj zahtjeva prilaže:

- a) podatke o gotovom lijeku za koji se traži prijenos dozvole (naziv gotovog lijeka, sastav, farmaceutski oblik, dozu, vrstu i veličinu pakovanja);
- b) dokaz o upisu pravne osobe s sjedištem u BiH na koje se prenosi dozvola za stavljanje lijeka u promet u sudski registar (original ili ovjerena kopija ne starija od šest mjeseci od dana podnošenja zahtjeva);
- c) rješenje Ministarstva vanjske trgovine i ekonomskih odnosa BiH kojim je ugovor o zastupanju za poslove dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet verifikovan;
- d) original izjave odgovorne osobe pravne osobe sa sjedištem u BiH na koju se prenosi dozvola za stavljanje lijeka u promet, da prihvata prijenos dozvola, prava i dužnosti, odgovornosti za gotov lijek, te da prihvata cjelokupnu dokumentaciju o lijeku na osnovu koje je dozvola izdana kao i sve odobrene izmjene (navesti za koji gotov lijek, na koju drugu pravnu osobu i druge potrebne podatke);

- e) dokaz o pravu zastupanja – ugovor o zastupanju (original ili ovjerena kopija, ako ugovor o zastupanju nije zaključen na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH isti mora biti propisno ovjeren i preveden od strane ovlaštenog sudskog tumača);
- f) izjavu odgovorne osobe pravne osobe sa sjedištem u BiH, na koju se prenosi dozvola da raspolaže, odnosno da je odredio odgovornu osobu za farmakovigilancu koja će mu biti neprekidno na raspolaganju („CV“, adresu, broj telefona i telefaksa), te opis farmakovigilantnog sistema i po potrebi Plana upravljanja rizikom;
- g) prijedlog Sažetka karakteristika lijeka, Uputstva za pacijenta i označavanja lijeka (s podacima o pravnoj osobi na koju se prenosi dozvola);
- h) potvrdu o uplaćenju državnoj taksi i plaćenim troškovima postupka.

(3) Rješenje o prijenosu dozvole za stavljanje lijeka u promet na novog nositelja daje se do isteka roka važenja dozvole čiji se prijenos tražio.

Član 73.

(1) Prijenos dozvole za stavljanje lijeka u promet Agencija je obavezna dati ili uskratiti rješenjem u roku od 30 dana od dana prijema urednog zahtjeva.

(2) Prijenos dozvole daje se ili uskraćuje rješenjem protiv kojeg nije dopuštena žalba, već se protiv tog rješenja može pokrenuti upravni spor.

DIO SEDMI - PRIJELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 74.

Pravne osobe su dužne svoje poslovanje i organizaciju usaglasiti s odredbama ovog Pravilnika u roku od 180 dana od dana stupanja na snagu ovog Pravilnika.

Član 75.

U skladu s članom 9. ovog Pravilnika, direktor Agencije će posebnom odlukom definisati rokove, format i ostale potrebne uvjete za podnošenje zahtjeva u obliku elektronskog „CTD“-formata (tzv. „e-CTD“).

Član 76.

Gramatička terminologija korištena muškog roda u ovom Pravilniku podrazumijeva uključivanje oba pola.

Član 77.

Izmjene i dopune ovog Pravilnika vršiće se na način i po postupku za njegovo donošenje.

Član 78.

Sastavni dio ovog Pravilnika su i Dodaci od I do VII i Prilozi od 1 do 3.

Član 79.

(1) Ovaj Pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku BiH".

(2) Stupanjem na snagu ovog Pravilnika stavlja se van snage Pravilnik o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet ("Službeni glasnik BiH", broj 15/10).

Broj:
Datum:

MINISTAR

Mr. Sredoje Nović

DODATAK I

DOKUMENTACIJA O LIJEKU

1. SADRŽAJ ZAJEDNIČKOG TEHNIČKOG DOKUMENTA

MODUL 2	SAŽECI ZAJEDNIČKOG TEHNIČKOG DOKUMENTA
2.1	Pregled sadržaja dokumentacije drugog, trećeg, četvrtog i petog Modula
2.2	Uvod
2.3	Izveštaj eksperata o hemijskoj, farmaceutskoj i biološkoj dokumentaciji
2.4	Izveštaj eksperta o pretkliničkoj dokumentaciji
2.5	Izveštaj eksperta o kliničkoj dokumentaciji
2.6	Sažetak pretkliničke dokumentacije
2.6.1	Uvod
2.6.2	Sažetak farmakoloških podataka
2.6.3	Tabelarni prikaz sažetka farmakoloških podataka
2.6.4	Sažetak farmakokinetičkih podataka
2.6.5	Tabelarni prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka
2.6.6	Sažetak toksikoloških podataka
2.6.7	Tabelarni prikaz sažetka toksikoloških podataka
2.7	Sažetak kliničke dokumentacije

2.7.1	Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i odgovarajuće analitičke metode
2.7.2	Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije
2.7.3	Sažetak o kliničkoj efikasnosti
2.7.4	Sažetak o kliničkoj sigurnosti
2.7.5	Literaturni podaci
2.7.6	Kratak sadržaj pojedinačnih ispitivanja
MODUL 3	KVALITET
3.1	Pregled sadržaja trećeg Modula
3.2	Podaci o lijeku
3.2.S	Aktivna supstanca/e
<i>3.2.S.1</i>	<i>Opći podaci</i>
3.2.S.1.1	Nomenklatura
3.2.S.1.2	Struktura
3.2.S.1.3	Osnovna svojstva
<i>3.2.S.2</i>	<i>Proizvodni postupak</i>
3.2.S.2.1	Proizvođač
3.2.S.2.2	Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole
3.2.S.2.3	Kontrola kvaliteta sirovina
3.2.S.2.4	Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda
3.2.S.2.5	Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka
3.2.S.2.6	Razvoj postupka proizvodnje
<i>3.2.S.3</i>	<i>Karakterizacija aktivne supstance</i>
3.2.S.3.1	Potvrda strukture i druge osobine
3.2.S.3.2	Onečišćenja
<i>3.2.S.4</i>	<i>Kontrola kvaliteta aktivne supstance</i>
3.2.S.4.1	Zahtjevi kvaliteta
3.2.S.4.2	Analitički postupci/metode
3.2.S.4.3	Validacija analitičkih postupaka/metoda
3.2.S.4.4	Rezultati analize proizvodnih serija
3.2.S.4.5	Obrazloženje zahtjeva kvaliteta
<i>3.2.S.5</i>	<i>Uporedni standardi ili supstance</i>
<i>3.2.S.6</i>	<i>Unutrašnje pakovanje</i>
<i>3.2.S.7</i>	<i>Stabilnost</i>
3.2.S.7.1	Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti
3.2.S.7.2	Protokol i planirana ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja dozvole
3.2.S.7.3	Podaci o ispitivanju stabilnosti
3.2.P	Gotov lijek
<i>3.2.P.1</i>	<i>Opis i sastav lijeka</i>
<i>3.2.P.2</i>	<i>Farmaceutski razvoj</i>

3.2.P.2.1	Sastav gotovog lijeka
3.2.P.2.1.1	Aktivna supstanca
3.2.P.2.1.2	Pomoćne supstance
3.2.P.2.2	Gotov lijek
3.2.P.2.2.1	Razvoj formulacije
3.2.P.2.2.2	Predoziranje
3.2.P.2.2.3	Fizičko-hemijske i biološke osobine
3.2.P.2.3	Razvoj proizvodnog postupka
3.2.P.2.4	Unutrašnje pakovanje
3.2.P.2.5	Mikrobiološke osobine
3.2.P.2.6	Podaci o kompatibilnosti
3.2.P.3	<i>Proizvodni postupak</i>
3.2.P.3.1	Proizvođači
3.2.P.3.2	Proizvodna receptura
3.2.P.3.3	Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole
3.2.P.3.4	Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda
3.2.P.3.5	Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka
3.2.P.4	<i>Provjera kvaliteta pomoćnih supstanci</i>
3.2.P.4.1	Zahtjevi kvaliteta
3.2.P.4.2	Analitički postupci/metode
3.2.P.4.3	Validacije analitičkih postupaka/metoda
3.2.P.4.4	Obrazloženje zahtjeva kvaliteta
3.2.P.4.5	Pomoćne supstance ljudskog ili životinjskog porijekla
3.2.P.4.6	Nove pomoćne supstance
3.2.P.5	<i>Kontrola kvaliteta gotovog lijeka</i>
3.2.P.5.1	Zahtjevi kvaliteta
3.2.P.5.2	Analitički postupci/metode
3.2.P.5.3	Validacije analitičkih postupaka/metoda
3.2.P.5.4	Rezultati analize proizvodnih serija
3.2.P.5.5	Karakterizacija onečišćenja
3.2.P.5.6	Obrazloženje postavljenih zahtjeva kvaliteta
3.2.P.6	<i>Uporedni standardi ili supstance</i>
3.2.P.7	<i>Primarno pakovanje</i>
3.2.P.8	<i>Stabilnost gotovog lijeka</i>
3.2.P.8.1	Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti
3.2.P.8.2	Protokol i obaveze ispitivanja stabilnosti nakon dobijanja odobrenja
3.2.P.8.3	Rezultati ispitivanja stabilnosti
3.2.A	<i>Dodaci</i>
3.2.A.1	Prostori i oprema (samo za biološke lijekove)

3.2.A.2	Procjena sigurnosti kontaminacije <i>stranim supstancama</i>
3.2.A.3	Pomoćne supstance
3.2.R	Regionalni podaci
	Dodatni podaci:
	Šema validacije proizvodnog postupka
	Medicinski proizvodi za primjenu lijeka
	Certifikati o usklađenosti sa „ <i>Ph.Eur</i> “.
	Lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste supstance životinjskog ili ljudskog porijekla („ <i>TSE/BSE</i> “ rizik)
3.3	Literaturni podaci
MODUL 4	IZVJEŠTAJI O PRETKLINIČKIM ISPITIVANJIMA
4.1	Pregled sadržaja četvrtog Modula
4.2	Izveštaji o ispitivanjima
4.2.1	Farmakologija
4.2.1.1	Primarna farmakodinamika
4.2.1.2	Sekundarna farmakodinamika
4.2.1.3	Farmakologija sigurnosti primjene
4.2.1.4	Farmakodinamičke interakcije lijeka
4.2.2	Farmakokinetika
4.2.2.1	Analitičke metode i podaci o validaciji
4.2.2.2	Apsorpcija
4.2.2.3	Raspodjela
4.2.2.4	Metabolizam
4.2.2.5	Izlučivanje
4.2.2.6	Farmakokinetičke interakcije (pretklinička)
4.2.2.7	Ostala farmakokinetička ispitivanja
4.2.3	Toksikologija
4.2.3.1	Toksičnost pojedinačne doze
4.2.3.2	Toksičnost ponovljenih doza
4.2.3.3	Genotoksičnost
4.2.3.4	Kancerogenost
4.2.3.5	Reproduktivna i razvojna toksičnost
4.2.3.6	Lokalna podnošljivost
4.2.3.7	Ostala ispitivanja toksičnosti
4.3	Literaturni podaci
MODUL 5	IZVJEŠTAJI O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA
5.1	Pregled sadržaja izvještaja o kliničkim ispitivanjima
5.2	Tabelarni prikaz svih kliničkih ispitivanja
5.3	Izveštaji o kliničkim ispitivanjima

5.3.1	Izveštaji o biofarmaceutskim ispitivanjima
5.3.2	Izveštaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu
5.3.3	Izveštaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima
5.3.4	Izveštaji o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima
5.3.5	Izveštaji o ispitivanjima efikasnosti i sigurnosti
5.3.6	Izveštaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet – Periodični izvještaj o sigurnosti
5.3.7	Test-liste i Individualni izvještaji
5.4	Literaturni podaci

2. OSNOVNA NAČELA I ZAHTJEVI ZA PRIPREMU MODULA 2, 3, 4 I 5 ZAJEDNIČKOG TEHNIČKOG DOKUMENTA

MODUL 2

SAŽECI ZAJEDNIČKOG TEHNIČKOG DOKUMENTA

Svrha ovog dijela je prikazati sažetke hemijskih, farmaceutskih i bioloških podataka, pretkliničkih podataka, te kliničkih podataka u Modulima 3, 4 i 5 dokumentacije za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, te dati izvještaje/preglede.

2.1 Sadržaj dokumentacije u Modulu 2, 3, 4 i 5

U Modulu 2 navodi se sadržaj dokumentacije Modula 2 do 5.

2.2 Uvod

Potrebno je navesti podatke o farmakološkoj grupi, mehanizam djelovanja i predloženu kliničku primjenu lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet.

2.3 Izveštaji eksperata o hemijskoj, farmaceutskoj i biološkoj dokumentaciji

Izveštaji treba da sadrže pregled podataka koji se odnose na hemijsku, farmaceutsku i biološku dokumentaciju.

Posebna pažnja potrebna je za ključne/kritične parametre i pitanja u vezi kvaliteta, a u slučaju odstupanja od propisanog potrebno je dostaviti obrazloženje.

Izveštaj treba biti urađen u skladu sa sadržajem i oblikom odgovarajućih podataka Modula 3.

2.4 Izveštaj eksperata o pretkliničkoj dokumentaciji

Potrebna je cjelovita i kritička ocjena pretkliničkog ispitivanja lijeka na životinjama/“*in vitro*”. Pri tom treba biti obuhvaćena rasprava i opravdanje za plan testiranja i za odstupanje od važećih smjernica. Osim za biološke lijekove, treba dati ocjenu onečišćenja i razgradnih produkata zajedno sa njihovim potencijalnim farmakološkim i toksikološkim djelovanjima. Potrebno je prikazati uticaj svih razlika u hiralnosti, hemijskom obliku i profilu onečišćenja između sastojaka korištenih u pretkliničkim ispitivanjima i lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet.

Za biološke lijekove treba ocijeniti uporedivost materijala korištenih u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima i lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet.

Za svaku novu pomoćnu supstancu potrebno je izraditi posebnu ocjenu sigurnosti.

Karakteristike lijeka dokazane pretkliničkim ispitivanjima trebaju biti definisane i trebaju prikazati uticaj rezultata na sigurnost lijeka koji kod ljudi ima predviđenu kliničku primjenu.

2.5 Izvještaj eksperta o kliničkoj dokumentaciji

Pregledom kliničke dokumentacije daje se kritička analiza kliničkih podataka sadržanih u sažetku kliničke dokumentacije i Dijelu 5. Potrebno je prikazati pristup kliničkom razvoju lijeka, uključujući glavni plan ispitivanja, kao i provođenje ispitivanja.

Treba dostaviti sažet pregled kliničkih saznanja, uključujući važna ograničenja kao i procjenu koristi i rizika donesene na osnovu zaključaka kliničkih ispitivanja. Potrebno je prikazati način na koji saznanja o efikasnosti i sigurnosti podupiru predloženu dozu i ciljne indikacije, te procijeniti kako će Sažetak karakteristika lijeka i drugi pristupi optimizirati koristi i upravljati rizicima.

Potrebno je objasniti pitanja efikasnosti ili sigurnosti uočene tokom razvoja, kao i neriješena pitanja.

2.6 Sažetak pretkliničke dokumentacije

Prikaz rezultata farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja provedenih na životinjama/“*in vitro*“ treba predočiti u obliku pisanih i tabelarno prikazanih sažetaka, koji trebaju biti navedeni sljedećim redoslijedom:

- a) Uvod,
- b) Sažetak farmakoloških podataka,
- c) Tabelarni prikaz sažetka farmakoloških podataka,
- d) Sažetak farmakokinetičkih podataka,
- e) Tabelarni prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka,
- f) Sažetak toksikoloških podataka,
- g) Tabelarni prikaz sažetka toksikoloških podataka.

2.7 Sažetak kliničke dokumentacije

Potrebno je dati detaljan činjenični sažetak kliničkih podataka o lijeku koji su izneseni u Dijelu 5. Pritom treba uključiti rezultate svih biofarmaceutskih ispitivanja, rezultate ispitivanja kliničke farmakologije, te ispitivanja efikasnosti i sigurnosti. Potreban je i kratak sadržaj pojedinačnih ispitivanja.

Sažeti klinički podaci trebaju biti navedeni prema sljedećem redoslijedu:

- a) Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i odgovarajuće analitičke metode,
- b) Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije,
- c) Sažetak o kliničkoj efikasnosti,

- d) Sažetak o kliničkoj sigurnosti,
- e) Kratki sadržaj pojedinačnih ispitivanja.

MODUL 3

KVALITET

1. Priložena hemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija treba sadržavati sve relevantne podatke o aktivnoj supstanci i gotovom lijeku i to: podatke o farmaceutskom razvoju i proizvodnom postupku, podatke o dokazivanju strukture i ostalim karakteristikama aktivne supstance, zahtjevima i metodama ispitivanja za provjeru kvaliteta, stabilnosti, te sastavu i obliku pakovanja gotovog lijeka.
2. Potrebno je dostaviti posebne podatke o aktivnoj supstanci i gotovom lijeku.
3. Potrebno je priložiti podatke o polaznim supstancama i sirovinama koje se koriste u postupcima proizvodnje aktivne supstance i podatke o pomoćnim supstancama koje su u sastavu gotovog lijeka.
4. Sve postupke i metode koji se koriste u proizvodnji, te provjeri kvaliteta aktivne supstance i gotovog lijeka treba opisati sa svim pojedinostima potrebnim za ponovno provođenje istih postupaka. Sve metode i postupci ispitivanja moraju biti u skladu s trenutnim naučnim dostignućima, te moraju biti validirane, a rezultati provedenih ispitivanja validacije trebaju biti priloženi. U slučaju da su metode opisane u Evropskoj farmakopeji, umjesto opisa metode treba navesti odgovarajuću monografiju i opć poglavlje Evropske farmakopeje.
5. Za sve supstance i farmaceutske oblike koji se nalaze u Evropskoj farmakopeji primjenjuju se odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje. Ako se supstance koje posjeduju monografiju u Evropskoj farmakopeji dobijaju metodama pri čemu zaostaju onečišćenja koja nisu opisana u monografiji Evropske farmakopeje, odgovornost je korisnika supstance (podnositelja zahtjeva) da provjeri da li se ta onečišćenja trebaju identifikovati/kvalifikovati zavisno o njihovom sadržaju, prirodi, maksimalnoj dnevnoj dozi i relevantnom pragu identifikacije/kvalifikacije, a u skladu s općom monografijom Evropske farmakopeje „Supstance za farmaceutsku upotrebu (2034)“, dio koji se odnosi na srodne supstance.
Ukoliko se kontrola novog onečišćenja može provesti sa metodom opisanom u individualnoj monografiji, potrebno je dostaviti podatke o validaciji metode za to onečišćenje.
Ukoliko se metoda opisana u monografiji ne može primjeniti za kontrolu novog onečišćenja, potrebno je opisati novu metodu s podacima o validaciji.
U slučaju da zahtjev kvaliteta naveden u monografiji Evropske farmakopeje nije dovoljan da se utvrdi kvalitet supstance, Agencija može od podnositelja zahtjeva zatražiti postavljanje prikladnijeg zahtjeva kvaliteta. Agencija će o tome obavijestiti tijelo nadležan za farmakopeju, a podnositelj zahtjeva dužan je taj nadležno tijelo obavijestiti o pojedinostima navedenih nedostataka, te o uvedenim dodatnim zahtjevima.
U tom slučaju tijelo nadležno za farmakopeju obavještava Sekretarijat Evropske farmakopeje i daje prijedlog za reviziju navedene monografije.
6. Kada aktivna supstanca i/ili polazna supstanca i sirovina, ili pomoćna supstanca posjeduju monografiju u Evropskoj farmakopeji, proizvođač može posjedovati certifikat koji potvrđuje da je kvalitet supstance u skladu sa zahtjevima definisanim u monografiji („CEP“), izdat od strane Evropskog direktorata za kvalitet lijekova i zaštitu zdravlja („EDQOM“). U tom slučaju

podnositelj zahtjeva treba priložiti važeći certifikat u odgovarajući dio dokumentacije. Certifikat o usklađenosti s monografijom Evropske farmakopeje („CEP“) zamjenjuje sve relevantne podatke za aktivnu supstancu u odgovarajućim dijelovima ovog Modula.

7. U slučaju da polazne supstance i sirovine, aktivne supstance ili pomoćne supstance nisu opisane u Evropskoj farmakopeji, može se prihvatiti udovoljavanje monografiji važeće farmakopeje u nekoj zemlji EU. Kada takve monografije ne postoje može se prihvatiti udovoljavanje monografiji važeće farmakopeje iz neke od ostalih zemalja, a u takvim slučajevima u dokumentaciji treba priložiti kopiju monografije, uz podatke o validaciji monografijom propisanih postupaka ispitivanja, te prema potrebi i prevod monografije.
8. Za potpuno hemijski definisanu aktivnu supstancu proizvođač aktivne supstance ili podnositelj zahtjeva mogu zatražiti da se podaci o:
 - (I) detaljnom opisu proizvodnog postupka,
 - (II) provjeri kvaliteta tokom proizvodnje i
 - (III) validaciji proizvodnog postupka,dostave direktno Agenciji od proizvođača aktivne supstance u obliku Glavne dokumentacije o aktivnoj supstanci („*Active Substance Master File*“ *ASMF*). U tom slučaju proizvođač mora podnositelju zahtjeva dostaviti sve podatke neophodne da podnositelj zahtjeva preuzme potpunu odgovornost za gotov lijek. Proizvođač aktivne supstance mora pismeno potvrditi da će osigurati ujednačen kvalitet svih proizvedenih serija aktivne supstance, te da neće mijenjati proizvodni postupak ili zahtjeve kvaliteta a da o tome prethodno ne obavijesti podnositelja zahtjeva. Dokumentacija i podaci o takvoj izmjeni trebaju biti dostavljeni Agenciji, te takođe i podnositelju zahtjeva, ukoliko se radi o podacima iz otvorenog dijela „*ASMF*“-a.
9. Za supstance koje mogu biti rizične s obzirom na prijenos životinjske spongiformne encefalopatije – „*TSE/BSE*“ (supstance porijeklom od preživara), propisane su posebne mjere koje uključuju dokazivanje nerizičnosti korištenih supstanci u svakoj fazi postupka proizvodnje, odnosno usklađenost sa općim članom Evropske farmakopeje „Preparati s rizikom prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije (1483)“ i općim tekstom Evropske farmakopeje za biološke preparate 5.2.8. „Smanjenje rizika prijenosa agenasa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova“. Najprikladniji način za potvrdu nerizičnosti/usklađenosti s navedenim je dostavljanje Certifikata o usklađenosti s pomenutom monografijom i tekstom Evropske farmakopeje izdatog od „*EDQOM*“, ili izjave proizvođača sirovine o odsustvu „*BSE/TSE*“ s podacima o korištenoj animalnoj vrsti i zemlji porijekla.
10. Moraju se dostaviti podaci o procjeni rizika od moguće kontaminacije stranim supstancama, koje uobičajeno nisu prisutne u sastavu lijeka, bilo da su virusnog ili nevirusnog porijekla kako je propisano u „*Ph. Eur.*“ i odgovarajućim Smjernicama EU.
11. Ako se u nekoj od faza proizvodnog postupka i provjere kvaliteta gotovog lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba biti detaljno opisana.
12. Za medicinsko sredstvo koje se koristi s gotovim lijekom potrebno je u odgovarajućem dijelu dokumentacije, ako je to primjenjivo, priložiti ocjenu usklađenosti medicinskog sredstva u skladu s odredbama Zakona i pravilnika donesenih na osnovu ovog Zakona. Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

3.2.S. Aktivna supstanca

3.2.S.1. Opći podaci i podaci o polaznim supstancama i sirovinama

a) Potrebno je dostaviti podatke o nomenklaturi aktivne supstance, uključujući „INN“ naziv, naziv prema važećoj farmakopeji u BiH ili Evropskoj farmakopeji ukoliko postoji, te hemijski naziv supstance.

Takođe treba priložiti strukturnu formulu, uključujući i podatke o relativnoj i apsolutnoj stereochemiji, molekulska formulu i relativnu molekulska masu. Za biotehnoške lijekove potrebno je, ukoliko je to primjenjivo, dostaviti šematski prikaz toka aminokiselina i podatke o relativnoj molekulska masi. Dodatno treba priložiti spisak fizičko-hemijskih i drugih bitnih karakteristika aktivne supstance, uključujući podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

b) Polaznim supstancama smatraju se sve supstance od kojih se proizvodi ili iz kojih se ekstrahuje aktivna supstanca.

Za biološke lijekove polaznim supstancama se smatraju sve supstance biološkog porijekla kao što su mikroorganizmi, organi i tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, ćelije ili tečnosti (uključujući plazmu i krv) ljudskog ili životinjskog porijekla i biotehnoške inovativne tvorevine ćelija (ćelijski supstrati, bez obzira da li su rekombinantnog ili drugog porijekla, uključujući i primarne ćelije).

Biološki lijek je lijek čija je aktivna supstanca biološkog porijekla. Supstanca biološkog porijekla je supstanca koja se proizvodi ili ekstrahuje iz bioloških izvora, a njena karakterizacija i provjera kvaliteta zahtijeva kombinaciju fizičko-hemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno s poznavanjem proizvodnog postupka i njegove provjere. Biološkim lijekovima smatraju se imunološki lijekovi i lijekovi iz ljudske krvi ili ljudske plazme.

Sve druge supstance koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji aktivnih supstanci ali iz kojih aktivna supstanca ne potiče, kao što su reagensi, mediji za ćelijske kulture, fetalni goveđi serum, aditivi, te hromatografski puferi itd., definišu se kao sirovine.

3.2.S.2. Postupak proizvodnje aktivne supstance

a) Za opis proizvodnog postupka i provjere kvaliteta tokom postupka treba dostaviti primjerene podatke u skladu s najnovijim naučnim i tehničkim dostignućima.

b) Potrebno je dostaviti spisak svih supstanci potrebnih za proizvodnju aktivne supstance, uz navođenje gdje se koja supstanca koristi u postupku, te podatke o kvalitetu i provjeri tih supstanci. Takođe je potrebno dostaviti podatke o prikladnosti navedenih supstanci za predviđenu upotrebu. Dodatno treba dostaviti spisak sirovina, uključujući i podatke o njihovom kvalitetu. Potrebno je za sve proizvođače priložiti i naziv, adresu i opis dijela proizvodnje za koju je proizvođač odgovoran, uključujući i ugovorne proizvođače, kao i spisak svih lokacija/pogona za proizvodnju aktivne supstance ili provjeru kvaliteta.

c) Za biološke lijekove potrebno je dostaviti dodatne podatke o izvoru/porijeklu polaznih supstanci što treba biti opisano i dokumentovano, te potvrde o „BSE/TSE“ nerizičnosti aktivne supstance.

Ako se upotrebljavaju ćelijske banke, potrebno je pokazati da se karakteristike ćelija ne mijenjaju tokom proizvodnje i kasnije. Sjemenski sojevi, ćelijske banke, pulovi seruma ili plazme i druge supstance biološkog porijekla, te kad je to moguće i supstance iz kojih su dobivene, trebaju biti ispitane na prisutnost stranih supstanci.

U slučaju prisustva potencijalno patogenih stranih supstanci, koje se ne može izbjeći, takve sirovine se mogu koristiti samo ukoliko je u daljnjem postupku proizvodnje osigurano uklanjanje i/ili inaktivacija navedenih patogenih stranih supstanci, što treba potvrditi podacima o validaciji.

Kad god je to moguće proizvodnja vakcina treba se zasnivati na sistemu sjemenskih sojeva, te na provjerenim ćelijskim bankama. Za bakterijske i virusne vakcine karakteristike zaraznih supstanci

trebaju biti dokazane na sjemenskim sojevima. Takođe, za žive vakcine stabilnost atenuacijskih karakteristika treba biti dokazana na sojevima, a ukoliko ovaj dokaz nije dovoljan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u postupku proizvodnje.

Za lijekove derivate ljudske krvi ili plazme potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijima i postupcima za prikupljanje, prevozu i skladištenju polaznih supstanci, u skladu sa Dodatkom II ovog Pravilnika.

Takođe je potrebno priložiti opis proizvodnih pogona i opreme.

d) Potrebno je priložiti odgovarajuće podatke o ispitivanjima (sa navedenim kriterijima prihvatanja) koja se provode na svim kritičnim tačkama proizvodnje, podatke o kvalitetu i kontroli intermedijera, te podatke o validaciji i/ili evaluaciji proizvodnog postupka.

e) U slučaju da nije moguće izbjeći prisutnost potencijalno patogenih stranih supstanci, takve sirovine se mogu koristiti samo ukoliko je u daljnjem postupku proizvodnje osigurano uklanjanje i/ili inaktivacija navedenih patogenih stranih supstanci, s tim da podatke o validaciji ovakvog postupka treba priložiti u dijelu dokumentacije o ocjeni sigurnosti od kontaminacije virusima.

f) Potrebno je priložiti opis i obrazloženje značajnih izmjena u proizvodnom postupku i/ili mjestu proizvodnje aktivne supstance, provedenih tokom razvoja lijeka.

g) Za lijekove derivate ljudske krvi ili plazme potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijima i postupcima za prikupljanje, transportu i skladištenju polaznih supstanci, u skladu sa Dodatkom II ovog Pravilnika.

3.2.S.3. Karakterizacija aktivne supstance

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim karakteristikama aktivne supstance, odnosno podatke o potvrdi strukture aktivne supstance pomoću fizičko-hemijskih i/ili imunohemijskih i/ili bioloških metoda, te podatke o nečišćenjima.

3.2.S.4. Provjera kvaliteta aktivne supstance

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevu kvaliteta za redovnu provjeru aktivne supstance, obrazloženje odabira navedenih zahtjeva kvaliteta, te opis metoda ispitivanja uz podatke o validaciji. Takođe je potrebno dostaviti rezultate provjere kvaliteta pojedinih serija aktivne supstance proizvedenih u fazi razvoja.

3.2.S.5. Uporedni standardi ili uporedne referentne supstance

Uporedni standardi trebaju biti utvrđeni i detaljno opisani. Ako je to primjenjivo, trebaju se koristiti hemijski i biološki uporedni standardi Evropske farmakopeje.

3.2.S.6. Primarno pakovanje aktivne supstance

Potrebno je priložiti opis i zahtjeve kvaliteta za primarno pakovanje za čuvanje aktivne supstance.

3.2.S.7. Stabilnost aktivne supstance

a) Potrebno je dostaviti rezime provedenih ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola, te rezultate ispitivanja;

b) Detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim metodama, te podatke o validaciji tih metoda, treba priložiti u propisanom formatu;

c) Takođe je potrebno dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti aktivne supstance nakon dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet.

3.2.P. Gotov lijek

3.2.P.1. Opis i sastav gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis i sastav gotovog lijeka, što uključuje podatke o farmaceutskom obliku i sastojcima lijeka sa navedenom količinom po dozi i funkcijom (ulogom u formulaciji) i to za:

- aktivnu supstancu;
- pomoćne supstance bez obzira na porijeklo i količinu, uključujući boje, konzervanse, adjuvante, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, pojačivače ukusa i aromatske supstance i drugo;
- vanjske sastojke lijeka predviđene za unos u organizam/primjenu na bolesniku (tvrde i meke kapsule, rektalne kapsule, obložene i filmom obložene tablete i drugo).

Ovi podaci trebaju biti dopunjeni svim relevantnim podacima, s obzirom na vrstu primarnog pakovanja i način zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim sredstvima za korištenje s lijekom ili za primjenu lijeka.

„Uobičajena terminologija“ koju treba koristiti za opis sastojaka lijekova u slučaju kada je dokumentacija pripremljena na:

a) jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH:

- za supstance koje su obuhvaćene Evropskom farmakopejom navodi se glavni naslov supstance i citira važeća Evropska farmakopeja u kojoj se monografija nalazi za supstance koje nisu obuhvaćene Evropskom farmakopejom, a nalaze se u drugim farmakopejama, navodi se glavni naslov supstance u zaglavlju monografije, te odgovarajuća farmakopeja (uz navođenje naziva supstance na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH);

- za druge supstance navodi se međunarodni nezaštićeni naziv („INN“) preporučeno od Svjetske zdravstvene organizacije ili tačan naučni naziv, za ostale supstance koje nemaju ništa od navedenog treba navesti porijeklo i postupak dobivanja i te podatke dopuniti ostalim relevantnim;

- za boje treba navesti „E“ broj koji je dodijeljen u EU za boje odobrene za upotrebu za lijekove i za boje za upotrebu za hranu.

b) engleskom jeziku:

- za supstance koje su obuhvaćene Evropskom farmakopejom navodi se glavni naslov supstance i citira važeća Evropska farmakopeja u kojoj se monografija nalazi za supstance koje nisu obuhvaćene Evropskom farmakopejom a obuhvaćene su nekom drugom farmakopejom, navodi se glavni naslov supstance u zaglavlju monografije, te odgovarajuća farmakopeja (uz naziv supstance na engleskom jeziku);

- za druge supstance navodi se „INN“ preporučeno od Svjetske zdravstvene organizacije ili tačan naučni naziv, za ostale supstance koje nemaju ništa od navedenog treba navesti porijeklo i postupak dobivanja i te podatke dopuniti ostalim relevantnim;

- za boje treba navesti „E“ broj, koji je dodijeljen u EU za boje odobrene za upotrebu za lijekove i za boje za upotrebu za hranu.

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava aktivne supstanci u gotovom lijeku, neophodno je navesti, zavisno od farmaceutskog oblika, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena za svaku aktivnu supstancu. Za aktivne supstance prisutne u obliku spoja ili derivata mora se navesti njihova ukupna masa, te ukoliko je potrebno i relevantno, masa aktivnog dijela molekule. Za lijekove sa novom aktivnom supstancom kvantitativni sastav aktivne supstance koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba se sistemski izražavati kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, s istom aktivnom supstancom, kvantitativni sastav treba se izražavati na

isti način. Za supstance koje se ne mogu molekularno definirati treba koristiti jedinice biološke aktivnosti koje trebaju biti međunarodne jedinice prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ako postoje. Ako za tu supstancu nisu definirane međunarodne jedinice, biološka aktivnost treba biti izražena na takav način da nedvosmisleno iskazuje biološku aktivnost, uz upotrebu jedinica Evropske farmakopeje, gdje je to moguće.

3.2.P.2. Farmaceutski razvoj

U ovom poglavlju potrebno je navesti podatke o ispitivanjima provedenim da se utvrdi jesu li doza, formulacija, proizvodni postupak, primarno pakovanje, mikrobiološke karakteristike i uputstva za korištenje lijeka odgovarajući za predviđenu upotrebu lijeka navedenu u dokumentaciji. Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih provjera kvaliteta prema propisanom zahtjevu kvaliteta. Trebaju se identifikovati i opisati kritični parametri formulacije i proizvodnog postupka lijeka, koji mogu uticati na reproducibilnost proizvedenih serija lijeka, efikasnost lijeka i njegov kvalitet. Dodatni podaci, prema potrebi, trebaju se dostaviti za odgovarajuće dijelove Modula 4 i Modula 5 dokumentacije.

a) Potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti aktivne i pomoćnih supstanci, te ključne fizičko-hemijske karakteristike aktivne supstance koje mogu uticati na efikasnost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih aktivnih supstanci u slučaju lijekova s kombinacijom aktivnih supstanci;

b) Potrebno je obrazložiti izbor pomoćnih supstanci, posebno u odnosu na njihovu predviđenu ulogu i količinu u sastavu lijeka;

c) Potrebno je priložiti podatke o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka;

d) Svako predoziranje u sastavu lijeka treba biti opravdano/obrazloženo;

e) Treba obratiti pažnju i dokumentovati sve fizičko-hemijske i biološke parametre bitne za efikasnost gotovog lijeka;

f) Potrebno je priložiti podatke o odabiru i poboljšanjima proizvodnog postupka, kao i podatke o razlikama između proizvodnog postupka korištenog za proizvodnju serija namijenjenih za klinička ispitivanja i postupka korištenog za proizvodnju predloženog gotovog lijeka, ukoliko postoje;

g) Potrebno je dostaviti podatke o prikladnosti unutrašnjeg pakovanja, te je potrebno uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i unutrašnjeg pakovanja;

h) Mikrobiološke karakteristike lijeka s obzirom na sterilne i nesterilne preparate trebaju biti u skladu s propisanim u Evropskoj farmakopeji;

i) Potrebno je priložiti podatke u svrhu dokazivanja prikladnosti opremanja gotovog lijeka s rastvaračem ili kako bi se obezbijedila tačnost podataka koji se navode na označavanju lijeka.

3.2.P.3. Proizvodni postupak za gotov lijek

a) Potrebno je priložiti odgovarajući opis proizvodnog postupka na način koji će prikazati pregled i vrstu dijelova proizvodnog postupka.

Opis mora sadržavati sljedeće:

- navođenje o svim dijelovima postupka proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće zahtjeve kvaliteta tako da se može procijeniti da li bi korišteni proizvodni postupak mogao dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika;

- u slučaju kontinuirane proizvodnje potrebno je dostaviti sve detalje koji se odnose na mjere za osiguranje homogenosti gotovog lijeka;

- rezultate provedenih ispitivanja validacije proizvodnog postupka ukoliko se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za proizvod;

- za sterilne lijekove, podatke o sterilizaciji i/ili aseptičkom postupku;
- detaljnu proizvodnu recepturu.

Takođe je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i spisak svih lokacija/pogona za proizvodnju ili provjeru kvaliteta.

b) Potrebno je uključiti podatke o ispitivanjima/provjerama koja se provode u međufazama proizvodnje (intermedijeri) u svrhu osiguranja konzistentnosti proizvodnog postupka.

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru usklađenosti gotovog lijeka s recepturom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotov lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih aktivnih supstanci (ili svih pomoćnih supstanci koje imaju iste zahtjeve kao aktivna supstanca). Isto se odnosi na slučaj kada kvalitet gotovog lijeka zavisi od ispitivanja koja se provode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek definisan postupkom proizvodnje.

c) Potrebno je priložiti opis, dokumentaciju i rezultate validacije za kritične dijelove proizvodnje ili kritična ispitivanja u proizvodnom postupku.

3.2.P.4. *Provjera pomoćnih supstanci*

a) Potrebno je navesti sve supstance koje se koriste za proizvodnju pomoćnih supstanci uz navođenje gdje se koja supstanca koristi u postupku proizvodnje. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedene supstance zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu. Korištene boje trebaju ispunjavati važeće propise.

b) Za sve pomoćne supstance koje nisu farmakopejske potrebno je priložiti zahtjeve kvaliteta i obrazloženja, te opis analitičkih metoda uz podatke o validaciji.

c) Posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne supstance ljudskog ili životinjskog porijekla. Potrebno je priložiti dokaze o posebnim mjerama za sprečavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije „TSE/BSE“, odnosno podatke o „TSE/BSE“ nerizičnosti pomoćnih supstanci.

d) Nove pomoćne supstance:

- za pomoćne supstance koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i provjeri kvaliteta, uz pozivanje na podatke o sigurnosti primjene (kliničke i pretkliničke).

Takođe je potrebno dostaviti dokumentaciju s detaljnim hemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima za pomoćnu supstancu.

Podaci o novim pomoćnim supstancama mogu se dostaviti kao samostalan dokument, u istom obliku kao i ostali dijelovi dokumentacije.

Dodatne podatke o toksičnosti novih pomoćnih supstanci treba priložiti u Modulu 4, a podatke o kliničkim ispitivanjima u Modulu 5.

3.2.P.5. *Provjera kvaliteta gotovog lijeka*

U svrhu provjere kvaliteta gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se ukupna količina lijeka (farmaceutskog oblika) proizvedena od iste početne količine supstance koja je bila podvrgnuta istim uvjetima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja aktivne supstance u gotovom lijeku smije biti $\pm 5\%$ u trenutku proizvodnje.

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevima kvaliteta (za puštanje lijeka u promet i u roku upotrebe), obrazloženje izbora zahtjeva kvaliteta, opis analitičkih postupaka i podatke o validaciji.

3.2.P.6. *Uporedni standardi ili uporedne supstance*

Potrebno je detaljno opisati uporedne preparate i standarde koji se koriste za provjeru kvaliteta gotovog lijeka ukoliko nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o aktivnoj supstanci.

3.2.P.7. Pakovanje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis unutrašnjeg pakovanja i načina zatvaranja, uključujući spisak svih materijala koji dolaze u dodir sa lijekom, te njihove zahtjeve kvaliteta. Zahtjevi kvaliteta moraju uključivati hemijski opis i identifikaciju navedenih supstanci. Prema potrebi prilažu se opis i podaci o validaciji nefarmakopejskih metoda.

Za nefunkcionalne materijale vanjskog pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis, a za funkcionalne materijale vanjskog pakovanja potrebno je priložiti i dodatne podatke.

3.2.P.8. Stabilnost gotovog lijeka

a) Potrebno je dostaviti Sažetak provedenih ispitivanja stabilnosti (uz podatke o vrsti ispitivanja), korištenih protokola, te rezultata ispitivanja;

b) Detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o analitičkim postupcima korištenim za dobivanje rezultata, te podatke o validaciji tih metoda treba priložiti u odgovarajućem obliku. Za vakcine treba dostaviti podatke o kumulativnom ispitivanju stabilnosti, ukoliko je to primjenjivo;

c) Takođe je potrebno dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

MODUL 4

IZVJEŠTAJI O PRETKLINIČKIM ISPITIVANJIMA

4.1. Oblik i prikaz

Sadržaj

Izvještaji o ispitivanjima

Farmakologija:

- farmakodinamika primarna,
- farmakodinamika sekundarna,
- farmakologija sigurnosti primjene,
- farmakodinamička interakcija.

Farmakokinetika:

- analitičke metode i podaci o validaciji,
- apsorpcija,
- raspodjela,
- metabolizam,
- izlučivanje,
- farmakokinetička interakcija (pretklinička),
- ostala farmakokinetička ispitivanja.

Toksikologija

- toksičnost pojedinačne doze,
- toksičnost ponovljenih doza,
- genotoksičnost: „*In vitro*“,
- „*In vivo*“ (uključujući potporne toksikološko-kinetičke evaluacije),
- kancerogenost: dugotrajna ispitivanja kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja,
- ostala ispitivanja,
- ispitivanja toksičnog uticaja na reprodukciju i razvoj,
- ispitivanja uticaja na plodnost i rani embrionalni razvoj,
- ispitivanja uticaja na embrio-fetalni razvoj,
- ispitivanja uticaja na prenatalni i postnatalni razvoj,
- ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dodatno dozira i/ili prati,
- ispitivanja lokalne podnošljivosti,
- ostala ispitivanja toksičnosti: antigenost, imunotoksičnost, mehanička ispitivanja,
- ispitivanja ovisnosti, ispitivanja metabolita, ispitivanja onečišćenja i druga.

Literaturni podaci

4.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

(1) Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće:

Farmakološka i toksikološka ispitivanja moraju utvrditi:

- a) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koja opasna ili neželjena toksična dejstva koja mogu nastati u predloženim uvjetima primjene kod ljudi, navedeno treba procijeniti u odnosu na predmetna patološka stanja;
- b) farmakološke karakteristike lijeka, kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene kod ljudi, svi rezultati ispitivanja moraju biti vjerodostojni i primjenjivi. Ako je prikladno, treba upotrijebiti matematičke i statističke postupke obrade u planu eksperimentalnih metoda i u vrjednovanju rezultata.

Osim toga, potrebno je dati informaciju o terapijskom i toksikološkom potencijalu lijeka.

(2) Za biološke lijekove, kao što su imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i plazme, zahtjevi mogu biti prilagođeni pojedinačnom lijeku, a program potrebnih ispitivanja mora obrazložiti prijavitelj (podnositelj prijave).

U određivanju programa ispitivanja mora se uzeti u obzir da:

- a) sva ispitivanja koja zahtijevaju ponovljenu primjenu lijeka budu tako provedena da se vodi računa o mogućoj indukciji ili interferenciji antitijela;
- b) da ispitivanja reproduktivne funkcije, embrio/fetalne i perinatalne toksičnosti, mutagenog i kancerogenog potencijala, budu razmotrena. Kada su ostale supstance (izuzev aktivne supstance) razlog neželjenih dejstava, validacija njihovog uklanjanja može zamijeniti druga ispitivanja.

(3) Toksikologija i farmakokinetika nedovoljno definisane pomoćne supstance koje se prvi put primjenjuju, moraju biti ispitane.

(4) Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tokom čuvanja lijeka, mora se razmotriti toksikologija razgradnog produkta.

4.2.1. Farmakologija

Farmakološka ispitivanja moraju slijediti dva različita pristupa:

- prvo, postupke koji se odnose na predloženu terapijsku upotrebu treba primjereno istražiti i opisati. Ako je moguće, treba izvoditi priznate i validirane „*in vivo*“ i „*in vitro*“ testove. Nove eksperimentalne tehnike moraju biti opisane do takvih pojedinosti koje omogućavaju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr. kriva doza-učinak, kriva vrijeme-učinak, itd. Dobijene rezultate, kada je moguće, potrebno je uporediti s podacima koji se odnose na supstancu ili supstance sa sličnim terapijskim djelovanjem;

- drugo, treba ispitati moguća neželjena farmakodinamička dejstva supstance na fiziološke funkcije. Ispitivanja trebaju biti izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega.

Eksperimentalne tehnike (osim ako su dio standardne procedure) moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a istraživač mora utvrditi njihovu valjanost. Svaku sumnju na promjenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene supstance treba istražiti.

Za farmakodinamičku interakciju lijekova ispitivanja kombinacija aktivnih supstanci mogu biti podstaknuta farmakološkom pretpostavkom i znacima terapijskog djelovanja. U prvom slučaju farmakodinamička ispitivanja trebaju pokazati interakcije koje u terapijskoj primjeni mogu biti korisne. U drugom slučaju, gdje je naučno opravdanje za kombinaciju traženo kroz terapijsko eksperimentisanje, ispitivanje će odrediti da li očekivana djelovanja kombinacija mogu biti predočena na životinjama, a značaj bilo kojeg od uporednih djelovanja potrebno je istražiti.

4.2.2. Farmakokinetika

Farmakokinetičkim ispitivanjima prati se put aktivne supstance i njenih metabolita u organizmu, a podrazumijeva ispitivanja apsorpcije, raspodjele, metabolizma (biotransformacije) i izlučivanja navedene supstance.

Ispitivanja ovih različitih faza mogu biti provedena fizikalnim, hemijskim ili biološkim metodama, kao i promatranjem trenutne farmakodinamičke aktivnosti same supstance.

Podaci o raspodjeli i izlučivanju, neophodni su:

- u slučajevima gdje su takvi podaci potrebni za određivanje doze kod ljudi;
- za hemoterapijske supstance (antibiotici i slično);
- za supstance čija upotreba zavisi o njihovim nefarmakodinamičkim efektima (npr. brojna dijagnostička sredstva i slično).

„*In vitro*“ ispitivanja takođe mogu biti izvedena s prednošću upotrebe humanog materijala u poređenju sa materijalom životinjskog porijekla (npr. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek). Potrebno je farmakokinetičko ispitivanje svih farmakološki aktivnih supstanci.

U slučaju novih kombinacija poznatih supstanci koje su bile ispitivane u skladu sa najnovijim naučnim saznanjima, farmakokinetička ispitivanja nisu neophodna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih djelovanja opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program mora biti izrađen na način koji će omogućiti poređenje i ekstrapolaciju podataka dobijenih ispitivanjima životinja i ljudi.

4.2.3. Toksikologija

a) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze aktivne supstance, ili više supstanci koje se nalaze u lijeku, u omjerima i fizičko-hemijskom stanju u kojima su prisutni u lijeku.

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze mora biti izvedeno u skladu s najnovijim naučnim saznanjima u području toksikologije.

b) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze trebaju otkriti fiziološke i/ili anatomske-patološke promjene izazvane ponovljenom primjenom ispitivane aktivne supstance ili kombinacije aktivnih supstanci, te odrediti povezanost promjena sa doziranjem.

Potrebno je provoditi dvostruka ispitivanja: jedno kratkotrajno koje traje dvije do četiri sedmice i drugo dugotrajano ispitivanje. Trajanje dugotrajnog ispitivanja zavisiće od uvjeta kliničke primjene, te od najnovijih naučnih saznanja. Njegova svrha je opisati moguća štetna djelovanja na koje treba obratiti pažnju u kliničkim ispitivanjima.

c) Genotoksičnost

Svrha ispitivanja mutagenog i klastogenog potencijala je otkriti promjene koje supstanca može prouzročiti u genetskom materijalu pojedinca ili ćelija. Mutagene supstance mogu predstavljati opasnost za zdravlje budući da izlaganje istima nosi rizik izazivanja germinativne mutacije, sa mogućom pojavom nasljednih poremećaja, te sa rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje vode karcinomu. Ova ispitivanja su obavezna za svaku novu supstancu.

d) Kancerogenost

Ispitivanja za otkrivanje kancerogenih djelovanja potrebno je provoditi:

1. Za svaki lijek čija je očekivana klinička primjena u svrhu produženja života bolesnika, bilo da se primjenjuje u kontinuitetu ili intermitentno;
2. Za lijekove za koje postoji sumnja o njihovom kancerogenom potencijalu, npr. lijekovi iste klase ili slične strukture ili prema ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza;
3. Ispitivanja spojeva kojima je dokazana genotoksičnost nisu potrebna jer postojeća kancerogenost za više vrsta sugerira opasnost i za ljude. Ako se takav lijek namjerava dugoročno primjenjivati kod ljudi, dugotrajna ispitivanja mogu biti potrebna za otkrivanje ranog kancerogenog djelovanja.

e) Reproductivna i razvojna toksičnost

Istraživanje mogućeg oštećenja muških ili ženskih reproduktivnih funkcija kao i štetnih djelovanja na potomstvo potrebno je provoditi prikladnim ispitivanjima.

Ova ispitivanja obuhvaćaju ispitivanja (djelovanja) na reproduktivne funkcije odraslih muškaraca ili žena, ispitivanja toksičnih i teratogenih djelovanja na svim nivoima razvoja, od začeca do polne zrelosti kao i skrivenih djelovanja.

Izostavljanje ovih ispitivanja mora biti odgovarajuće opravdano.

Zavisno od indikacije lijeka mogu biti opravdana dodatna ispitivanja koja se odnose na razvoj ploda tokom primjene lijeka.

Ispitivanja embrio-fetalne toksičnosti je potrebno provoditi na dvije vrste sisara, od kojih jedna vrsta ne bi trebala biti iz roda glodara. Perinatalna i postnatalna ispitivanja treba provesti na najmanje jednoj vrsti. Ako je metabolizam lijeka kod određene vrste poznat i sličan onom kod ljudi, poželjno je uključiti tu vrstu u navedeno ispitivanje. Isto tako, poželjno je da je jedna od vrsta ista kao ona u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze.

U trenutku podnošenja zahtjeva treba uzeti u obzir obim naučnih saznanja prilikom određivanja plana

ispitivanja.

f) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je utvrditi da li su lijekovi (i aktivna supstanca i pomoćne supstance) podnošljivi na dijelovima tijela koji mogu doći u kontakt sa lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj upotrebi. Program ispitivanja treba biti takav da se bilo koje mehaničko djelovanje primjene ili samo fizičko-hemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamičkih djelovanja.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je provoditi sa lijekom koji je namijenjen za ljudsku upotrebu, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćne supstance u kontrolnoj/kontrolnim grupi/grupama. Ako je potrebno trebaju se uključiti kontrolne grupe sa pozitivnom kontrolom.

Plan ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrsta, trajanje, učestalost i način primjene, doze) zavisiće od predmeta istraživanja i predloženih uvjeta primjene u kliničkoj upotrebi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja treba provesti u slučaju potrebe.

Ispitivanja na životinjama mogu biti zamijenjena validiranim ispitivanjima u „*in vitro*“ uvjetima čiji su rezultati uporedivog kvaliteta i primjenjivosti u svrhu procjene sigurnosti.

Za hemijske supstance koje se primjenjuju na koži kao i rektalno i vaginalno treba se procijeniti senzibilizirajući potencijal najmanje jednim od raspoloživih testova (test na zamorcima ili test limfnih čvorova).

MODUL 5

IZVJEŠTAJI O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

5.1. Oblik i prikaz

Opći koncept dijela 5:

- Pregled sadržaja izvještaja o kliničkim ispitivanjima
- Tabela prikaz svih kliničkih ispitivanja
- Izvještaji o kliničkim ispitivanjima
- *Izvještaji o biofarmaceutskim ispitivanjima*
- Izvještaji o ispitivanju biološke raspoloživosti
- Izvještaji o uporednom/komparativnom ispitivanju biološke raspoloživosti i bioekvivalencije
- Izvještaj o ispitivanju međusobne ovisnosti korelaciji „*in vitro*“ - „*in vivo*“
- Izvještaji o bioanalitičkim i analitičkim metodama
- *Izvještaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*
- Izvještaji o ispitivanju vezanja za proteine plazme
- Izvještaji o ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija
- Izvještaji o ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali
- *Izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*
- Izvještaji o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na zdravim ispitanicima
- Izvještaji o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na pacijentima
- Izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju intrinzičkog faktora
- Izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju ekstinzičkog faktora
- Izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju na populaciji
- *Izvještaji o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

- Izvještaji o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima
- Izvještaji o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na pacijentima
- Izvještaji o ispitivanjima efikasnosti i sigurnosti
- Izvještaji o kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju
- Izvještaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima
- Izvještaji o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koju formalno integrisanu analizu, meta-analizu i vezanu analizu
- Ostali Izvještaji o ispitivanjima
- *Izvještaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*
- Literaturni podaci

5.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće:

- a) Klinički podaci moraju omogućiti donošenje zadovoljavajuće osnovanog i naučno valjanog mišljenja da li lijek zadovoljava kriterije za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate kliničkih ispitivanja, što znači i povoljne i nepovoljne;
- b) Kliničkim ispitivanjima moraju uvijek prethoditi adekvatna farmakološka i toksikološka testiranja koja se sprovode na životinjama u skladu sa zahtjevima Modula 4. Ispitivač se mora upoznati sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja, te stoga, podnositelj mu mora osigurati barem uputstva za ispitivača koja sadrže sve značajne podatke poznate prije početka kliničkog ispitivanja uključujući hemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetičke i farmakodinamičke podatke kod životinja, te rezultate ranijih kliničkih ispitivanja sa adekvatnim podacima kojima se može opravdati priroda, stepen i dužina trajanja predloženog ispitivanja. Potpuni farmakološki i toksikološki izvještaji dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog porijekla trebaju se istražiti prije početka ispitivanja kako bi se osiguralo da se ne dogodi prijenos infektivnih agenasa.
- c) Nositelji dozvole moraju pripremiti osnovnu dokumentaciju o kliničkom ispitivanju (uključujući test-liste) koje vlasnici podataka moraju čuvati:
 - najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja;
 - najmanje dvije godine nakon posljednjeg davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
 - najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

Medicinsku dokumentaciju ispitanika treba čuvati u skladu sa Pravilnikom o kliničkom ispitivanju i dobroj kliničkoj praksi. Naručilac kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba čuvati svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju toliko dugo koliko proizvod ima dozvolu za stavljanje u promet.

Ta dokumentacija uključuje:

- plan kliničkog ispitivanja, uključujući logičku podlogu, ciljeve, te statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja s uvjetima pod kojima je provođeno i upravljano; pojedinosti o ispitivanom lijeku, upotrijebljenom referentnom lijeku i/ili placebo;
- standardne operativne procedure;
- sva pisana mišljenja o Planu i procedurama;
- uputstva za ispitivača;
- test-liste za svakog učesnika ispitivanja;

- završni izvještaj;
- potvrdu o nadzoru, ako postoji.

Svaka promjena vlasnika podataka treba biti dokumentovana.

Svi podaci i dokumentacija trebaju biti dostupni na zahtjev, u skladu sa odredbama Pravilnika o kliničkim ispitivanjima i u skladu sa odredbama dobre kliničke prakse.

d) Dokumentacija svakog kliničkog ispitivanja mora sadržavati dovoljno detalja koji omogućuju donošenje objektivnog suda:

- plan kliničkog ispitivanja, uključujući logičku podlogu, ciljeve, te statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja sa uvjetima pod kojima je provođeno i upravljano, pojedinosti o primjenjenom ispitivanom lijeku;
- potvrda o nadzoru ako postoji;
- spisak ispitivača sa sljedećim podacima: ime, adresa, kvalifikacije i klinički zadaci, stanje do kojeg je ispitivanje provedeno i sakupljeni podaci o svakom pojedinom bolesniku, uključujući test-liste za svakog učesnika ispitivanja;
- završni izvještaj potpisan od strane ispitivača, a za multicentrična ispitivanja, od strane svih ispitivača ili glavnog ispitivača.

e) Na zahtjev Agencije dostavljaju se pojedinosti gore navedene dokumentacije o kliničkim ispitivanjima. Ispitivač treba, u svojim zaključcima na osnovu eksperimentalnih dokaza, izraziti mišljenje o sigurnosti primjene proizvoda pod uobičajenim uvjetima, njegovoj podnošljivosti, njegovoj efikasnosti i bilo kojem korisnom podatku vezano za indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječnom trajanju liječenja, kao i bilo kojoj posebnoj mjeri opreza koju treba poduzeti za vrijeme liječenja, te kliničkim simptomima predoziranja. Prilikom izvještavanja o rezultatima kod multicentričnog ispitivanja, glavni ispitivač treba u svom zaključku izraziti mišljenje o sigurnosti i efikasnosti ispitivanog lijeka u ime svih centara;

f) Klinička zapažanja iz svakog ispitivanja trebaju biti sažeta tako da ukazuju na:

- 1) broj i pol liječenih ispitanika;
- 2) izbor i starosnu raspodjelu po grupama bolesnika koji su ispitivani, te uporednim test grupama;
- 3) broj bolesnika preuranjeno isključenih iz ispitivanja, te razloge za takvo isključenje;
- 4) podatke o kontrolnoj grupi ukoliko su provedena kontrolisana ispitivanja prema gore navedenim uvjetima.

Kontrolna grupa:

- nije primala terapiju,
- primala placebo,
- primala drugi lijek poznatog djelovanja,
- primala drugu terapiju.

5) učestalost uočenih neželjenih dejstava;

6) detalje koji se odnose na bolesnike koji mogu imati povećani rizik, npr. stariji, djeca, žene tokom trudnoće ili menstruacije ili oni čija fiziološka ili patološka stanja zahtijevaju posebno razmatranje;

7) parametre ili evaluacijske kriterije djelotvornosti i rezultate pod uvjetima tih parametara;

8) statističku evaluaciju rezultata kada to proizlazi iz dizajna ispitivanja i uključenih promjenjivih faktora;

g) Dodatno, ispitivač uvijek treba svoja opažanja naznačiti na:

- bilo kojem znaku navikavanja, ovisnosti ili poteškoći pri prestanku liječenja kod bolesnika;

- bilo kojoj interakciji koja je bila primjećena sa drugim lijekom istovremeno primjenjenim;
- kriteriji koji određuju isključivanje određenih bolesnika iz ispitivanja;
- bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tokom ispitivanja ili unutar razdoblja praćenja.

h) Podaci o dokumentaciji koja se odnosi na novu kombinaciju aktivnih supstanci moraju biti istovjetni onima potrebnim za nove lijekove i moraju biti potkrijepljeni dokazima o sigurnosti i efikasnosti kombinacije;

i) Potpuno ili djelomično izostavljanje podataka mora biti obrazloženo. Ako se pojave neočekivani rezultati tokom provođenja ispitivanja, moraju se započeti neklinička (toksikološka i farmakološka) ispitivanja, odnosno postojeća revidirati;

j) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, trebaju biti priloženi detaljni podaci o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.2.1. Izvještaji o bioekvivalenciji

Izvještaji o ispitivanju biološke raspoloživosti, izvještaji o uporednom ispitivanju biološke raspoloživosti i bioekvivalencije, izvještaji o „*in vitro*“ i „*in vivo*“ korelacijskom ispitivanju, te bioanalitičke i analitičke metode trebaju biti priloženi.

5.2.2. Izvještaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu

Humani biomaterijali su proteini, ćelije, tkiva i pripadajući materijali dobijeni iz humanih izvora koji se upotrebljavaju „*in vitro*“ ili „*ex vivo*“ za ocjenu farmakokinetičkih karakteristika supstanci lijeka. S tim u vezi trebaju se dati izvještaji o ispitivanju vezanja za proteine plazme, ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija aktivne supstance, te ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali.

5.2.3. Izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima

a) Sljedeće farmakokinetičke karakteristike trebaju biti opisane:

- 1) apsorpcija (brzina i obim),
- 2) raspodjela,
- 3) metabolizam,
- 4) eliminacija.

Klinički značajna obilježja uključujući implikaciju kinetičkih podataka za način doziranja posebno kod bolesnika koji imaju povećani rizik, i razlika između ljudi i životinjskih vrsta upotrijebljenih u pretkliničkim ispitivanjima, trebaju biti opisana.

Kao dodatak standardnim farmakokinetičkim ispitivanjima višestrukih uzoraka populacijske farmakokinetičke analize, zasnovane na rijetkim uzorcima tokom kliničkog ispitivanja, mogu takođe upućivati na pitanja o doprinosima unutrašnjih i vanjskog faktora na raspoloživost u odnosu doza-farmakokinetički odgovor.

Trebaju se dati izvještaji o farmakokinetičkim i inicijalnim ispitivanjima podnošljivosti na zdravim ispitanicima i pacijentima, izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima kojima se ocjenjuje djelovanje intrinzičkih i ekstrinzičkih faktora, te izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na populaciji.

b) U slučaju da se lijek normalno primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima, trebaju biti prikazani podaci o provedenim testiranjima zajedničke primjene kako bi se pokazala moguća modifikacija farmakološkog djelovanja.

Farmakokinetičke interakcije aktivne supstance i drugih lijekova ili supstanci, trebaju biti ispitane.

5.2.4. *Izveštaji o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

- a) Treba biti prikazano farmakodinamičko djelovanje u korelaciji sa djelotvornošću, uključujući:
- odnos doze i odgovora, te njegov vremenski tok,
 - opravdanost za doziranje i uslove primjene,
 - mehanizam djelovanja, ako je moguće.

Farmakodinamičko djelovanje koje nije povezano sa djelotvornošću treba biti opisano.

Opis farmakodinamičkih djelovanja kod ljudi nije sam po sebi dovoljan za opravdanje zaključaka koji se odnose na bilo koje posebno potencijalno terapijsko djelovanje.

b) U slučaju da se lijek normalno primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima, trebaju biti prikazani podaci o provedenim testiranjima zajedničke primjene kako bi se pokazala moguća modifikacija farmakološkog djelovanja.

Farmakokinetičke interakcije aktivne supstance i drugih lijekova ili supstanci, trebaju biti ispitane.

5.2.5. *Izveštaji o ispitivanjima efikasnosti i sigurnosti*

5.2.5.1. *Izveštaji o kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju*

Uopćeno, klinička ispitivanja treba provesti kao „kontrolisana klinička ispitivanja“ ako je moguće, randomizovana i ako je prikladno, u poređenju sa placeboom i u poređenju sa lijekom sa utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću, bilo koji drugi dizajn treba biti opravdan. Tretiranje kontrolnih grupa će se razlikovati od slučaja do slučaja i takođe će zavistiti o etičkim okolnostima i terapijskom području. Prema tome, u nekim slučajevima može biti primjerenije uporediti efikasnost novog lijeka sa lijekom sa utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću nego sa djelovanjem placeba.

1) Što je više moguće, posebno u ispitivanjima u kojima se djelovanje lijeka ne može objektivno izmjeriti, treba poduzeti korake kako bi se izbjegli pristrasnost, uključujući metode slučajnog odabira i sljepoće/maskiranja.

2) Plan ispitivanja mora sadržavati temeljit opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje bolesnika (uključujući proračune vrijednosti ispitivanja), stepen važnosti, koji će se koristiti, te opis statističke jedinice. Mjere preduzete kako bi se izbjegla pristrasnost, posebno metode slučajnog odabira, trebaju biti dokumentovane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolisano ispitivanje.

Podaci o sigurnosti primjene trebaju biti ocijenjeni s posebnom pažnjom posvećenom djelovanjima koja rezultiraju promjenama doze ili potrebom za istovremenim liječenjem ozbiljnih neželjenih dejstava, dejstava koja rezultiraju izuzećem ispitanika i smrtnim ishodom. Svaki bolesnik ili grupa bolesnika s povećanim rizikom trebaju biti identifikovani i posebnu pažnju treba obratiti potencijalno osjetljivim pacijentima koji mogu biti prisutni u malim brojevima, npr. djeca, trudnice, stariji, populacija sa poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije sigurnosti primjene za moguću primjenu lijeka, treba biti opisana.

5.2.5.2. *Izveštaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, izvještaji o analizama*

Izveštaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, izvještaji o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostali izvještaji o kliničkim ispitivanjima, ukoliko postoje, trebaju biti priloženi.

5.2.6. *Izveštaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

Ako lijek već ima dozvolu za stavljanje u promet u drugim državama, trebaju biti priloženi podaci

vezani za neželjena dejstva predmetnog lijeka i lijekova koji sadrže istu aktivnu supstancu u odnosu na doze koje se primjenjuju u praksi.

5.2.7. Test-liste i spisak podataka o pojedinim pacijentima iz kliničkih ispitivanja

Test-liste i pojedinačni spiskovi podataka o pacijentima iz kliničkih ispitivanja treba da se slažu prema istom redoslijedu kao i izvještaji iz kliničkih ispitivanja, te se označavaju prema ispitivanju.

DODATAK II

ZAHTJEVI I SADRŽAJ DOKUMENTACIJE ZA POSEBNE GRUPE LIJEKOVA

1. Derivati krvi i krvne plazme

Sadržaj Glavne dokumentacije o plazmi mora sadržavati sljedeće podatke:

1.	Porijeklo plazme
(I)	Podaci o centrima ili ustanovama sakupljanja krvi/plazme, uključujući informacije o inspekcijama i odobrenjima i epidemiološkim podacima o infekcijama krvlju prenosivih bolesti
(II)	Podaci o centrima ili ustanovama u kojima se provodi ispitivanje pojedinačnih donacija plazme i pulova plazme, uključujući podatke o inspekcijama i odobrenjima
(III)	Kriteriji za prihvaćanje/odbijanje davaoca krvi/plazme
(IV)	Podaci o sistemu koji omogućuje praćenje svake donacije od centra sakupljanja do gotovog lijeka i obrnuto
2.	Kvalitet i sigurnost plazme
(I)	Udovoljavanje zahtjevima monografije Evropske farmakopeje
(II)	Podaci o ispitivanjima na donacijama krvi/plazme i pulovima koja se odnose na biljege/markere zaraznih bolesti, koji uključuju metode ispitivanja, a u slučaju ispitivanja na plazma pulu i validacijske podatke o korištenim testovima
(III)	Tehnički podaci o kontejnerima za sakupljanje krvi ili plazme, uključujući podatke o rastvorima–antikoagulansima
(IV)	Uvjeti čuvanja i prevoza plazme
(V)	Podaci o načinu vođenja evidencije o donacijama i/ili periodu karantina
(VI)	Karakteristike pulova plazme (veličina pula/broj donacija)
3.	Podaci o načinu saradnje proizvođača lijeka iz krvi/plazme sa proizvođačem sirovine/centrom za frakcionisanje/preradom plazme, odnosno načinu saradnje sa centrima ili ustanovama za sakupljanje i ispitivanja krvi/plazme, koji uključuju načine saradnje i usaglašene specifikacije
	Dodatno, „PMF“ mora da sadrži spisak derivata krvi ili krvne plazme za koje je primjenjiv (odobreni lijekovi, lijekovi u postupku davanja odobrenja ili lijekovi u kliničkim ispitivanjima). Lijekovi iz ljudske krvi ili plazme namijenjeni za ispitivanja na pacijentima moraju imati odobreni „ODP/PMF“.

2. Vakcine

Sadržaj Glavne dokumentacije o antigenu vakcine mora sadržavati sljedeće podatke:

	Aktivna supstanca
1.	Opći podaci koji uključuju podatke o udovoljavanju zahtjeva navedenim u važećoj monografiji/monografijama Evropske farmakopeje
2.	Podaci o proizvodnji aktivne supstance: podaci o proizvodnom postupku, podaci o početnim supstancama/izvornim supstancama, sirovinama, posebne mjere koje se odnose na „TSE“ i slučajne agense, te podaci o pogonima i opremi
3.	Karakterizacija aktivne supstance
4.	Kontrola kvaliteta aktivne supstance
5.	Referentni standardi i materijali
6.	Kontejner/kontaktna ambalaža
7.	Stabilnost aktivne supstance

3. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

Specifični zahtjevi i načela za pripremu Modula 3, 4 i 5

2.1 Radiofarmaceutici

Modul 3

a) U kontekstu radionuklidnog kompleta koji se radioobilježava nakon dostavljanja proizvođača, aktivnom supstancom se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog postupka radiofarmaceutskih kitova treba uključivati pojedinosti o proizvodnji radionuklidnog kompleta i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Potrebni zahtjevi radionuklida trebaju biti opisani u skladu, gdje je bitno, s općom monografijom ili posebnom monografijom „Ph.Eur“. Dodatno treba opisati sve supstance bitne za radioobilježavanje. Takođe treba opisati strukturu radioobilježene supstance. Za radionuklide treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije. U generatoru se i „majka“ i „kćerka“ radionuklida smatraju aktivnim supstancama;

b) Treba navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim onečišćenjima, nosaču, upotrebi i specifičnoj aktivnosti;

c) Polazne sirovine uključuju ciljne supstance za zračenje;

d) Treba uzeti u obzir hemijsku/radiohemijsku čistoću i njen odnos prema bioraspoloživosti;

e) Treba opisati čistoću radionuklida, radiohemijsku čistoću i specifičnu aktivnost;

f) Za generatore su potrebne pojedinosti o ispitivanju za „majku“ i „kćerku“ radionuklida. Za generator-eluate treba navesti ispitivanja za „majku“ radionuklida i za druge dijelove sistema generatora.

g) Zahtjev da se sadržaj aktivne supstance izrazi kao masa svih aktivnih supstanci može se primijeniti samo na radionuklidne komplete. Za radionuklide radioaktivnost treba izraziti u „Bekerelima“ na određeni dan i, ukoliko je potrebno, vrijeme sa naznakom vremenske zone. Treba navesti i vrstu zračenja.

h) Za radionuklidne komplete, zahtjev kvaliteta gotovog lijeka treba uključivati ispitivanja karakteristika lijeka nakon radioobilježavanja. Treba uključiti odgovarajuća ispitivanja radiohemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene supstance. Treba identifikovati i odrediti sadržaj svake osnovne supstance za radioobilježavanje.

i) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, kitove radionuklida i

radioobilježene lijekove. Takođe treba dokumentovati stabilnost tokom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznom kontejneru.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana sa dozom zračenja. U dijagnozi to je posljedica korištenja radiofarmaceutika, u terapiji to je željeno svojstvo. Procjena sigurnosti i efikasnosti radiofarmaceutika prema tome treba da obuhvati zahtjeve za lijek i sa gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentovati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjenu absorbovane doze zračenja treba izračunati prema specifičnom, internacionalno poznatom sistemu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenjivo, ili pak u kliničkim sažecima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za radioobilježavanja

U posebnom slučaju radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koji će upućivati na moguće posljedice zbog nedovoljne efikasnosti radioobilježavanja ili „*in vivo*“ disocijacije radioobilježenog konjugata, npr. pitanja vezana uz djelovanje nastalo kod pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Nadalje, takođe je potrebno dostaviti značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, npr. izloženost zračenju bolničkog osoblja i okoline. Posebno treba navesti sljedeće podatke ukoliko je potrebno.

Modul 3

U pripremi Modula 3 treba primijeniti navedeno iz tačke 2.1. od a) do i) i za radiofarmaceutske prekursore.

Modul 4

Što se tiče toksičnosti pojedinačne i ponovljene doze treba navesti rezultate ispitivanja provedenih u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom, osim ako nije drugačije opravdano. Studije ispitivanja mutagenosti radionuklida ne smatraju se pogodnim u ovom posebnom slučaju. Treba prikazati podatke koji se odnose na hemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg „hladnog“ nuklida.

Modul 5

Klinički podaci dobijeni kliničkim studijama u kojima se koristio prekursor sam po sebi ne smatraju se značajnima u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radioobilježavanja. Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

4. HOMEOPATSKI LIJEKOVI

Modul 3

Specifični zahtjevi i načela za pripremu Modulu 3 za homeopatski lijek.

a) Naziv

Latinski naziv homeopatskog izvora naveden u dokumentaciji podnijetoj uz zahtjev za davanje dozvole

mora biti usklađen sa latinskim naslovom monografije u Evropskoj farmakopeji, ili u odsutnosti iste, u farmakopeji države članice Evropske Unije. Ukoliko je bitno, navode se i tradicionalni/općeprihvaćeni nazivi koji se koriste u svakoj zemlji članici.

b) Provjera polaznih sirovina

Priloženi podaci i dokumenti o polaznim sirovinama, tj. svim korištenim sirovinama, uključujući one polazne i međuproizvode sve do konačnog razrjeđenja ugrađenog u gotov proizvod, trebaju dodatno sadržavati podatke o homeopatskom izvoru.

Opće zahtjeve kvaliteta potrebno je primijeniti na sve polazne sirovine kao i na međukorake postupka proizvodnje sve do konačnog razrjeđenja ugrađenog u gotov proizvod. Ukoliko je moguće, potrebno je provesti određivanje sadržaja ako su prisutne toksične sastavnice i ako se kvalitet zbog visokog stepena razrjeđenja ne može provjeriti na konačnom razrjeđenju ugrađenom u proizvod. Svaki korak postupka proizvodnje, od polaznih sirovina do konačnog razrjeđenja ugrađenog u gotov proizvod, u potpunosti se mora opisati.

U slučaju prisutnosti razrjeđenja, svaki korak razrjeđivanja treba provesti u skladu sa metodama homeopatske proizvodnje propisanim važećom monografijom Evropske farmakopeje, ili u odsutnosti iste, farmakopejom zemlje članice.

c) Provjera/ispitivanje gotovog proizvoda

Opće zahtjeve kvaliteta potrebno je primijeniti na homeopatski lijek, dok svako izuzeće treba biti dobro opravdano od strane podnosioca.

Potrebno je provesti identifikaciju i određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja. Ukoliko se može opravdati da identifikacija i/ili određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja nije moguće zbog njihovog razrjeđenja u gotovom proizvodu, kvalitet treba potvrditi kroz cjelovitu validaciju postupka proizvodnje i razrjeđivanja.

d) Ispitivanje stabilnosti

Stabilnost gotovog proizvoda mora biti predočena. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvora uglavnom su prenosivi na dobivena razrjeđenja/trituracije. Ukoliko zbog stepena razrjeđenja nije moguće provesti identifikaciju i određivanje sadržaja aktivnih supstanci, u obzir se mogu uzeti podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika.

Modul 4

Specifični zahtjevi i principi za pripremu Modulu 4 za homeopatski lijek.

Svako izostavljanje podataka mora biti opravdano, npr. mora biti priloženo opravdanje zašto prikaz prihvatljivog nivoa sigurnosti primjene može biti podrška (odlučivanju) iako neka istraživanja nedostaju.

5. HERBALNI LIJEKOVI

Modul 3

Zahtjevi za herbalne lijekove treba da sadrže potpunu dokumentaciju sa uključenim sljedećim osobnostima:

(1) Biljne supstance i biljni preparati

Izrazi „biljne supstance i preparati“ treba smatrati istovjetnim izrazima „biljne droge i biljni preparati“, u skladu sa definicijom u Evropskoj farmakopeji.

U pogledu naziva biljne supstance treba navesti binomni naučni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i hemotip, gdje je primjenjivo, dijelove biljaka, opis biljne supstance, ostale nazive (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijsku oznaku.

U pogledu naziva biljnog preparata treba navesti binomni naučni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i

autor) i hemotip, gdje je primjenjivo, dijelove biljaka, opis biljnog preparata, omjer biljne supstance prema preparatu, ekstrakcijski rastvarač, ostale nazive (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijsku oznaku.

Za prikaz dijela o građi biljnih droga i preparata treba priložiti, gdje je primjenjivo, fizički oblik, te opis sastavnica poznatog terapijskog djelovanja ili markera (molekulska formula i relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereochemiju) kao i drugih sastavnica.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljne droge treba priložiti, gdje je primjereno, naziv, adresu i odgovornost pojedinog dobavljača, uključujući saradne/ugovorne dobavljače, i svakog predloženog mjesta ili podružnice koja sudjeluje u proizvodnji/sakupljanju i provjeri biljne droge.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljnog preparata treba priložiti, gdje je primjereno, naziv, adresu i odgovornost pojedinog proizvođača, uključujući one saradne/ugovorne, i svakog predloženog mjesta ili podružnice koja sudjeluje u proizvodnji i provjeri biljnog preparata.

U pogledu opisa postupka proizvodnje i procesne kontrole za biljnu supstancu, priloženi podaci trebaju na odgovarajući način opisati dobivanje i sakupljanje biljne vrste, uključujući geografsko porijeklo ljekovite biljke, te uslove uzgoja, prikupljanja, sušenja i čuvanja.

U pogledu opisa postupka proizvodnje i procesne kontrole za biljni preparat, priloženi podaci trebaju na odgovarajući način opisati postupak proizvodnje preparata, uključujući opis dobijanja, rastvarača i reagensa, faza pročišćavanja i standardizacije.

U pogledu razvoja postupka proizvodnje treba priložiti, gdje je primjereno, kratak sažetak koji opisuje razvoj biljnih supstanci i preparata, uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka. Treba razmotriti, gdje je primjereno, rezultate poređenja fitohemijskog sastava biljnih droga i preparata korištenih u pratećim literaturnim podacima i biljnih droga i preparata sadržanih u herbalnom lijeku.

U pogledu razjašnjenja strukture i drugih osobina biljne droge treba priložiti podatke o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitohemijskoj karakterizaciji, te ako je potrebno i biološkoj aktivnosti.

U pogledu razjašnjenja strukture i drugih osobina biljnog preparata treba priložiti podatke o fito i fizičko-hemijskoj karakterizaciji, te ako je potrebno i biološkoj aktivnosti.

Gdje je primjenjivo, trebaju biti priloženi zahtjevi kvaliteta i analitički postupci za ispitivanje biljnih supstanci i preparata. Gdje je primjereno, u pogledu validacije analitičkih postupaka treba priložiti dokumentaciju o analitičkoj validaciji uključujući eksperimentalne podatke za analitičke postupke kojima se ispituju biljne supstance i biljni preparati.

U pogledu analize serija treba priložiti, gdje je primjereno, opis serija i rezultate analize serija biljnih supstanci i biljnih preparata uključujući one za farmakopejske materije.

Gdje je primjenjivo, treba priložiti opravdanost zahtjeva kvaliteta biljnih supstanci i biljnih preparata.

Gdje je primjenjivo, treba priložiti podatke o (poredbenim) referentnim supstancama korištenim za ispitivanje biljnih supstanci i biljnih preparata.

Kada je biljna supstanca ili biljni preparat opisan monografijom Evropske farmakopeje, podnositelj može podnijeti zahtjev za dobivanje „*Certifikata Ph. Eur.*“ o usklađenosti koju izdaje „*EDQOM*“.

(2) Herbalni lijekovi

U pogledu razvoja formulacije treba priložiti, gdje je primjereno, kratak sažetak koji opisuje razvoj herbalnog lijeka uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka. Treba razmotriti, gdje je primjereno, rezultate poređenja fitohemijskog sastava proizvoda korištenog u pratećim literaturnim podacima i herbalnog lijeka za koji je podnesen zahtjev.

6. TRADICIONALNI LIJEKOVI

Tradicionalni lijekovi su lijekovi namijenjeni samoliječenju na način koji je naveden u Uputstvu za upotrebu, koji se koriste samo za unutrašnju ili vanjsku upotrebu a za koje postoje podaci da se

tradicionalno upotrebljavaju kao lijekovi najmanje 30 godina ili najmanje 15 godina u BiH, ili u zemljama članicama EU i čiji se farmakološki efekti, neškodljivost i efikasnost pretpostavljaju na osnovu dugogodišnjeg iskustva.

7. LIJEKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

Lijekovi za naprednu terapiju su bazirani na proizvodnim postupcima usmjerenim na različite biomolekule dobijene transferom gena i/ili biološki unaprijeđene terapijske modifikovane ćelije kao aktivne supstance ili kao dijelove aktivnih supstanci.

Za ovu vrstu lijekova potrebno je dostaviti Module od 1 do 5 dokumentacije. S obzirom na oprez od mogućeg otpuštanja genetski modifikovanih organizama u okolinu, potrebno je obratiti pažnju na postojanost genetski modifikovanih organizama kod primaoca i na moguću replikaciju i/ili modifikaciju genetski modifikovanih organizama prilikom otpuštanja u okolinu. Podatke koji se tiču rizika za okolinu potrebno je priložiti u dodatku.

Modulu 1.

7.1. LIJEKOVI ZA GENSKU TERAPIJU (LJUDSKI I KSENOGENETSKI)

Lijekovima za gensku terapiju smatraju se lijekovi dobiveni pomoću seta proizvodnih postupaka koji se baziraju na „*in vivo*“ ili „*ex vivo*“ transferu profilaktičkih, dijagnostičkih ili terapijskih gena (dijelovi nukleinske kiseline) u ljudske ili životinjske ćelije, te na naknadnoj genskoj ekspresiji „*in vivo*“.

Mehanizam transfera gena uključuje ekspresijski sistem sadržan u vektoru, odnosno u sistemu za prijenos koji može biti virusnog ili nevirusnog porijekla. Vektor takođe može biti inkorporisan u ljudske ili životinjske ćelije.

7.2. LIJEKOVI ZA TERAPIJU SOMATSKIM ĆELIJAMA (LJUDSKI I KSENOGENETSKI)

Lijekovima za terapiju somatskim ćelijama smatraju se lijekovi koji uključuju korištenje autolognih (dobijeni od samog bolesnika), alogenih (dobijeni od drugih ljudi) ili ksenogenih (dobijeni iz životinja) živih somatskih ćelija, čije su biološke karakteristike značajno izmijenjene kao rezultat manipulacije navedenih ćelija u svrhu postizanja terapijskog, dijagnostičkog ili preventivnog djelovanja pomoću metaboličkih, farmakoloških i imunoloških postupaka. Navedena manipulacija uključuje ekspanziju ili aktivaciju autolognih stanica „*ex vivo*“ (adoptivna imunoterapija), te upotrebu alogenih i ksenogenih ćelija povezanih sa medicinskim sredstvima koji se koriste „*ex vivo*“ ili „*in vivo*“ (npr. mikrokapsule, intrinzičke matriks forme, biorazgradive ili ne).

Dokumentaciju za lijekove za naprednu terapiju potrebno je pripremiti u skladu sa najnovijim naučnim dostignućima.

DODATAK III

SADRŽAJ STANDARDNOG TEHNIČKOG DOKUMENTA („EU-dosijea“)

DIO I	SAŽETAK DOKUMENTACIJE
I A	ADMINISTRATIVNI PODACI – ZAHTJEV ZA DAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
I B	SAŽETAK OPISA KARAKTERISTIKA LIJEKA, OBILJEŽAVANJE I UPUTSTVO ZA PACIJENTA
I B 1	Sažetak opisa karakteristika lijeka

I B 2	Pakovanje, obilježavanje i uputstvo za pacijenta
I B 3	Sažetak opisa karakteristika lijeka odobrenog u zemlji, a po potrebi i u drugim zemljama
I C	IZVJEŠTAJI EKSPERATA
I C 1	Izveštaj eksperta o hemijskoj, farmaceutskoj i biološkoj dokumentaciji
I C 2	Izveštaj eksperta o farmakološko-toksikološkoj dokumentaciji
I C 3	Izveštaj eksperta o kliničkoj dokumentaciji
DIO II	HEMIJSKA, FARMACEUTSKA I BIOLOŠKA DOKUMENTACIJA
II A	Sastav lijeka
II A 1	Proizvodna receptura
II A 2	Unutrašnje pakovanje
II A 3	Sastav lijeka za klinička ispitivanja
II A 4	Razvoj farmaceutskog oblika
II B	Postupak proizvodnje
II B 1	Receptura proizvodne serije
II B 2	Proizvodni postupak (sa procesnom kontrolom i dijagramom toka)
II B 3	Validacija proizvodnog postupka
II C	Provjera kvaliteta sirovina
II C 1	Aktivna supstanca
II C 1.1	Zahtjevi kvaliteta i analitički postupci
II C 1.2	Naučni podaci
II C 1.2.1	Nomenklatura
II C 1.2.2	Opis i strukturna formula
II C 1.2.3	Proizvodni postupak
II C 1.2.4	Procesna kontrola
II C 1.2.5	Razvojna hemija
II C 1.2.6	Onečišćenja
II C 1.2.7	Rezultati analize proizvodnih serija
II C 2	Pomoćne supstance
II C 2.1	Zahtjevi kvaliteta i analitički postupci
II C 2.2	Naučni podaci
II C 3	Unutrašnje pakovanje
II D	Provjera kvaliteta intermedijera
II E	Provjera kvaliteta gotovog lijeka
II E 1	Zahtjevi kvaliteta i analitički postupci
II E 1.1	Zahtjevi kvaliteta i analitički postupci za puštanje lijeka u promet
II E 1.2	Analitički postupci
II E 2	Naučni podaci

II E 2.1	Validacija analitičkih postupaka i osvrt na izbor analitičkih postupaka i standarda
II E 2.2	Rezultati analize proizvodnih serija
II F	Stabilnost
II F 1	Ispitivanje stabilnosti aktivne supstance
II F 2	Ispitivanje stabilnosti gotovog lijeka
II G	Bioraspoloživost/bioekvivalencija
II H	Procjena rizika za okolinu za lijekove koji sadrže „GMO“
II Q	Ostali podaci
DIO III	FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKA DOKUMENTACIJA
III A	Toksičnost
III A 1	Pojedinačna doza
III A 2	Ponovljena doza
III B	Ispitivanje uticaja na reprodukciju
III C	Embrio-fetalna i perinatalna toksičnost
III D	Mutageni potencijal
III E	Kancerogeni potencijal
III F	Farmakodinamika
III F 1	Farmakodinamski efekti u predloženim indikacijama
III F 2	Opća farmakodinamika
III F 3	Interakcije
III G	Farmakokinetika
III G 1	Farmakokinetika nakon jedne doze
III G 2	Farmakokinetika nakon ponavljane primjene
III G 3	Raspodjela kod normalnih i trudnih životinja
III G 4	Biotransformacija
III H	Lokalna podnošljivost (toksičnost)
III Q	Ostali podaci
III R	Procjena rizika za okolinu za lijekove koji ne sadrže „GMO“
DIO IV	KLINIČKA DOKUMENTACIJA
IV A	Klinička farmakologija
IV A 1	Farmakodinamika
IV A 2	Farmakokinetika
IV B	Klinička iskustva
IV B 1	Kliničke studije
IV B 2	Postmarketinško iskustvo
IV B 3	Objavljena i neobjavljena literatura
IV Q	Ostali podaci

DODATAK IV

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

Sažetak karakteristika lijeka sadrži navedenim redoslijedom sljedeće podatke:

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Naziv lijeka sastoji se od naziva gotovog lijeka kojeg slijede doza i farmaceutski oblik.

Različite doze istog lijeka navode se na isti način uz iste jedinice.

Kod lijekova koji sadrže više aktivnih supstanci, po pravilu se svaka pojedinačna supstanca izražava istim jedinicama.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kvalitativni sastav

Navode se uobičajena imena tj. prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije međunarodna nezaštićena imena („INN“) sa oblikom soli ili hidrata, ako je primjenjivo, imena prema BiH farmakopeji ili u nedostatku istih druga uobičajena imena. U nedostatku uobičajenih imena navodi se tačno naučno ime ili u nedostatku naučnog imena mora se navesti na koji način i iz kojih polaznih sirovina je pripremljena aktivna supstanca.

Kvantitativni sastav

Količina aktivne supstance mora se izraziti po jediničnoj dozi, jedinici zapremine ili jedinici mase.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Navodi se prema standardnim izrazima u BiH.

Preporučuje se navođenje izgleda lijeka u posebnom odjeljku kao i dodatne informacije poput „pH“-vrijednosti, osmolalnosti i drugo.

U slučaju kada se lijek priprema neposredno prije upotrebe potrebno je navesti izgled prije pripreme. Izgled lijeka pripremljenog za upotrebu navodi se u dijelu 4.2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Indikacije se moraju jasno navesti i definisati ciljnu bolest ili stanje kako bi se jasno razlikovala indikacija liječenja (simptomatsko, kurativno ili liječenje koje utiče na modifikaciju razvoja ili progresije bolesti), indikacija prevencije (primarna ili sekundarna), te dijagnostička indikacija. Kada je prikladno, potrebno je definisati ciljnu populaciju posebno u slučaju postojanja ograničenja (odrasli,

neonatali uzrast, odojčad, djeca, adolescenti, starosti x-y godina, starija populacija. Rezultati iz naknadno provedenih ispitivanja koji pružaju dodatnu definiciju ili podatke o odobrenoj indikaciji, mogu se navesti u dijelu 5.1. Sažetka karakteristika lijeka (u daljnjem tekstu: Sažetak). Obavezni zahtjevi vezani uz primjenu lijeka a koji nisu navedeni u ostalim prikladnijim dijelovima Sažetka, mogu se navesti ovdje (npr. istovremene dijetetske mjere, promjene načina života, primjena drugih lijekova).

Indikacija mora sadržavati starosnu granicu kada je lijek indiciran za specifičnu starosnu grupu.

4.2. Doziranje i način primjene

Ako postoje razlike navodi se doziranje za svaku starosnu kategoriju bolesnika, za bolesnike sa otkazivanjem bubrega ili jetre, za bolesnike sa drugim bolestima.

Ako postoje ograničenja primjene lijeka, na početku ovog dijela treba opisati stanja kod kojih vrijede ograničenja.

Doziranje mora biti jasno navedeno za sve načine/puteve primjene i za sve indikacije.

Potrebno je precizirati preporuke za doziranje putem intervala doziranja na prikladan način (npr. mg, mg/kg, mg/m²) za svaku starosnu grupu kada je to prikladno.

Kratka, bitna uputstva za pravilnu primjenu navode se ovdje.

Kada je prikladno, potrebno je navesti sljedeće:

- maksimalno preporučena pojedinačna, dnevna i/ili ukupna doza;
- potreba za titriranjem doze;
- normalno trajanje primjene i bilo kakva ograničenja trajanja, te ako je bitno, potreba za postepeno smanjenje doze ili savjet o prekidu primjene;
- savjet o postupku u slučaju propuštanja jedne ili više doza;
- savjet o preventivnim mjerama kako bi se izbjegla određena neželjena dejstva sa pozivanjem na dio 4.4. Sažetka;
- unos lijeka u odnosu na unos hrane;
- savjet o ponovljenoj primjeni sa podacima o intervalima između kura liječenja ako je prikladno;
- interakcije koje zahtijevaju specifično prilagođavanje doze sa navođenjem odgovarajućeg dijela Sažetka (na primjer dio 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2).

Podiona crta na tableti služi za lomljenje tablete radi lakšeg gutanja i ne dijeli tabletu na jednake doze.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Dostupni, bitni podaci o posebnim populacijama kao što su bolesnici sa oštećenjem funkcije bubrega/jetre, stariji bolesnici ili pedijatrijski bolesnici, trebaju biti navedeni u ovom dijelu.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Prilagođavanja doza kod specifičnih grupa bolesnika moraju biti opisane, a koje se odnose na npr.:

- otkazivanje bubrega, preporuke za doziranje trebaju se odnositi na što je preciznije moguće isključujuće vrijednosti biohemijskih pokazatelja bubrežnog oštećenja, a na bazi rezultata provedenih kliničkih ispitivanja;
- bolest jetre naznačena prema pacijentima uključenim u ispitivanjima uz definicije korištene u ispitivanjima (npr. „Child-Pugh“ stepen),
- ostale konkomitantne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Ovaj odlomak mora biti prisutan ako je lijek namijenjen primjeni kod djece.

Moraju se dati podaci o različitim podgrupama djece.

Starosna ograničenja trebaju odražavati ocjenu dostupne dokumentacije i odnositi se na starosne grupe za koje je preporučeno različito doziranje. Dati podaci se trebaju odnositi na starosne grupe za koje je pokazana zadovoljavajuća efikasnost i sigurnost. Ako je neophodno za nedonošćad i novorođenčad, navedeni podaci trebaju uzeti u obzir gestacijsku ili postkonceptijsku starost.

Ispitivani i zadovoljavajući program doziranja koji je bio primjenjen u kliničkom ispitivanju treba biti opisan u ovom dijelu. Uzimajući u obzir dostupne pedijatrijske formulacije, doza može biti povezana sa tjelesnom težinom ili tjelesnom površinom.

Ako pedijatrijska indikacija nije odobrena, preporučuje se uključivanje sljedećeg teksta:

a) <lijek> se ne preporučuje za primjenu kod djece <iznad> <ispod> starosti <> s obzirom na <manjak> <nedostatak> podataka o sigurnosti i/ili efikasnosti (starost je potrebno precizirati) (s mogućim pozivanjem na dio 5.1. i/ili 5.2. Sažetka),

b) Iskustva kod djece su ograničena. Nema iskustva o primjeni kod djece. Pozivanje na dio 4.4. i 5.2. Sažetka,

c) Primjena kod djece – nema relevantne indikacije za primjenu kod djece (kada indikacija nije relevantna za ovu populaciju),

d) <lijek> je kontraindiciran kod djece (pozivanje na dio 4.3. Sažetka).

Ako lijek nije ispitivan na pedijatrijskoj populaciji ili su podaci na osnovu kojih bi se odobrila primjena kod djece nedovoljni, potrebno je istaknuti kako se ne preporučuje primjena u pedijatrijskim starosnim grupama dok dodatni podaci ne budu dostupni. Ako su dostupne dodatne informacije o primjeni u pedijatrijskim starosnim grupama, mogu biti uključene u dijelove 4.4., 5.1. ili 5.3. Sažetka, te se na njih poziva. U izuzetnim slučajevima, kada lijek sa formulacijom namijenjenoj odraslima uključuje indikaciju i način primjene kod djece, ili uključuje barem preporuke za način primjene kod djece a adekvatna formulacija lijeka namijenjena djeci se ne može proizvesti naučno utemeljenim načinom, potrebna uputstva za improvizirani preparat moraju se uključiti u dio 6.6. Sažetka sa pozivanjem na dio 4.2. Sažetka.

4.3. Kontraindikacije

Navode se stanja u kojima bolesnik ne bi trebao uzimati lijek. Uz preosjetljivosti na lijek ili pomoćne supstance moraju se posebno naglasiti i ostali slučajevi kada se lijek ne smije koristiti.

U ovom dijelu se moraju navesti situacije kada se lijek ne smije primijeniti zbog sigurnosnih razloga. Takvi slučajevi mogu uključivati određene kliničke dijagnoze, druge bolesti, demografske faktore (npr. pol, godište) ili predisponirajuće faktore (npr. metaboličke ili imunološke faktore, prijašnje neželjeno djelovanje na lijek ili klasu lijekova). To mora biti jasan, nedvosmislen i razumljiv pregled takvih slučajeva.

Moraju se navesti drugi lijekovi ili klase lijekova, koji se ne smiju primjenjivati istovremeno ili uzastopno, a zasnivaju se na dostupnim podacima ili čvrstim teoretskim razlozima. Ako je primjenjivo, potrebno je pozvati se na dio 4.5. Sažetka. Općenito, populacije bolesnika koje nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima trebaju se spomenuti u dijelu 4.4. Sažetka, a ne u ovom dijelu, osim ukoliko se mogu pretpostaviti sigurnosni ishodi prilikom uzimanja lijeka (npr. supstanca koja se izlučuje putem bubrega sa uskim terapijskim granicama kod bolesnika sa otkazivanjem bubrega). Ako međutim postoje bolesnici koji su tokom kliničkih ispitivanja bili isključeni radi toga što je došlo do kontraindikacija zbog razvoja ozbiljnih sigurnosnih pitanja, oni se u ovom dijelu trebaju spomenuti. Treba se pozvati na dio 4.5. Sažetka, ako je primjenjivo.

Samo ako je trudnoća strogo kontraindicirana treba je navesti u ovom dijelu, a inače se navodi u dijelu 4.6. Sažetka u kojem se treba pozvati na druge dijelove Sažetka i dalje podatke.

Preosjetljivost na bilo koju pomoćnu supstancu ili zaostatke iz postupka proizvodnje treba biti navedena, kao i kontraindikacije na prisutne pomoćne supstance navedene u Spisku pomoćnih supstanci (Dodatak VI).

Za biljne lijekove treba navesti kao kontraindikacija preosjetljivost i na druge biljke iste porodice ili druge dijelove iste biljke, kada je to primjenjivo.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Navode se mjere opreza koje treba preduzimati bolesnik i osobe koje primjenjuje lijek. Redosljed upozorenja i mjere opreza trebaju biti određene prema važnosti podataka o sigurnosti.

Tačan sadržaj ovog dijela će biti različit za svaki lijek i terapijska stanja kojima je namijenjen.

Preporučuje se uključiti sljedeće dijelove ako su bitni za specifični proizvod. Grupe bolesnika kod kojih je primjena lijeka kontraindicirana, treba se navesti samo u dijelu 4.3. Sažetka i ne ponavljati u ovom dijelu.

Dole opisani dijelovi trebaju biti opisani kako slijedi:

- stanja u kojima primjena lijeka može biti prihvatljiva uz uslov da su posebni uvjeti za primjenu ispunjeni;
- posebne grupe bolesnika, kao što su stariji i djeca, kod kojih je vjerovatno da će imati neželjena dejstva povezana sa lijekom ili klasom lijekova prilikom normalnih stanja primjene, npr. određene starosne grupe, bolesnici sa oštećenjem bubrega i jetre (uključujući stepen oštećenja, kao što je blag, umjeren ili težak) ili otkazivanjem srca (uključujući „NYHA“ klasifikaciju);
- okolnosti pri kojima svi bolesnici imaju rizik od razvoja određenog neželjenog dejstva, ali se učestalost i ozbiljnost razlikuju u određenim populacijama;
- ozbiljna neželjena dejstva na koja treba upozoriti propisivača, situacije kada do njih može doći, te akcije koje mogu biti potrebne, npr. hitna resuscitacija;
- kada je ishod neželjenog dejstva naročito ozbiljan i/ili čest, navodom na početku ovog dijela se to može naglasiti;
- ako postoje posebni rizici povezani sa uvođenjem liječenja (npr. efekti prve doze) ili sa prestankom liječenja (npr. efekti ustezanja), potrebno ih je navesti u ovom dijelu zajedno sa akcijama koje su potrebne za njihovo sprečavanje;
- bilo koju mjeru koja se može poduzeti za identifikovanje bolesnika sa rizikom za sprečavanje nastanka ili za otkrivanje ranog nastanka ili pogoršavanja štetnih stanja. Ako postoji potreba za svjesnošću o simptomima ili znakovima koji predstavljaju rano upozorenje za ozbiljno neželjeno djelovanje, navod treba biti uključen. Treba navesti bilo kakvu potrebu za specifičnim kliničkim ili laboratorijskim praćenjem. Ako je u takvim stanjima preporučeno smanjenje doze, to treba uključiti u dio 4.2. Sažetka i pozvati se na ovaj dio Sažetka;
- klinički značajne interakcije kada primjenu određene kombinacije lijekova treba izbjegavati i pozvati se na dio 4.5. Sažetka;
- upozorenja za pomoćnu supstancu ili zaostatke iz postupka proizvodnje lijeka.

U izuzetnim slučajevima, posebno važni podaci o sigurnosti primjene mogu biti posebno istaknuti i uokvireni.

Bilo koje neželjeno djelovanje opisano u ovom dijelu ili koje nastaje kao rezultat ovdje navedenih interakcija mora takođe biti uključeno u dio 4.8. Sažetka.

U slučaju imunoloških lijekova navodi se posebna mjera opreza koju treba poduzeti osoba koja rukuje sa takvim lijekom i primjenjuje ga na bolesniku, kao i mjera opreza koju treba poduzeti bolesnik.

Kada je prikladno navodi se specifična interakcija s biološkim testom, npr. „Coombsov test“ i beta-laktamski antibiotici (lažno pozitivni ili lažno negativni testovi kao posljedica uzimanja lijeka).

Opisi upozorenja i mjera opreza koji se odnose na trudnoću i dojenje, sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama, te drugi vidovi interakcija trebaju biti obrađeni u dijelovima 4.6, 4.7., odnosno 4.5. Sažetka.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Navode se interakcije koje su zapažene ili su moguće na osnovu iskustva, a koje su ili mogu biti klinički značajne.

Ovaj dio treba pružiti podatke o potencijalu za nastanak klinički značajnih interakcija na osnovu farmakodinamičkih karakteristika i „*in vivo*“ farmakokinetičkih ispitivanja lijeka sa posebnim naglaskom na interakcije koje rezultiraju preporukama vezanim uz primjenu lijeka.

Prvo se trebaju navesti interakcije koje utiču na primjenu lijeka, a zatim one koje rezultiraju klinički značajnim promjenama u primjeni drugih lijekova.

Interakcije, koje se spominju u drugim dijelovima Sažetka karakteristika lijeka, trebaju se opisati ovdje, sa pozivom na ostale dijelove istog.

Prvo se trebaju navesti kontraindicirane kombinacije kada se istovremena primjena ne preporučuje, pa zatim ostale interakcije.

Sljedeće podatke treba navesti za svaku klinički značajnu interakciju:

a) preporuke koje mogu biti sljedeće:

- kontraindikacija istovremene primjene (pozivanje na dio 4.3. Sažetka);
- istovremena primjena nije preporučena (pozivanje na dio 4.4. Sažetka);
- mjere opreza uključujući prilagođavanje doze (pozivanje na dijelove 4.2. i 4.4. Sažetka) napominjući specifične situacije kada to može biti potrebno za preporuku za doziranje pozivanje na dio 4.2. Sažetka;

b) bilo koje kliničke manifestacije i efekti na plazmatske vrijednosti i „*AUC*“ osnovnih supstanci ili aktivnih metabolita i/ili laboratorijskih parametara;

c) mehanizam djelovanja, ako je poznat.

Interakcije koje nisu ispitivane „*in vivo*“ ali se mogu predvidjeti iz „*in vitro*“ ispitivanja ili proizlaze iz drugih situacija ili ispitivanja trebaju biti opisane ako rezultiraju promjenom primjene lijeka, s pozivanjem na dijelove 4.2. ili 4.4. Sažetka.

U ovom dijelu treba navesti trajanje interakcije kada se prekine primjena lijeka s klinički značajnom interakcijom (npr. inhibitor ili induktor enzima). Kao rezultat može biti potrebno prilagođavanje doze. Potreba za periodom prekida primjene lijeka kod uzastopne primjene lijekova takođe se treba navesti. Podaci o ostalim bitnim interakcijama kao što su biljni lijekovi, hrana ili farmakološki aktivne supstance koje se ne upotrebljavaju u medicinske svrhe, takođe se trebaju navesti. Potrebno je navesti mogućnost klinički značajnog višestrukog djelovanja ili dodatnog, štetnog djelovanja u vezi s farmakodinamičkim djelovanjima.

Rezultati koji pokazuju odsutnost interakcije trebaju se navesti ovdje samo ako bi mogli biti od velikog interesa za propisivača.

Ako nisu provedena ispitivanja interakcija, potrebno je jasno navesti.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Ako postoje grupe bolesnika kod kojih je uticaj interakcija ozbiljan ili se očekuje da će razmjer interakcija biti veći, npr. bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega, pedijatrijski bolesnici, stariji bolesnici itd, takvi podaci se trebaju ovdje navesti. Ako je lijek indiciran za primjenu kod djece, a ispitivanja interakcija su provedena samo na odraslima, trebaju se iznijeti podaci zajedno sa preporukama vezanim uz istovremenu primjenu.

Pedijatrijska populacija

Specifični podaci o posebnim starosnim grupama trebaju biti ovdje navedeni.

Ukoliko postoje interakcije specifične za djecu, moraju se opisati odmah ispod podnaslova „pedijatrijski bolesnici“. Opći efekti lijeka na enzime su vjerovatno isti kod odraslih i djece. No efekti, odnosno posljedice izloženosti i kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije, mogu se razlikovati između odraslih i djece. Zbog toga, ako su ispitivanja interakcija provedena samo kod odraslih, navod „Ispitivanja interakcija su provedena samo kod odraslih“ treba uključiti ako se smatra važnim za propisivača. To je posebno bitno ako postoje specifične preporuke za doziranje. Isto se odnosi i na farmakodinamičke interakcije.

U slučaju postojanja interakcije sa hranom i posljedične preporuke vezane uz istovremenu primjenu sa obrokom ili specifičnom hranom, treba, ako je moguće, naznačiti da li je taj podatak važeći i za djecu (posebno novorođenčad i dojenčad) čija se prehrana može potpuno razlikovati u poređenju sa uvjetima u ispitivanju na bazi kojeg je data preporuka.

Ako nisu provedena ispitivanja interakcija, to treba jasno navesti.

4.6. Trudnoća i dojenje

Opće preporuke

„Kontraindikacija u trudnoći“ treba biti potkrijepljena podacima o uticaju na ljude (teratogenost ili fetotoksičnost) ili čvrstim nekliničkim podacima. Kontraindikacija primjene u trudnoći i za vrijeme dojenja se mora uključiti u dio 4.3. Sažetka.

Podatke koje podupiru preporuke vezane za primjenu lijeka u trudnoći kao i za vrijeme dojenja, te kod žena reproduktivne dobi potrebno je dodatno navesti.

Sljedeće treba spomenuti.

Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija

Trebaju se dati preporuke o primjeni lijeka kod žena u reproduktivnoj dobi kada je prikladno provesti test trudnoće, uključiti kontracepciju. Kada je potrebna efikasna kontracepcija kod bolesnica ili njihovih partnera tokom liječenja, te tokom određenog perioda nakon završetka liječenja, potrebno je obrazložiti potrebu za njom.

Trudnoća

Neklinički podaci:

- samo zaključci reproduktivnih ispitivanja trebaju biti uključeni u ovaj dio. Ostale pojedinosti treba navesti u dijelu 5.3. Sažetka;
- zaključci nekliničkih ispitivanja toksičnosti nisu neophodni i ne trebaju se spominjati ako je poznato da je lijek teratogen za ljude ili je poznato da je siguran za primjenu kod ljudi.

Klinički podaci:

- ovaj dio treba sadržavati sveobuhvatne podatke o značajnim neželjenim dejstvima zabilježenim kod embrija, fetusa, novorođenčadi i trudnica, kada je to prikladno. Učestalost takvih dejstava se može navesti kada je dostupno.
- treba navesti obim iskustva primjene kod ljudi ako nisu zabilježena neželjena dejstva tokom trudnoće (nema iskustva, ograničeno iskustvo).

Ovaj odlomak treba sadržavati:

- a) kliničke podatke iz iskustva primjene kod ljudi tokom trudnoće sa učestalosti, kada je prikladno;
- b) zaključke razvojnih ispitivanja koji su važni za ocjenu rizika a vezani su za izloženost tokom

trudnoće. Samo malformirajući, fetotoksični i neonatalni efekti trebaju biti spomenuti u ovom dijelu. Ostale pojedinosti trebaju biti navedene u dijelu 5.3. Sažetka kada je to prikladno.

c) preporuke za primjenu lijeka tokom različitih perioda gestacije. Potrebno je pružiti razloge za te preporuke.

d) preporuke za upravljanje izloženošću tokom trudnoće kada je prikladno (uključujući važna specifična praćenja kao što su fetalni ultrazvuk, specifičan biološki ili klinički nadzor novorođenčeta). Kada je prikladno, može se pozvati na dijelove 4.3., 4.4. i 4.8. Sažetka.

Dojenje

Ako su dostupni, klinički podaci trebaju se spomenuti uključujući zaključke ispitivanja prelaza aktivne supstance i/ili njezinih metabolita u mlijeko kod ljudi (pozitivno/negativno izlučivanje, mlijeko/serum omjer). Ostale pojedinosti treba navesti u dijelu 5.2. Sažetka. Podaci o neželjenim dejstvima kod dojenčadi trebaju biti uključeni ako su dostupni.

Potrebno je dati preporuke za prekid ili nastavak dojenja i/ili prekid ili nastavak liječenja u slučaju kada je preporučeno prekidanje liječenja ili dojenja. Treba navesti razlog preporuka.

Zaključak ispitivanja na životinjama o prelazu aktivne supstance i/ili njezinih metabolit/a u mlijeko treba se prikazati samo ako nisu dostupni podaci o ljudima.

Plodnost

Podaci o plodnosti se ne navode ako nisu dostupni.

Osnovni podaci o mogućim djelovanjima lijeka na mušku i žensku plodnost moraju se uključiti u ovaj dio koji sadrži:

a) kliničke podatke ako su dostupni;

b) bitne zaključke nekliničkih ispitivanja toksičnosti, ako su dostupni. Ostale pojedinosti treba navesti u dijelu 5.3. Sažetka;

c) preporuke za primjenu lijekova u slučaju planiranja trudnoće a kada liječenje može uticati na plodnost.

Kada je potrebno i prikladno, može se pozvati na dio 4.3. Sažetka.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Na osnovu farmakodinamičkog profila, prijavljenih neželjenih dejstava i/ili specifičnih ispitivanja na važnoj ciljnoj populaciji u vezi sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama, potrebno je jasno navesti da li lijek:

a) nema uticaja ili ima zanemariv uticaj;

b) ima mali ili umjereni uticaj;

c) ima značajan uticaj na ove sposobnosti.

Efekti same bolesti se ne navode.

Za navedeno u tačkama b) i c) trebaju se navesti posebna upozorenja/mjere opreza.

4.8. Neželjena dejstva

Navode se podaci o učestalosti i ozbiljnosti. Upozorava se na ozbiljnija neželjena dejstva koja su već zapažena ili se mogu očekivati obzirom na podatke iz toksikoloških ispitivanja ili prethodnih kliničkih iskustva sa lijekovima iste grupe.

Treba dati sveobuhvatne podatke na osnovu svih neželjenih djelovanja iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja nakon davanja dozvole ili spontanijh prijava povezanih sa lijekom na osnovu najmanje

sumnje i ocjene, na osnovu najboljeg dokaza svih uočenih neželjenih djelovanja i svih činjenica važnih za ocjenu povezanosti, ozbiljnosti i učestalosti.

Sva neželjena dejstva trebaju biti uključena u Sažetak ako je uzročno-posljedična povezanost u najmanjem slučaju moguća, a na osnovu, npr. njihove komparativne incidencije u kliničkim ispitivanjima ili zapažanja iz epidemioloških ispitivanja i/ili ocjene povezanosti iz individualnih prijava. Neželjeno djelovanje za koje nije utvrđena ni najmanja moguća uzročno-posljedična povezanost, ne treba se navoditi u Sažetku.

Važno je da cijeli dio teksta bude prilagođen stručnoj terminologiji i jezički prilagođen istom, te da ne sadrži podatke kao što su tvrdnje o odsustvu određenih neželjenih dejstava, komparaciju učestalosti osim one opisane niže, ili navode o općoj dobroj podnošljivosti. Navodi o manjku dokaza o uzročnoj povezanosti nisu korisni i ne treba ih uključivati.

Kako bi se pružili jasni i lako dostupni podaci, treba slijediti sljedeće preporuke:

a) Opći opis će biti neophodan za većinu lijekova. Trebaju se navesti najozbiljnija i/ili najčešća neželjena dejstva, i to prije detaljnih i posebnih podataka datih u tabelama (vidi niže b). Ovaj opis, koji treba biti što je moguće kraći, treba početi sa procjenom ukupnog postotka liječenih bolesnika za koje se procjenjuje da će osjetiti neželjena dejstva. Ovaj podatak mora biti u skladu sa datim vrijednostima i ne smije sadržavati opće tvrdnje kao što su „dobro se podnosi“, „neželjena dejstva su obično rijetka“ itd. Prihvatljive su iznimke koje se odnose na ukupnu ili organ specifičnu učestalost ciljne populacije.

b) Jedinstveni tabelarni prikaz neželjenih dejstava u skladu sa klasifikacijom organskih sistema prema „MedDRA“. Opis neželjenog dejstva treba da se bazira na najprikladnijem prikazu unutar „MedDRA“ terminologije. To je obično na nivou „Naziva povlaštenog nivoa“ („Preferred Level Term“, PLT), iako u nekim slučajevima može biti prikladno korištenje „Naziva najnižeg nivoa“ („Lowest Level Term“, LLT) ili izuzetno „Naziva visokog nivoa“ („High Level Terms“, HLT). Kao opće pravilo bilo kojeg neželjenog dejstva treba biti pridruženo organskom sistemu („SOC“) kojem najviše odgovara, a u vezi sa ciljnim organom. Unutar svake pojedine klase organskog sistema, neželjena dejstva trebaju biti poredana prema učestalosti (najučestalije neželjeno djelovanje se navodi prvo) i to prema sljedećim smjernicama:

vrlo često (≥ 10); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalosti neželjenog dejstva unutar svake grupe prikazane su u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Izrazi „izolovani/pojedini slučajevi/prijave“ se ne upotrebljavaju. Ako se za pojedino neželjeno djelovanje učestalost ne može procijeniti ili se grupa učestalosti ne može izabrati, može se dodati dodatna grupa učestalosti „nepoznato“.

Odluka o kategoriji učestalosti, kojoj pripada pojedino neželjeno djelovanje, zasnovana je na podacima o učestalosti dobijenim iz ispitivanja (klinička ili epidemiološka ispitivanja), koja su dizajnirana tako da, kada se specifična neželjena dejstva zabilježe kod bolesnika, slijedi detekcija unutar definisanog perioda praćenja, prijavljivanja i ocjena, kao moguće reakcije. Za to je potrebna upotreba prikladnog prikupljanja podataka i metoda ocjene uzročne povezanosti. U ovakvom slučaju, moguće je procijeniti grube stope incidencije, te njezin interval pouzdanosti upotrebljavajući standardne statističke metode i uzimajući u obzir prirodu podatka (numerator, denominator, vremenska dimenzija). Procjenu treba koristiti kako bi se neželjeno djelovanje smjestilo u kategoriju učestalosti.

Ako se odluka o kategoriji učestalosti zasniva na više od jednog prikladnog ispitivanja, treba izabrati kategoriju koja predstavlja najveću učestalost, osim u slučaju primjene specifičnije metode detekcije neželjenog djelovanja i što je rezultiralo procjenom jasno veće vrijednosti, npr. integrirana analiza koja obuhvaća više prikladnih ispitivanja. Kategorija odabrana za svako neželjeno djelovanje ne bi trebalo predstavljati razlike (izračunate u poređenju sa placebom ili drugim komparatorom), već procjenu grube

stope incidencije.

Učestalosti bazirane na stopi spontanijh prijava iz sistema spontanog prijavljivanja se ne trebaju ni u kojoj situaciji upotrijebiti u izboru kategorije učestalosti. Ako se odluči uključiti detektovana spontanijh prijavama, svako prikladno dizajnirano ispitivanje, gdje je to neželjeno djelovanje moglo biti detektovano, treba se ponovo pregledati. Ako se iz takvih ispitivanja ne može jasno procijeniti stopa incidencije, mora biti klasifikovana kao „nepoznato“. Kada su dostupni različiti farmaceutski oblici lijeka, odgovarajući podaci iz kliničkih ispitivanja za prikladne formulacije se mogu objediniti u cilju ocjene kategorija učestalosti. Svrha toga je dobiti jasnije rezultate. Ako postoje različiti putevi primjene, potrebno ih je ocijeniti posebno.

Tabelarni prikaz učestalosti neželjenog djelovanja procijenjenim iz kliničkih ispitivanja, datih kao razlomak izražen po 1000 izloženih bolesnika (stope incidencije, odgovarajući intervali pouzdanosti) koji ne služe određivanju kategorija učestalosti, mogu se uključiti samo kada su od posebnog interesa za bolesnika i/ili propisivačima kako bi bili obavješteni o određenim rizicima i odgovarajućim procjenama učestalosti. U takvim slučajevima je preporučljivo da su podaci bazirani na udruženim rezultatima više studija ili velikim ciljanim studijama koja su provedena u stvarnim uvjetima u prometu.

Kada su podaci dobijeni iz placebo-kontrolisanih ispitivanja ili ispitivanja s neizloženom grupom, i stopa razlike pripisiva lijeku je manja od stope incidencije u osnovnim uvjetima, a neželjeno djelovanje se smatra važnim, pozadina incidencije se može objasniti u bilješci na dnu stranice ili se rezultati mogu prezentovati u dodatnoj koloni ili u posebnoj tabeli.

U takvim izuzetnim slučajevima, gdje su date preciznije učestalosti, vrijednosti se trebaju protumačiti u bilješci na dnu stranice koja opisuje kako su podaci dobiveni. Načini dobijanja vrijednosti su različiti, ali moraju odgovarati okolnostima.

Ako postoji nekoliko neželjenih djelovanja, ukupni tabelarni prikaz prema organskim sistemima može biti nepotreban.

Kada su dodatni detalji o neželjenim djelovanjima opisani u Dijelu C, predmetna neželjena dejstva trebaju biti istaknuta.

c) ovaj dio sadrži podatke koji opisuju pojedina ozbiljna neželjena dejstva i/ili ona sa visokom učestalošću, ili ona za koje je bilo prijava posebno ozbiljnih slučajeva. Mogu biti opisani, npr. reverzibilnost ili vrijeme nastupa ozbiljnosti, dužina trajanja reakcije, mehanizam nastanka (ako je klinički značajno) ili zavisnost o dozi. Ovdje treba navesti bilo kakve razlike između različitih farmaceutskih oblika u vezi neželjenog djelovanja. U slučaju kombinacije aktivnih supstanci potrebno je uključiti navod kojim se ukazuje na to koja određena neželjena djelovanja su povezana sa kojom komponentom kada je poznato.

Mjere za sprečavanje specifičnih neželjenih djelovanja ili postupci koje treba poduzeti u slučaju pojave specifičnih neželjenih djelovanja (ako su od posebnog značaja) trebaju biti navedena u dijelu 4.4. Sažetka i pozvati se na navedeni dio.

Bilo koje neželjeno djelovanje koje je direktno rezultat interakcije treba biti spomenuto u ovom dijelu, sa pozivanjem na Dio 4.5. Sažetka.

d) U ovom dijelu treba navesti neželjeno djelovanje koje se odnosi na razred lijeka, ima nisku učestalost ili odloženi nastup simptoma, koje možda još nije zabilježeno za predmetni lijek ali se uopćeno prihvata jer je pripisivo ostalim lijekovima određenog razreda. Treba spomenuti činjenicu da je to pripisivo razredu lijeka.

Potrebno je navesti nužna upozorenja o neželjenim djelovanjima vezanim za pomoćne supstance ili zaostatke iz postupka proizvodnje lijeka.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Podaci posebno zabilježeni kod ostalih posebnih populacija, npr. stariji bolesnici, bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom, bolesnici sa insuficijencijom jetre, druge konkomitantne bolesti itd.

Pedijatrijska populacija

U ovom pododjeljku treba dati podatke o neželjenim djelovanjima specifično zabilježenim kod djece, ili kada se ona javljaju sa drugačijom učestalošću kod djece. Ako se očekuje sličan profil sigurnosti kod djece kao i kod odraslih, to se može navesti. Moguće je da se za postojeće lijekove ne mogu ispuniti zahtjevi jer neophodni podaci nisu dostupni. U ostalim slučajevima navedeni zahtjevi vrijede.

4.9. Predoziranje

Navode se znakovi predoziranja, postupak u slučajevima predoziranja, te antidote ako postoje. Ako nema podataka treba navesti: „Nema podataka o predoziranju“.

Potrebno je opisati akutne znakove i simptome te potencijalne posljedice različitih doza lijeka na bazi nenamjernih grešaka i pokušaja samoubistava od strane bolesnika.

Opisati zbrinjavanje kod predoziranja kod ljudi, na primjer u odnosu na specifične agoniste/antagoniste ili postupke za povećanje izlučivanja lijeka (na primjer dijaliza).

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Podaci posebno zabilježeni kod ostalih posebnih populacija, npr. stariji bolesnici, bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom, bolesnici sa insuficijencijom jetre, druge konkomitantne bolesti itd.

Pedijatrijska populacija

Ako postoje specifične okolnosti vezane za pedijatrijsku populaciju, treba postojati odjeljak sa podnaslovom „Pedijatrijski bolesnici“.

Ako postoji mogućnost smrtnog ishoda za posebne grupe male djece u slučaju uzimanja samo jedne doze lijeka (na primjer tjelesna težina od 10 kg može se koristiti kao granica) isto je potrebno ovdje navesti. Radi se o posebnoj ograničenoj grupi lijekova koje treba čuvati sa posebnom pažnjom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Dijelovi 5.1. – 5.3. Sažetka trebaju pružiti podatke koji su relevantni za propisivača i druge zdravstvene radnike, uzimajući u obzir odobrenu indikaciju (indikacije) i moguća neželjena dejstva. Navodi trebaju biti jezgroviti i precizni.

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Navode se farmakoterapijska grupa i oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije („ATC“).

Treba opisati:

- farmakoterapijsku grupu („ATC“ oznaka). U slučaju da „ATC“ oznaka još nije dostupna, treba navesti „nije još propisana“,
- mehanizam djelovanja (ako je poznat),
- farmakodinamičke efekte,
- kliničku efikasnost i sigurnost.

Može biti prikladno pružiti ograničene podatke važne za propisivača kao što su glavni rezultati (statistički neobrađivi i klinički značajni) koji se odnose na prije određene ciljeve ili kliničke ishode velikih kliničkih ispitivanja, dajući glavne karakteristike populacije bolesnika. Takvi podaci iz kliničkih

ispitivanja trebaju biti jezgroviti, jasni, značajni, usklađeni i sažeti dokaz iz relevantnih studija koje podržavaju indicaciju.

Podatke iz analiza podgrupa ili „*post hoc*“ analiza, koji se smatraju klinički značajnima, treba prezentovati i identifikovati na usklađen/uravnotežen način koji reflektuje ograničenu robusnost i pozitivnih i negativnih sekundarnih zapažanja. Značaj djelovanja treba biti opisan koristeći se relativnim i apsolutnim brojčanim iznosima.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Treba dati u ovom dijelu farmakokinetičke karakteristike aktivne supstance značajne za preporučenu dozu, jačinu i farmaceutski oblik koji se nalaze na tržištu. Ako ovi podaci nisu dostupni, kao alternativa se mogu dati podaci za druge puteve primjene, druge farmaceutske oblike ili doze.

Osnovne, primarne farmakokinetičke parametre, npr. bioraspoloživost, klirens i vrijeme polueliminacije treba navesti kao osnovne vrijednosti sa mjerom za varijabilnost.

Farmakokinetički podaci koji se mogu prikazati kada su značajni, navedeni su niže.

a) opći uvod, podatak da li je lijek pro-lijek ili ima aktivne metabolite, topivost itd.;

b) osnovne karakteristike aktivne supstance nakon primjene farmaceutskog oblika lijeka koji će biti na tržištu.

– Apsorpcija: potpuna ili nepotpuna apsorpcija; apsolutna i/ili relativna biološka raspoloživost, djelovanje prvog prolaska; „*T max*“; uticaj hrane, sistemska biološka raspoloživost u slučaju lijeka koji se primjenjuje lokalno.

– Raspodjela: vezanje za proteine plazme, veličina raspodjele, koncentracija u tkivu i/ili plazmi, naglašena raspodjela u više odjeljaka.

– Biotransformacija: stepen metaboliziranja, metaboliti, aktivnost metabolita, enzimi uključeni u metabolizam, mjesto metaboliziranja, rezultati „*in vitro*“ ispitivanja interakcija koji ukazuju da li nova supstanca može inducirati/inhibirati metaboličke enzime.

– Izlučivanje: vrijeme poluizlučivanja, ukupni klirens, varijabilnost kod pojedinca i/ili varijabilnost među ispitanicima ukupnog klirensa, putevi izlučivanja nepromijenjene materije i metabolita.

– Linearnost/nelinearnost: linearnost/nelinearnost farmakokinetike nove materije u odnosu na dozu i/ili vrijeme, ako je farmakokinetika nelinearna u odnosu na dozu i/ili vrijeme, razlog nelinearnosti, koji je u podlozi, treba prikazati.

Dodatne bitne podatke treba ovdje navesti.

c) karakteristike kod bolesnika

– razlike u odnosu na faktore, kao što su godište, pol, pušenje, polimorfizam metabolizma, te konkomitantne patološke situacije, kao što su zastoj bubrega, insuficijencija jetre, uključujući stepen oštećenja. Ako se uticaj na farmakokinetiku smatra klinički značajnim, treba se ovdje kvantitativno opisati (sa pozivanjem na dio 4.2. Sažetka kada je primjenjivo).

d) farmakokinetički/farmakodinamički odnos

– odnos između doze/koncentracije/farmakokinetičkih parametara i djelovanja (ili osnovni cilj, validirani surogatni (zamjenski) cilj ispitivanja ili neželjena dejstva).

– doprinos djelovanju od strane metabolita, ako ih ima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Trebaju biti prikazani podaci o bilo kakvim nalazima nekliničkih ispitivanja koji mogu biti značajni za propisivača u prepoznavanju profila sigurnosti lijeka koji se primjenjuje u odobrenoj indicaciji/indikacijama, te koji već nije uključen u druge relevantne dijelove Sažetka karakteristika lijeka.

Ako se rezultati nekliničkih ispitivanja ne nadovezuju na podatke potrebne propisivaču, ne trebaju se uključivati u Sažetak karakteristika lijeka (bilo pozitivni, bilo negativni).

Nalazi nekliničkih ispitivanja trebaju biti opisani jezgrovito, kvalitativnim navodima kako je niže opisano u primjerima:

– neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti;

– dejstva iz nekliničkih ispitivanja su zabilježena samo kod izlaganja dozama koje su veće od maksimalno dozvoljenih kod ljudi, te indiciraju malu važnost za kliničku primjenu.

– neželjena djelovanja nisu zabilježena u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažena kod životinja pri vrijednostima izloženosti sličnim kliničkim vrijednostima izloženosti i sa posljedičnom važnosti za kliničku primjenu.

Zaključci ocjene rizika lijeka za okolinu se trebaju uključiti kada je značajno, sa pozivanjem na dio 6.6. Sažetka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. *Spisak pomoćnih supstanci*

Nazivi pomoćnih supstanci navode se kvalitativno prema Evropskoj farmakopeji ili se navode uobičajena imena tj. međunarodna nezaštićena imena („INN“) koja je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija ili u nedostatku istih druga uobičajena imena.

Navode se sve pomoćne supstance bez obzira na prisutne količine.

Svaka pomoćna supstanca navodi se pojedinačno u posebnom redu.

Skraćeni nazivi pomoćnih supstanci nisu dozvoljeni.

Podaci o kvalitetu pomoćne supstance se ne navode.

“E“ brojevi, ako su dodijeljeni, navode se u zagradi iza punog naziva pomoćne supstance.

Sastojci mješavine koja ulazi u sastav lijeka kao pomoćna supstanca moraju se posebno navesti.

Preporučuje se posebno navođenje pomoćnih supstanci prema dijelovima lijeka (npr. omotač i jezgra filmom obložene tablete).

6.2. *Inkompatibilnosti*

Navode se podaci o fizičkim i hemijskim inkompatibilnostima sa drugim proizvodima sa kojima je moguće lijek miješati ili upotrebljavati.

6.3. *Rok trajanja:*

– rok trajanja u originalnom pakovanju,

Ako je primjenjivo posebno se moraju navesti sljedeći podaci:

– rok trajanja nakon rastvaranja, rekonstitucije ili razrjeđivanja prema uputstvima;

– rok trajanja nakon prvog otvaranja kontejnera.

6.4. *Posebne mjere pri čuvanju lijeka*

Navodi se temperaturni raspon ili najviša dozvoljena temperatura za čuvanje lijeka izraženo u stepenima °C.

Ako je primjenjivo, vezano uz tačku 6.3. ovog Dodatka moraju se navesti i posebne mjere čuvanja lijeka

nakon otapanja, rekonstitucije ili razrjeđivanja prema uputstvima, te nakon prvog otvaranja kontejnera. Ako je lijek podložan promjenama izazvanim svjetlošću i vlagom potrebno je istaknuti upozorenje da lijek treba čuvati u dobro zatvorenom originalnom kontejneru. Upozorenje o čuvanju izvan dohvata i pogleda djece se ne navodi.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Navodi se primarni kontejner u skladu sa standardnim izrazima – kontejneri prema BiH farmakopeji i materijali od kojih je izrađen (npr. „PVC“/aluminijски blister, „HDPE“ bočica).

Navode se i svi drugi sastavni dijelovi pakovanja ukoliko je sadržano (npr. igle, odmjerne kašike, itd.) Kontejner za rastvarač takođe mora biti opisan.

Moraju se navesti sve veličine pakovanja, a prikladno iskazati broj jedinica, broj doza, ukupnu težinu ili zapreminu lijeka u primarnom kontejneru. Mora se navesti ukupan broj primarnih kontejnera u vanjskom pakovanju.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Ukoliko je potrebno upozoriti o posebnim mjerama za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka kao što su npr. citostatici, lijekovi biološkog porijekla moraju se navesti „Sav neiskorišćen lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada“.

Ako nema posebnih mjera za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka potrebno je izjavom navesti „Nema posebnih zahtjeva“.

Ako je primjenjivo potrebno je opisati postupak pripreme gotovog lijeka.

6.7. Režim izdavanja

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj i datum prve dozvole ili obnove dozvole za stavljanje u promet.

Potrebno je navesti klasu i datum prve dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet, te broj i datum rješenja o zadnjoj obnovi dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet i to kako slijedi:

- broj i datum prve dozvole za stavljanje lijeka u promet,
- broj i datum zadnje obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Podatak navodi nositelj dozvole.

Ne navodi se prilikom davanja prve dozvole za stavljanje u promet gotovog lijeka.

Navodi se datum revizije Sažetka nakon odobrenih izmjena koje su uzrokovale promjenu podataka u tekstu Sažetka, ili nakon revizije teksta od strane Agencije u postupku obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet, ili nakon novih spoznaja o lijeku.

10. RADIOFARMACEUTICI

Za radiofarmaceutike potpuni podaci o dozama unutrašnjeg zračenja.

Uputstva za pripremu radiofarmaceutika, ako je primjenjivo.

Dodatna detaljna uputstva za neposrednu pripremu i kontrolu kvaliteta takvog lijeka, te po potrebi, najduže dozvoljeno vrijeme čuvanja u kojem će međuproizvod kao što je eluat ili gotov lijek odgovarati zahtjevima kvaliteta.

DODATAK V

UPUTSTVO ZA PACIJENTA

Uputstvo za pacijenta po pravilu treba biti štampano veličinom fonta najmanje i sa razmakom definisanim Pravilnikom o sadržaju i načinu označavanja vanjskog i unutrašnjeg pakovanja.

Pažnju treba obratiti izboru štamparske boje tako da se tekst jasno ističe na podlozi.

Za dugačka uputstva veličina papira treba biti A4/A5, a težina papira ne smije biti manja od 40g/m².

Uputstvo mora biti jasno, razumljivo i prilagođeno korisniku („*patient friendly*“).

Na početku uputstva, nakon naziva dokumenta „Uputstvo za pacijenta“ navodi se naziv gotovog lijeka sa jačinom i farmaceutskim oblikom, te se navode uobičajena imena aktivnih supstanci.

Iza naziva gotovog lijeka mora stajati upozorenje korisniku da prije primjene lijeka mora pažljivo pročitati Uputstvo, te se moraju navesti najvažnija upozorenja vezana uz primjenu lijeka.

Uputstvo treba pripremiti prema odvojenim i istaknutim glavnim poglavljima prema sljedećem redosljedju:

1. Šta je IME LIJEKA i za šta se koristi
2. Prije nego počnete uzimati IME LIJEKA
3. Kako uzimati IME LIJEKA
4. Moguća neželjena djelovanja
5. Kako čuvati IME LIJEKA
6. Dodatne informacije

Sadržaj uputstva sa nazivima poglavlja treba navesti prije prvog poglavlja.

Poglavlje Šta je IME LIJEKA i za šta se koristi

Navodi se farmaceutski oblik i sadržaj, te na pacijentu razumljivom jeziku farmakoterapijska grupa ili način djelovanja, te terapijske indikacije.

Poglavlje Prije nego počnete uzimati IME LIJEKA

Navode se informacije kojima je neophodno upoznati korisnika prije uzimanja lijeka. Poglavlje po pravilu sadrži sljedeće dijelove sa njihovim nazivima i sljedećim redoslijedom:

- **Nemojte uzimati IME LIJEKA**

Navode se informacije direktno vezane za sve (ne samo one najčešće ili najznačajnije) kontraindikacije uključujući one interakcije koje su klinički značajne. Ako kontraindikacije proizlaze iz pomoćnih supstanci koje gotov lijek sadrži, ovdje treba navesti i te kontraindikacije.

- **Budite oprezni sa IME LIJEKA**

Navode se informacije o mjerama opreza, posebnim upozorenjima i mogućim interakcijama sa drugim lijekovima na način razumljiv laiku. Navesti stanja u kojima je posebno potreban oprez pri uzimanju lijeka, npr. renalna insuficijencija, insuficijencija jetre i slično. Navesti interakcije sa laboratorijskim rezultatima, uticaj vanjskih faktora npr. fototoksičnost i slično.

- **Uzimanje drugih lijekova sa IME LIJEKA**

Navesti moguće interakcije.

- **Uzimanje hrane i pića sa IME LIJEKA**

Navesti moguće interakcije.

- **Trudnoća i dojenje**

Preporuke za uzimanje lijeka tokom trudnoće i dojenja.

- **Upravljanje vozilima i mašinama**

- **Ostala upozorenja**

Poglavlje Kako uzimati IME LIJEKA

Navode se informacije kojima je neophodno upoznati korisnika kako uzimati lijek.

Poglavlje po pravilu sadrži sljedeće dijelove sa njihovim nazivima i sljedećim redoslijedom:

- **Ako uzmete više IME LIJEKA nego što ste trebali**

Dati savjet šta učiniti, opisati ih tako da se mogu slijediti (npr. redom ih navesti)

- **Ako ste zaboravili uzeti IME LIJEKA**

Dati savjet šta učiniti ako je bolesnik zaboravio uzeti lijek (kada uzeti sljedeću dozu)

- **Ako prestanete uzimati IME LIJEKA**

Opisati simptome koji mogu nastati nakon prekida uzimanja lijeka.

Navesti da podiona crta na tableti služi za lomljenje tablete radi lakšeg gutanja i ne dijeli tabletu na jednake doze.

Ovo poglavlje potrebno je završiti navodom „U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi sa primjenom IME LIJEKA obratite se svom ljekaru ili farmaceutu“.

Poglavlje Mogućih neželjenih djelovanja

Ovo poglavlje potrebno je započeti navodom „Kao i svi drugi lijekovi IME LIJEKA može izazvati“.

Ako je moguće i ako su podaci dostupni u Sažetku karakteristika lijeka i ovdje treba navesti učestalost pojavljivanja pojedinih neželjenih dejstava, te u skladu sa Sažetkom karakteristika lijeka sastaviti tabelu očekivane frekvencije pojedinih neželjenih dejstava. Mogu se takođe navesti po organskim sistemima. Naglasiti koja se neželjena dejstva mogu očekivati na početku terapije, a koja ukoliko se lijek dugotrajno uzima (kasna neželjena dejstva).

Ovo poglavlje potrebno je završiti navodom „Ako primjetite bilo koje neželjeno djelovanje potrebno je obavijestiti ljekara ili farmaceuta“.

Poglavlje Kako čuvati IME LIJEKA

Ovo poglavlje potrebno je započeti navodom „IME LIJEKA morate čuvati izvan dohvata i pogleda djece“.

Navode se informacije kojima je neophodno upoznati korisnika kako čuvati lijek. Navodi se temperaturni raspon ili najviša temperatura na kojoj se smije čuvati lijek.

Navode se posebni uvjeti neophodni za čuvanje lijeka i rok trajanja lijeka u primjeni.

Ukoliko je primjenjivo navode se posebni uvjeti neophodni za čuvanje lijeka i rok trajanja lijeka u primjeni“.

Ovo poglavlje potrebno je završiti navodom „IME LIJEKA se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe navedenog na pakovanju“.

Rok trajanja lijeka je ____ od datuma proizvodnje koji je naznačen na pakovanju lijeka.

Poglavlje Dodatne informacije

Poglavlje u pravilu sadrži sljedeće dijelove sa njihovim nazivima i sljedećim redoslijedom:

- šta IME LIJEKA sadrži;
- za svaku dozu lijeka potrebno je navesti kvantitativni sastav aktivnih supstanci navedenih prema uobičajenim imenima, te potpuni kvalitativni sastav aktivnih i pomoćnih supstanci;
- kako IME LIJEKA izgleda i sadržaj pakovanja;
- za svaku dozu lijeka potrebno je navesti farmaceutski oblik, ukratko opisati izgled lijeka, navesti sadržaj u težini, zapremini ili jedinicama doziranja, ukratko opisati pakovanje;
- ime i adresu nositelja dozvole za stavljanje u promet gotovog lijeka;
- ime i adresu proizvođača lijeka (administrativno sjedište) lijeka;
- režim izdavanja lijeka;
- datum revizije uputstva.

DODATAK VI

SPISAK POMOĆNIH SUPSTANCI KOJE SE MORAJU NAVESTI NA PAKOVANJU I UPUTSTVU O LIJEKU

NAZIV POMOĆNE SUPSTANCE	PUT PRIMJENE	GORNJI PRAG DOZE	PODATAK KOJI TREBA NAVESTI U UPUTSTVU	NAPOMENE
Aprotinin	Kod lokalne primjene	nula	Može prouzrokovati reakcije preosjetljivosti ili teške alergijske reakcije.	Pod lokalnom primjenom u ovom slučaju podrazumijeva se primjena kod koje postoji mogućnost da lijek dospije u krvotok (npr. rane, tjelesne šupljine i sl.)
Kikirikijevo ulje	Uvijek	nula	Ovaj lijek sadrži ulje od kikirikija. Ako ste alergični na kikiriki ili soju nemojte uzeti ovaj lijek.	Pročišćeno ulje od kikirikija može da sadrži protein kikirikija. (U monografiji Evropske farmakopeje nije propisan test na ostatne proteine). U „SmPC“-u: navesti kao

				kontraindikaciju.
Aspartam (E951)	Kod oralne primjene	nula	Sadrži izvor fenilalanina. Može biti štetan kod osobe sa fenilketonurijom.	
Azo boje na primjer: E 102 tartrazine E 110 „sunset yellow FCF“ E 122 azorubine, carmoisine E123 amaranth E 124 „ponceau 4R red“, cochineal redA E151 „brilliant black BN, black PN“	Kod oralne primjene	nula	Može prouzrokovati alergijski tip reakcija.	
Peruanski balzam	Kod lokalne primjene	nula	Može prouzrokovati kožne reakcije	
Benzalkonijum-hlorid	Kod oftalmološke primjene Kod lokalne primjene disajnih sistema	nula nula 10 µg/na mjestu djelovanja	Može nadražiti oči. Izbjegavajte kontakt sa mekim kontaktim sočivima. Kontaktna sočiva treba izvaditi prije ukapavanja lijeka, a ponovo se mogu staviti 15 minuta nakon ukapavanja lijeka. Mijenja boju mekih kontaktnih sočiva. Iritira, može uzrokovati kožne reakcije. Može prouzrokovati bronhospazam.	
Benzoatna kiselina i benzoati na primjer: E 210 benzoatna kiselina E 211 natrijum-benzoat E 212 kalijum-benzoat	Kod lokalne primjene Kod parenteralne primjene	nula nula	Blago nadražuje kožu, oči i sluzokožu. Može povećati rizik od pojave žutice kod novorođenčadi.	
Benzilni alkohol	Kod parenteralne primjene Kod parenteralne primjene	ne prelazi 90 mg/kg/dan 90 mg/kg/dan	Ne smije se davati nedonoščadi i novorođenčadi. Može prouzrokovati toksične reakcije i alergijske reakcije kod dojenčadi i male djece do tri godine. Ne smije se davati nedonoščadi i novorođenčadi. Zbog opasnosti od fatalne toksične reakcije usljed	„SmPC“: „alergijski“ treba biti naznačen kao „anafilaktoidni“. Količina benzil alkohola izražen u mg/<zapremina> treba biti naznačena u uputi i u „SmPC“-u. Količina benzil alkohola izražena u mg/vol treba biti naznačena u uputstvu i u „SmPC“-u.

			izlaganja benzil alkoholu u dozi koja prelazi 90/mg/kg/dan ovaj lijek se ne treba davati dojenčadi i maloj djeci do tri godine.	
Bergamotovo ulje Bergapten	Kod lokalne primjene	nula	Može povećati osjetljivost na UV zračenje (prirodno i vještačko).	Ne odnosi se na slučajeve kad je bergapten uklonjen iz ulja.
Bronopol	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis).	
Butilirani hidroksianizol (E320)	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluzokožu.	
Butilirani hidroksitoluen (E321)	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluzokožu.	
Polioksil ricinusovo ulje i polioksil ricinusovo ulje, hidrogenirano	Kod parenteralne primjene Kod oralne primjene Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije. Može uzrokovati želudačane tegobe i proliv. Može uzrokovati kožne reakcije.	
Cetostearilni alkohol uključujući i cetilni alkohol	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis).	
Klorokrezol	Kod lokalne primjene Kod parenteralne primjene	nula	Može uzrokovati alergijske reakcije.	
Dimetilsulfoksid	Kod lokalne primjene	nula	Može iritirati kožu.	
Etanol	Kod oralne i parenteralne primjene Kod oralne i parenteralne primjene	pojedinačna doza manja od 100 mg pojedinačna doza iznosi od 100 mg do 3 g 3 g po pojedinačnoj dozi	Ovaj lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po „dozi“ ... Ovaj lijek sadrži ... zapr% etanola (alkohola) tj. do... mg po jednoj dozi, što odgovara ... ml piva, ... ml vina po dozi.	Ovom izjavom obavještavaju se roditelji i djeca na malu količinu alkohola u lijeku. U uputstvu treba naznačiti odgovarajuću zapreminu piva i vina računato prema 5% vol i 12% zap. etanola. Potrebna upozorenja mogu biti navedena u različitim

			<p>Štetno za alkoholičare. Trebao uzeti u obzir primjenu kod trudnica ili dojilja, djece i kod bolesnika sa visokim rizikom, kao što su bolesnici sa oštećenjem jetre ili epileptičari. Ovaj lijek sadrži... zapr% etanola (alkohola) tj. do ... mg po jednoj dozi, što odgovara...ml piva, ... ml vina po dozi.</p> <p>Štetno za alkoholičare. Trebao uzeti u obzir primjenu kod trudnica ili dojilja, djece, kod bolesnike sa visokim rizikom kao što su pacijenata sa oštećenjem jetre ili epilepsijom. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti djelovanje drugih lijekova. Količina alkohola u ovom lijeku može uticati na vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili mašinama.</p>	dijelovima uputstva.
Formaldehid	<p>Kod lokalne primjene</p> <p>Kod oralne primjene</p>	nula nula	<p>Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis).</p> <p>Može uzrokovati želudačne tegobe i proliv.</p>	
Fruktoza	<p>Kod oralne i parenteralne primjene.</p> <p>Kod oralne i parenteralne primjene.</p> <p>Kod primjene oralnog rastvora, pastila i tableta za žvakanje.</p>	nula 5g nula	<p>Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek, posavjetujte se sa svojim ljekarom.</p> <p>Ovaj lijek sadrži g fruktoze u jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest. Može oštetiti zube.</p>	<p>„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.</p> <p>Upozorenje treba navesti samo kada je lijek namijenjen za hroničnu terapiju, npr. dvije sedmice ili duže.</p>
Galaktoza	<p>Kod parenteralne primjene</p> <p>Kod oralne primjene</p>	nula nula 5g	<p>Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim</p>	<p>„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, tj. galaktozemije ne bi trebali uzimati ovaj</p>

	Kod oralne i parenteralne primjene		ljekarom. Ovaj lijek sadrži....g galaktoze u jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest.	lijek. „SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, tj. galaktozemijom, ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Glukoza	Kod oralne primjene Kod oralne i parenteralne primjene Kod primjene oralnog rastvora, pastila i tableta za žvakanje	nula 5g nula	Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim ljekarom. Ovaj lijek sadrži....g glukoze u jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest. Može oštetiti zube.	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem glukoza-galaktoza malapsorpcija ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Upozorenje treba navesti samo kada je lijek namijenjen za hroničnu terapiju, npr. dvije sedmice ili duže.
Glicerol	Kod oralne primjene Kod rektalne primjene	10 g/dozi 1 g	Može uzrokovati glavobolju, želudačne tegobe i proliv. Može imati blago laksativno djelovanje.	
Heparin (kao pomoćna supstanca)	Kod parenteralne primjene	nula	Može uzrokovati alergijske reakcije i poremetiti krvnu sliku, što može uticati na zgrušavanje krvi. Bolesnici koji u anamnezi imaju heparinom uzrokovane alergijske reakcije trebaju izbjegavati lijekove koji sadrže heparin.	
Hidrogenirani glukozni sirup (ili maltitol, tekući)	Kod oralne primjene	nula 10 g	Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim ljekarom. Može imati blago laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost 2, 3 kcal/g hidrogeniranog glukoznog sirupa.	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Invertni šećer	Kod oralne primjene.	nula 5 g	Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest nepodnošenja	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim

	Kod primjene oralnog rastvora, pastila i tableta za žvakanje.	nula	nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim ljekarom. Ovaj lijek sadrži...g glukoze i...g fruktoze po jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest. Može oštetiti zube.	poremećajem nepodnošenja fruktoze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Upozorenje treba navesti samo kada je lijek namijenjen za hroničnu terapiju, npr. dvije sedmice ili duže.
Laktitol (E966)	Kod oralne primjene	nula 10 g	Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim ljekarom. Može imati blago laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost 2, 1 kcal/g laktitola.	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, galaktoze, galaktozemijom ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Laktoza	Kod oralne primjene	nula 5g	Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim ljekarom. Ovaj lijek sadrži...g laktoze (x/2 g glukoze i x/2 g galaktoze) po jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest.	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Lanolin	Kod lokalne primjene	nula	Može izazvati lokalne kožne reakcije (tj.kontaktne dermatitis).	
Lateks (guma prirodnog porijekla)	Uvijek	nula	Kontejner gotovog lijeka sadrži lateks. Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.	Nije tipična pomoćna supstanca ali smatra se da je upozorenje potrebno.
Maltitol (E965) i Izomaltitol (E953) Maltitol, tekući (vidi hidrogenirani glukozni sirup)	Kod oralne primjene	nula 10 g	Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim ljekarom. Može imati blago laksativno djelovanje.	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

			Kalorijska vrijednost 2, 3 kcal/g maltitola (ili izomaltitola).	
Manitol (E421)	Kod oralne primjene	10 g	Može imati blago laksativno djelovanje.	
Organski spojevi žive na primjer: tiomersal fenilživin nitrat, acetat, borat	Kod oftalmološke primjene Kod lokalne primjene Kod parenteralne primjene	nula nula nula	Može uzrokovati alergijske reakcije. Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) i diskoloraciju. Ovaj lijek sadrži tiomersal kao konzervans što može uzrokovati alergijske reakcije kod Vas/Vašeg djeteta. Obavijestite Vašeg ljekara ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju. Obavijestite Vašeg ljekara ako ste Vi ili Vaše dijete imali zdravstvenih tegoba kod ranijih vakcinacija.	Dodatni podaci koji moraju biti navedeni ako je riječ o vakcinama.
Parahidroksibenzoati i njihovi esteri na primjer: E214 etilhidroksibenzoat E216 propilhidroksibenzoat E217 natrijum-propilhidroksibenzoat E218 metilhidroksibenzoat E219 natrijum-metilhidroksibenzoat	Kod oralne, oftalmičke i lokalne primjene Kod parenteralne primjene disajnog sistema	nula nula	Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti). Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti), izuzetno bronhospazam.	
Fenilalanin	Uvijek	nula	Ovaj lijek sadrži fenilalanin. Može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom.	
Kalijum	Kod parenteralne primjene Kod parenteralne i oralne primjene Kod parenteralne-intravenske primjene	Manje od 1 mmol po dozi 1 mmol po dozi 30 mmol/l	Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmola (39 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži kalij Ovaj lijek sadrži x mmol (or y mg) kalija, po jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju smanjenu funkciju bubrega ili kod bolesnika sa ograničenim unosom kalija. Može prouzrokovati bol na mjestu primjene.	Podatak se odnosi na prag vezan za ukupnu količinu K ⁺ u lijeku. Ovaj podatak od posebne je važnosti za lijekove koji se koriste u pedijatrijskim dozama i za koje je važno da propisivači i roditelji imaju podatak o količini K ⁺ u lijeku.

Propilenglikol i esteri	Kod lokalne primjene Kod oralne i parenteralne primjene	nula 400 mg/kg odrasli 200 mg/kg djeca	Može nadražiti kožu. Može uzrokovati alkoholu slične simptome.	
Susamovo ulje	Uvijek	Nula	U rijetkim slučajevima može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.	
Natrijum	Kod parenteralne primjene Kod oralne i parenteralne primjene	manje od 1 mmola po dozi 1 mmol po dozi	Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži x mmola (ili y mg) natrija po jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika sa ograničenim unosom natrija.	Podatak se odnosi na prag vezan uz ukupnu količinu Na ⁺ u lijeku. Ovaj podatak od posebne je važnosti za lijekove koji se koriste u pedijatrijskim dozama i za koje je važno da propisivači i roditelji imaju podatak o količini Na ⁺ u lijeku.
Sorbatna kiselina i soli	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis)	
Sorbitol (E420)	Kod oralne i parenteralne primjene Kod oralne primjene	nula 10 g	Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim ljekarom. Može imati blago laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost 2, 6 kcal/g sorbitola.	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Sojino ulje (i hidrogenirano sojino ulje)	Uvijek	nula	Ovaj lijek sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju nemojte uzimati ovaj lijek.	Treba biti u skladu sa označavanjem za ulje od kikirikija U „SmPC“-u: navesti kao kontraindikaciju.
Stearilni alkohol	Kod lokalne primjene	nula	Može prouzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis)	
Saharozna	Kod oralne primjene Kod primjene oralnog rastvora, pastila i tableta	nula 5g nula	Ako Vam je ljekar rekao da imate bolest tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharozna-izomaltaza insuficijencijom

	za žvakanje.		ljekarom. Ovaj lijek sadrži....g saharoze u jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest. Može oštetiti zube.	ne smiju uzimati ovaj lijek. Upozorenje treba navesti samo kada je lijek namijenjen za hroničnu terapiju, npr. dvije sedmice ili duže.
Sulfiti uključujući metabisulfite Na primjer: E220 sumpor-dioksid E221 natrijum-sulfit E222 natrijum-bisulfit E223 natrijum-metabisulfit E224 kalijum-metabisulfit E228 kalijum-bisulfit	Kod oralne, parenteralne primjene i disajnih sistema.	nula	Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.	
Pšenični škrob	Kod oralne primjene	nula	Može se koristiti kod osoba sa celijakijom. Bolesnici koji su alergični na pšenicu (različito od celijakije) ne smiju uzimati ovaj lijek.	Pšenični škrob može sadržavati gluten, ali samo u tragovima, te se zbog toga smatra sigurnim za primjenu kod bolesnika sa celijakijom. (U monografiji „Ph.Eur.“ propisan je test na ukupne proteine koji ograničava količinu glutena u pšeničnom škrobu).
Ksilitol	Kod oralne primjene	10 g	Može imati laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost je 2.4. kcal/g ksilitola.	

DODATAK VII

PRILOG 1.

ADMINISTRATIVNE PROMJENE

Administrativne promjene mogu biti:

A.1 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja dozvole za lijek	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1, 2	IA _{in}
Uvjeti			
1. Nositelj dozvole za lijek ostaje ista pravna osoba.			
Dokumentacija			
1. Zvanična potvrda od relevantnog nadležnog tijela u kojoj se pominje novi naziv ili nova adresa.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
A.2 Izmjena naziva lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) za lijekove koji su već dobili dozvolu po Centralizovanom postupku	1	1, 2	IA _{in}
b) za lijekove koji su dobili dozvolu prema Nacionalnom postupku		2	IB
Uvjeti			
1. Provjera prihvatljivosti novog naziva koju je izvršila „EMA“ je završena i pozitivna.			
Dokumentacija			
1. Kopija pisma o prihvatanju novog naziva od strane „EMA“.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
A.3 Izmjena naziva aktivne supstance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA _{in}
Uvjeti			
1. Aktivna supstanca ostaje ista.			
Dokumentacija			
1. Dokaz o prihvatanju od strane „SZO“ ili kopija „INN“ liste. Za biljne lijekove izjava da je naziv u skladu sa smjernicom: „ <i>Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Product</i> “ i sa Smjernicom: <i>Guideline on declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in (traditional) herbal medicinal products</i> “.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
A.4 Izmjena naziva i/ili adrese proizvođača (uključujući, po potrebi, relevantna mjesta kontrole kvaliteta) ili dobavljača aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa ili intermedijera koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance (ako je navedeno u dosijeu proizvoda) u slučaju kada Certifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje nije	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene

dio odobrenog dosijea.			
	1	1, 2, 3	IA
Uvjeti			
1. Mjesto proizvodnje i svi proizvodni procesi ostaju isti.			
Dokumentacija			
1. Zvanična potvrda od relevantnog nadležnog a u kojoj se pominje novi naziv ili nova adresa.			
2. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).			
3. U slučaju promjene naziva nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („Active Substance Master File Holder“), ažurirano pristupno pismo („letter of access“).			
A.5 Izmjena naziva i/ili adrese proizvođača gotovog proizvoda, uključujući mjesta kontrole kvaliteta	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet	1	1, 2	IA _{in}
b) ostali	1	1, 2	IA
Uvjeti			
1. Mjesto proizvodnje i svi proizvodni procesi ostaju isti.			
Dokumentacija			
1. Kopija izmjenjene dozvole za proizvodnju, ukoliko je dostupna, ili zvanična potvrda od relevantnog nadležnog, a u kojoj se pominje novi naziv i/ili nova adresa.			
2. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ako je primenljivo.			
A.6 Izmjena „ATC“-koda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1, 2	IA
Uvjeti			
1. Izmjena nakon dodjele ili izmjene i dopune „ATC“ koda od strane „SZO“.			
Dokumentacija			
1. Dokaz o prihvatanju (od strane „SZO“) ili kopija liste „ATC“ kodova.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
A.7 Ukidanje proizvodnih mjesta (uključujući mjesta proizvodnje aktivne supstance, intermedijera ili gotovog proizvoda, mjesta na kojem se vrši pakovanje, proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet, mjesta gdje se vrši kontrola serije, ili dobavljača polaznog materijala, reagensa ili ekscipijensa (kada se pominje u dosijeu)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1, 2	1, 2	IA
Uvjeti			
1. Treba da ostane najmanje jedno mjesto/proizvođač, koji je prethodno odobren, gdje se obavlja ista funkcija kao i ona/one koje se ukidaju.			
2. Ukidanje ne smije nastati zbog ključnih nedostataka vezanih za proizvodnju.			
Dokumentacija			
1. U zahtjevu za izmjenu treba jasno naznačiti “sadašnje” i “predložene” proizvođače kako je navedeno u obrascu prijave izmjene/zahtjeva za izmjenu već odobrene dokumentacije.			
2. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ako je primjenljivo.			

PRILOG 2.

PROMJENE KOJE SE ODOSE NA KVALITET

Promjene koje se odnose na kvalitet mogu biti:

B.I AKTIVNA SUPSTANCA

B.I. a) Proizvodnja

B.I.a.1 Izmjena proizvođača polaznog materijala/reagens/intermedijera koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance ili izmjena proizvođača (uključujući, gdje je relevantno, mjesto kontrole kvaliteta) aktivne supstance, u slučaju kada Certifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje nije dio odobrenog dosijea	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Predloženi proizvođač je dio iste farmaceutske grupe kao i trenutno odobreni proizvođač	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA _{in}
b) Uvođenje novog proizvođača aktivne supstance koji ima dosije o aktivnoj supstanci („ <i>Active Substance Master File</i> “, <i>ASMF</i>)			II
c) Predloženi proizvođač koristi značajno različite načine sinteze ili uvjete proizvodnje, što potencijalno može da izmijeni važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što je kvalitativni i/ili kvantitativni profil onečišćenja koji zahtijeva kvalifikaciju, ili fizičko-hemijske karakteristike koje utiču na bioraspoloživost			II
d) Novi proizvođač materijala za koga je neophodna procjena sigurnosti na viruse i/ili „ <i>TSE</i> “ rizika			II
e) Izmjena se odnosi na biološki aktivnu supstancu ili polazni materijal/reagens/intermedijer koji se koristi u proizvodnji biološkog/imunološkog proizvoda			II
f) Izmjene koje se tiču kontrole kvaliteta aktivne supstance-zamjena ili dodavanje mjesta na kome se vrši kontrola/ispitivanje serije	2, 4	1, 5	IA
Uvjeti			
1. Za polazne supstance i reagense, specifikacije (uključujući kontrolu u toku procesa proizvodnje, metode analize svih materijala) su identične sa već odobrenim. Za intermedijere i aktivne supstance, specifikacije (uključujući kontrolu u toku procesa proizvodnje, metode analize svih materijala), način pripreme (uključujući veličinu serije) i detaljni proces sinteze su identični sa već odobrenim.			
2. Aktivna supstanca nije biološka/imunološka supstanca ili je sterilna.			
3. Kada se u procesu koriste supstance humanog ili životinjskog porijekla, proizvođač ne			

koristi novog dobavljača za koga je obavezna procjena sigurnosti na viruse ili usklađenosti sa važećim preporukama smjernice „*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products*“.

4. Postupak prijenosa iz starog u novo mjesto proizvodnje je uspješno obavljen.

Dokumentacija

1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „*EU-CTD*“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), ako je primjenjivo.

2. Izjava nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („*ASMF*“), gdje je, da su postupak sinteze (ili u slučaju biljnih lijekova, gdje je, metod pripreme, geografsko porijeklo, proizvodnja supstance biljnog porijekla i postupak proizvodnje), kontrola kvaliteta i specifikacije aktivne supstance i polaznog materijala/reagensa/intermedijera u procesu proizvodnje aktivne supstance (ukoliko je neophodno) isti kao i već odobreni.

3. TSE „*Ph. Eur.*“ Certifikat o usklađenosti za bilo koji novi izvor materijala ili, gdje je, dokument koji potvrđuje da je izvor supstance, koji je „*TSE*“ rizičan, prethodno ispitan od strane nadležne institucije i da je u saglasnosti sa važećim preporukama smjernice „*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products*“. Informacije treba da sadrže sljedeće: naziv proizvođača, vrste i tkiva od kojih materijal potiče, zemlju porijekla životinja, upotrebu supstance i prethodno odobrenje. Za centralizovanu proceduru ova informacija trebala bi biti uključena u ažuriranu „*TSE*“ tabelu A (i B, ako je primjenjivo).

4. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dvije serije (veličine minimum pilot serije) aktivne supstance proizvedene na postojećem i predloženom mjestu proizvodnje.

5. U zahtjevu za izmjenu treba precizno navesti “sadašnje” i “predložene” proizvođače na način naznačen u obrascu prijave izmjene/zahtjeva za izmjenu već odobrene dokumentacije.

6. Izjava Kvalifikovane osobe („*QP*“) svakog nositelja dozvole za lijek navedenog u zahtjevu, gdje se aktivna supstanca koristi kao polazni materijal, i izjava Kvalifikovane osobe („*QP*“) svakog nositelja dozvole za lijek navedenog u zahtjevu odgovornog za puštanje serije lijeka u promet.

U tim izjavama potrebno je navesti da proizvođač(i) aktivne supstance navedeni u zahtjevu rade u skladu sa preporukama smjernica za dobru proizvođačku praksu polaznih materijala. U određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava – vidjeti napomenu vezanu za izmjenu br. B.II.b.1.

7. Gdje je potrebno, izjava proizvođača aktivne supstance kojom se obavezuje da obavijesti nositelja dozvole za lijek o svakoj izmjeni proizvodnog procesa, specifikacija i postupaka ispitivanja aktivne supstance.

B.I.a.2 Izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Značajne izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance koje mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet, sigurnost ili efikasnost lijeka.			II
c) Izmjena se odnosi na biološku / imunološku supstancu ili upotrebu različitih supstanci hemijskog porijekla u proizvodnji biološkog/imunološkog lijeka i nije vezana za protokol.			II
d) Izmjena se odnosi na biljni lijek i došlo je do izmjene bilo čega od sljedećeg: geografskog porijekla, proizvodnje ili postupka proizvodnje.			II
e) Manja izmjena zatvorenog („ <i>restricted</i> “)		1, 2, 3, 4	IB

dijela dosijea o aktivnoj supstanci („ACMF“).			
Uvjeti			
1. Nema negativnih (neželjenih) promjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu onečišćenja ili u fizičko-hemijskim djelovanjima.			
2. Postupak sinteze ostaje neizmjenjen, tj. intermedijeri ostaju neizmjenjeni i nema novih reagenasa, katalizatora ili rastvarača koji se koriste u procesu. U slučaju biljnih lijekova, geografsko porijeklo, proizvodnja supstance biljnog porijekla i proces proizvodnje ostaju isti.			
3. Specifikacije aktivne supstance ili intermedijera ostaju neizmjenjeni.			
4. Izmjena je u potpunosti opisana u otvorenom („applicant's“) dijelu dosijea o aktivnoj supstanci („ASMF“), ako je primjenjivo.			
5. Aktivna supstanca nije biološka/imunološka supstanca.			
6. Izmjena se ne odnosi na geografsko porijeklo, proces proizvodnje ili proizvodnju biljnog lijeka.			
7. Izmjena se ne odnosi na zatvoreni („restricted“) dio dosijea o aktivnoj supstanci („ASMF“).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja, i odobrenog dosijea o aktivnoj supstanci „ASMF“ (ako je primjenjivo), uključujući direktno poređenje sadašnjeg procesa i novog procesa.			
2. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije u obliku uporedne tabele za najmanje dvije serije, veličine minimum pilot serije aktivne supstance proizvedene u skladu sa odobrenim i predloženim procesom.			
3. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance.			
4. Izjava nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“), gdje je, da nema promjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu onečišćenja ili u fizičko-hemijskim svojstvima, postupak sinteze ostao isti i da su specifikacije aktivne supstance ili intermedijera ostale neizmjenjene.			
Napomena: Za B.I.a.2.b: Za hemijski aktivne supstance, ovo se odnosi na značajne promjene postupka sinteze ili uvjeta proizvodnje koji potencijalno mogu da izmijene važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što su kvalitativni i/ili kvantitativni profil onečišćenja, za koje je neophodna kvalifikacija, ili fizičko-hemijska svojstva koja utiču na bioraspoloživost.			
B.I.a.3 Izmjene veličine serije (uključujući obime veličina serija) aktivne supstance ili intermedijera	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Smanjenje veličine serije u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Izmjena koja zahtijeva procjenu uporedivosti biološke/imunološke aktivne supstance.			II
d) Ukoliko je veličina serije uvećana više od 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije		1, 2, 3, 4	IB
e) Veličina serije biološke/imunološke aktivne supstance je povećana/smanjena bez promjene procesa (npr. udvostručavanje linije).		1, 2, 3, 4	IB
Uvjeti			
1. Sve promjene načina proizvodnje su samo one koje su uslovljene povećanjem ili smanjenjem veličine serije, npr. upotrebom opreme različitog kapaciteta.			
2. Za predloženu veličinu serije neophodno je obezbijediti rezultate ispitivanja za najmanje dvije serije u skladu sa specifikacijama.			

3. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.			
4. Izmjena nema negativan uticaj na reproduktivnost procesa.			
5. Izmjena ne smije da bude posljedica neželjenih dejstava koja su se desili u toku proizvodnje ili zbog problema vezanih za stabilnost.			
6. Specifikacije aktivne supstance/intermedijera ostaju iste.			
7. Aktivna supstanca nije sterilna.			
8. Trenutno odobrena veličina serije nije odobrena preko izmjene Tipa IA.			
Dokumentacija			
1. Izmjena i dopuna relevantnog dijela/dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).			
2. Brojevi serija koje su ispitane, a čija veličina odgovara predloženoj veličini serije.			
3. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) na najmanje jednoj proizvodnoj seriji aktivne supstance ili intermedijera, ovisno od konkretnog slučaja, proizvedenoj u trenutno odobrenoj i predloženoj veličini serije. Podatke o ispitivanju kvaliteta dvije naredne proizvodne serije, nositelj dozvole za lijek treba da dostavi, na zahtjev Agencije, odnosno da obavijesti Agenciju kada su rezultati izvan specifikacija (sa predloženim mjerama korekcije).			
4. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance (i intermedijera, ako je primjenjivo).			
5 Izjava nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“) ovisno od konkretnog slučaja, da su promjene načina proizvodnje samo one koje su uslovljene povećanjem ili smanjenjem veličine serije, npr. upotrebom opreme različitog kapaciteta, da promjena ne utiče negativno na reproduktivnost procesa, da promjena nije posljedica neželjenih dejstava koja su se desila u toku proizvodnje ili problema vezanih za stabilnost i da su specifikacije aktivne supstance/intermedijera ostale nepromjenjene.			
B.I.a.4 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje aktivne supstance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance			II
e) Ukidanje testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance			II
f) Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitet ili sigurnost		1, 2, 3, 4, 6	IB
Uvjeti			
1. Izmjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih limita (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet ili postupka izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica neželjenih dejstava koja su se desili u toku proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana onečišćenja, promjena zahtjeva za ukupna onečišćenja.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
6. Nov metod ispitivanja nije biološki/imunološki/imunohemijski metod ili metod u kome se			

koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
Dokumentacija			
1. Izmjena i dopuna relevantnog dijela/dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).			
2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih testova procesne kontrole.			
3. Detaljni podaci o novoj nefarmakopejskoj metodi analize i podaci o validaciji.			
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke aktivne supstance, osim ako je drugačije opravdano) aktivne supstance za sve specifikacijske parametre.			
5. Obrazloženje/procjena rizika od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“) ovisno od konkretnog slučaja koji pokazuju da parametar nije značajan.			
6. Potvrda opravdanosti od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“) ovisno od konkretnog slučaja za nove testove procesne kontrole i granične vrijednosti.			
B.I.a.5 Promjene aktivne supstance sezonske, prije pandemijske ili pandemijske vakcine protiv humanog gripa	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Zamjena soja/sojeva u sezonskoj, pre-pandemijskoj ili pandemijskoj vakcini protiv humanog gripa			II

B.I.b) Kontrola aktivne supstance

B.I.b.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti za aktivnu supstancu, polazni materijal/intermedijer/reagens koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti za lijekove koji podliježu zvaničnom puštanju serije lijeka u promet („Official Batch release“)	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{in}
b) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance i/ili gotovog proizvoda			II
f) Izmjena izvan odobrenih obima specifikacijskih graničnih vrijednosti za aktivnu supstancu			II
g) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti za polazni materijal/intermedijere, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance i/ili gotovog proizvoda			II

h) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološke ili imunološke supstance) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Uvjeti			
1. Izmjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrijednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica neželjenih dejstava koja su se desila u toku proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana onečišćenja, promjena zahtjeva za ukupna onečišćenja.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
6. Novi metod ispitivanja nije biološki/imunološki/imunohemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
7. Izmjena nije vezana za genotoksično onečišćenje.			
Dokumentacija			
1. Izmjena i dopuna relevantnog dijela/dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).			
2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.			
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i podaci o validaciji.			
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke aktivne supstance, osim ako je drugačije opravdano) aktivne supstance za sve specifikacijske parametre.			
5. Treba dostaviti podatke o uporednom pregledu brzine oslobađanja aktivne supstance za gotov proizvod na najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži aktivnu supstancu koja odgovara parametrima odobrene i predložene specifikacije. Za biljne lijekove mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.			
6. Obrazloženje/procjena rizika od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“), ovisno od konkretnog slučaja, koji pokazuju da parametar nije značajan.			
7. Potvrda opravdanosti od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“), ovisno od konkretnog slučaja, za nove specifikacijske parametre i granične vrijednosti.			
B.I.b.2 Izmjena postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala/reagensa/intermedijera koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene prethodno odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ukidanje postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala/reagensa/intermedijera, ukoliko je alternativni postupak ispitivanja već odobren.	7	1	IA
c) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) reagensa, koji nema značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance.	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Izmjena (zamjena) metode biološkog/imunološkog/ imunohemijskog ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu			II

supstancu npr. peptidna mapa, glukomapa, itd.			
e) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) aktivne supstance ili polaznog materijala/intermedijera		1, 2	IB
Uvjeti			
1. Odgovarajuće validacije su izvedene u skladu sa relevantnim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku.			
2. Nije došlo do promjene zahtjeva za ukupna onečišćenja, nisu detektovana nova nekvalifikovana onečišćenja.			
3. Analitička metoda mora da ostane ista (npr. promjena dužine kolone ili temperature, ali ne i vrste kolone ili metoda).			
4. Metoda ispitivanja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
6. Aktivna supstanca nije biološka/imunološka.			
7. Alternativan postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu izmjene IA/IA _{in} .			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažete podatke o validaciji, revidirane specifikacije za onečišćenja (ako je primjenjivo).			
2. Uporedni rezultati validacije ili, ako je opravdano, uporedni rezultati analize koji pokazuju da su sadašnje ispitivanje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.			

B.I.c) Sistem zatvaranja kontejnera

B.I.c.1 Izmjena unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav za sterilne i nezamrznute biološke/imunološke aktivne supstance			II
c) Tečne aktivne supstance (nesterilne)		1, 2, 3, 5, 6	IB
Uvjeti			
1. Predloženi materijal za pakovanje mora biti najmanje ekvivalentan odobrenom materijalu u pogledu svojih relevantnih svojstava.			
2. Ispitivanje stabilnosti je započeto u skladu sa „ICH“ uvjetima i izvršena procjena relevantnih parametara stabilnosti za najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, i u trenutku implementacije podnositelj zahtjeva mora da ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca. Međutim, ukoliko je predloženo pakovanje otpornije od postojećeg pakovanja, nije neophodno da podaci o stabilnosti za period od tri mjeseca budu raspoloživi. Ta ispitivanja moraju biti završena, a podaci se bez odlaganja dostavljaju nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju roka upotrebe/retest perioda (sa predloženim mjerama korekcije).			
3. Sterilne, tečne i biološke/imunološke aktivne supstance su isključene.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).			
2. Odgovarajući podaci o novom pakovanju (npr. uporedni podaci o propustljivosti npr. za			

O₂, CO₂, vlage), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa relevantnim farmakopejskim zahtjevima ili zahtjevima EU o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir sa hranom.

3. Neophodno je dostaviti dokaz da ne dolazi do interakcije između sadržaja i materijala pakovanja (npr. nema migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj ili gubitka komponenti proizvoda u pakovanju), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa relevantnim farmakopejskim zahtjevima ili zahtjevima EU o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir sa hranom.

4. Izjava nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o lijeku („ASMF“), ovisno od konkretnog slučaja, da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ICH“ uvjetima (s naznakom brojeva serija) i da su, po potrebi, potrebni minimalni podaci o zadovoljavajućoj stabilnosti na raspolaganju podnositelja zahtjeva u trenutku implementacije i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe je neophodno dati garanciju da će ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim mjerama korekcije).

5. Rezultati ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ICH“ uvjetima, za relevantne parametre stabilnosti, za najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, za period od najmanje tri mjeseca, i garancija da će ispitivanja biti završena, i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim mjerama korekcije).

6. Poređenje specifikacija postojećeg i predloženog unutrašnjeg pakovanja, ako je primjenjivo.

B.I.c.2 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet		1, 2, 3, 4, 6	IB

Uvjeti

1. Izmjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih limita (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet ili postupka izmjene Tipa II), osim ako je prethodno procijenjena i odobrena kao dio mjera daljeg praćenja.

2. Izmjena nije posljedica neželjenih dejstava koja su se desila u toku proizvodnje materijala za pakovanje ili skladištenja aktivne supstance.

3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.

4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.

5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.

Dokumentacija

1. Izmjena i dopuna relevantnog dijela/dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).

2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.

3. Detaljni podaci o novom metodu analize i podacima o validaciji.

4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dvije serije unutrašnjeg pakovanja za sve specifikacijske parametre.

5. Obrazloženje/procjena rizika od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“) ovisno od konkretnog slučaja, koji pokazuju da parametar nije značajan.			
6. Potvrda opravdanosti od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“) ovisno od konkretnog slučaja, novog parametra u specifikaciji i graničnim vrijednostima.			
B.I.c.3 Izmjena postupka ispitivanja unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	5	1	IA
Uvjeti			
1. Odgovarajuće validacije su izvedene u skladu sa relevantnim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku.			
2. Metoda analize ostaje ista (npr. promjena dužine kolone ili temperature, ali ne i različita vrsta kolone ili metoda).			
3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
4. Aktivna supstanca/gotov proizvod nije biološka(i)/imunološka(i).			
5. Još uvek postoji postupak ispitivanja registrovan za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu izmjene tipa IA/IA _{in} .			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažeti prikaz podataka o validaciji.			
2. Uporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, uporedna analiza rezultata koja pokazuje da su sadašnje ispitivanje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.			

B.I.d) Stabilnost

B.I.d.1 Izmjena perioda reanalize („re-test period“) / perioda čuvanja ili uvjeta čuvanja aktivne supstance u slučaju kada ne postoji Certifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje („CEP“) koji pokriva period reanalize, kao dio odobrenog dosijea	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Period reanalize/period čuvanja			
1. Skraćenje	1	1, 2, 3	IA
2. Produženje perioda reanalize u slučaju da ekstrapolacija podataka o stabilnosti nije u skladu sa „ICH“ smjernicama*			II
3. Produženje perioda čuvanja biološke/imunološke aktivne supstance nije u skladu sa odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti.			II
4. Produženje ili uvođenje perioda reanalize/perioda čuvanja na osnovu podataka studija stabilnosti koja obuhvata		1, 2, 3	IB

predviđeni vremenski period („ <i>real time data</i> “)			
b) Uvjeti čuvanja			
1. Uvođenje strožijih uvjeta čuvanja aktivne supstance	1	1, 2, 3	IA
2. Izmjena uvjeta čuvanja bioloških/imunoloških aktivnih supstanci u slučaju kada nije izvršeno ispitivanje stabilnosti u skladu sa trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti			II
3. Izmjena uvjeta čuvanja aktivne supstance		1, 2, 3	IB
Uvjeti			
1. Izmjena ne smije da bude posljedica neželjenih dejstava koja su se desila u toku proizvodnje ili zbog problema vezanih za stabilnost.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formatu ovisno od konkretnog slučaja). Mora da sadrži rezultate odgovarajućih ispitivanja stabilnosti za predviđeni vremenski period („ <i>real time stability studie</i> “), izvršenih u skladu sa relevantnim smjernicama za ispitivanje stabilnosti na najmanje dvije (tri za biološke lijekove) pilot ili proizvodne serije aktivne supstance u odobrenom pakovanju koje pokrivaju predloženi period reanalize ili predložene uslove čuvanja.			
2. Potvrda da su ispitivanja stabilnosti izvršena u skladu sa trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti. Ispitivanja moraju da pokažu da su zadovoljene relevantne specifikacije.			
3. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance.			
* Napomena: period reanalize se ne primjenjuje na biološke/imunološke aktivne supstance			

B.I.e) *DESIGN SPACE*

B.I.e.1 Uvođenje novog „ <i>design space</i> “ ili proširenje odobrenog „ <i>design space</i> “ za aktivnu supstancu:	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Jedana proizvodna operacija/pojedinačna operacija u proizvodnom postupku (postupku sinteze) aktivne supstance uključujući i izmjene u procesnoj kontroli i/ili u postupcima ispitivanja		1, 2, 3	II
b) Postupci ispitivanja za polazne supstance/reagense/intermedijere i/ili aktivne supstance		1, 2, 3	II
Dokumentacija			
1. „ <i>Design space</i> “ je razvijen u skladu sa relevantnim evropskim i međunarodnim naučnim smjernicama. Rezultati (podaci) dobijeni (sakupljeni) iz studija sprovedenih tokom razvoja proizvoda, procesa i analitičkih metoda (npr. neophodno je ispitati interakciju različitih parametara koji čine „ <i>design space</i> “, uključujući procjenu (analizu) rizika i multivarijantne studije/ispitivanja multivarijanti, ovisno od konkretnog slučaja) pokazuju, gdje je relevantno da je ostvareno sistematsko mehanističko razumijevanje uticaja svojstava (karakteristika) materijala i procesnih parametara na ključne karakteristike kvaliteta aktivne supstance.			
2. Tabela prikaz „ <i>design space</i> “, uključujući promjenljive (karakteristike materijala i procesni parametri ovisno od konkretnog slučaja) i njihov predloženi obim.			
3. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dokumentacije (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formatu ovisno od konkretnog slučaja).			
B.I.e.2 Uvođenje protokola za upravljanje	Uvjeti koji	Neophodna	Tip izmjene

izmjenama vezanim za aktivnu supstancu	moraju biti ispunjeni	dokumentacija	
		1, 2	II
Dokumentacija			
1. Detaljan opis predložene izmjene.			
2. Protokol o upravljanju izmjenama vezanim za aktivnu supstancu.			
B.I.e.2 Ukidanje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za aktivnu supstancu nakon odobrenja	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA _{in}
Uvjeti			
1. Ukidanje odobrenog protokola o upravljanju izmjenama vezanih za aktivnu supstancu nije posljedica neželjenih dejstava ili dobijenih rezultata van specifikacijskih granica u toku implementacije izmjene/izmjena opisanih u protokolu.			
Dokumentacija			
1. Obrazloženje za predloženo ukidanje.			

B.II. GOTOV PROIZVOD

B.II.a) Opis i sastav

B.II.a.1 Izmjene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamjenu ili dodavanje boja koje se koriste za obilježavanje proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjene natpisa, otisaka ili drugih oznaka	1, 2, 3	1, 2	IA _{in}
b) Izmjene oznaka („scoring“)/podionih crta namijenjenih za podjelu na jednake doze		1, 2, 3	IB
Uvjeti			
1. Specifikacije za puštanje serije lijeka u promet i specifikacija u roku u potrebe lijeka nisu izmijenjene (osim za izgled).			
2. Sve boje moraju biti u skladu sa relevantnim farmaceutskim regulativama.			
3. Oznaka („scoring“)/podiona crta nema za cilj podjelu na jednake doze.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući detaljan crtež ili pisani opis sadašnjeg i novog izgleda, i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisno od konkretnog slučaja.			
2. Uzorci gotovog proizvoda, ako je (vidjeti NTA, „Requirements for samples in the Member States“).			
3. Rezultati odgovarajućih „Ph. Eur.“ ispitivanja koji pokazuju uporedivost karakteristika/tačnog doziranja.			
B.II.a.2 Izmjena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{in}
b) Gastrorezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance i tablete sa podionom crtom čija je namjena podjela tablete na jednake doze		1, 2, 3, 4, 5	IB

Uvjeti			
1. Ukoliko je, profil oslobađanja aktivne supstance kod preformulisanog proizvoda, uporediv je sa starim profilom. Za biljne lijekove, kod kojih se oslobađanje aktivne supstance ne može odrediti, uporedni prikaz vremena raspadljivosti novog i starog proizvoda.			
2. Specifikacije za puštanje serije lijeka u promet i specifikacija u roku upotrebe lijeka nisu izmijenjene (osim za dimenzije).			
3. Kvalitativni ili kvantitativni sastav i prosječna masa moraju ostati neizmjenjeni.			
4. Izmjene se ne odnose na tablete sa podionim crtama čiji je cilj podjela na jednake doze.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući detaljan crtež postojeće i predložene situacije, i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisno od konkretnog slučaja.			
2. Uporedni podaci o oslobađanju aktivne supstance za najmanje jednu pilot seriju proizvoda odobrenih i predloženih dimenzija. Za biljne lijekove mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.			
3. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa relevantnim smjernicama za ispitivanje bioraspodjelivosti.			
4. Uzorci gotovog proizvoda gdje je (vidjeti NTA, „Requirements for samples in the Member States“).			
5. Rezultati odgovarajućih „Ph. Eur.“ ispitivanja koji pokazuju uporedivost karakteristika/tačnog doziranja.			
B.II.a.3 Promjene u sastavu (ekscipijenasa) gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Promjene arome ili boje			
1. Dodavanje, ukidanje ili zamjena	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{in}
2. Povećanje ili smanjenje	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
b) Ostali ekscipijensi			
1. Sve manje izmjene kvantitativnog sastava gotovog proizvoda vezano za ekscipijense	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kvalitativne ili kvantitativne izmjene u jednom ili više ekscipijenasa koje mogu imati značajan uticaj na sigurnost, kvalitet ili efikasnost lijeka.			II
3. Izmjene koje se odnose na biološki/imunološki proizvod			II
4. Svi novi ekscipijensi koji uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla za koje su potrebni podaci o procjeni sigurnosti na viruse ili „TSE“ rizike.			II
5. Izmjene koje su podržane studijom bioekvivalencije.			II
6. Zamjena jednog ekscipijensa uporedivim ekscipijensom sa istim funkcionalnim karakteristikama i na sličnom nivou.		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
Uvjeti			
1. Nema izmjena funkcionalnih karakteristika farmaceutskog oblika, npr. vrijeme raspadljivosti, profil oslobađanja aktivne supstance.			
2. Sve manje izmjene formulacije radi održavanja ukupne mase moraju se izvršiti preko ekscipijensa koji trenutno čini veći dio formulacije gotovog proizvoda.			

3. Specifikacije gotovog proizvoda mogu biti ažurirane samo u pogledu izgleda/mirisa/ukusa i, ako je primjenjivo, ukidanjem testa identifikacije.
4. Studije stabilnosti su započete u skladu sa „ICH“ uvjetima (sa navedenim brojevima serija) i izvršena je procjena relevantnih parametara stabilnosti za najmanje dvije pilot ili proizvodne serije i podnositelj prijave ima na raspolaganju zadovoljavajuće rezultate stabilnosti za najmanje tri mjeseca (u trenutku implementacije za Tip IA i u trenutku prijave izmjene Tipa IB) i profil stabilnosti je sličan onome koji je trenutno odobren. Postoji garancija da će ta ispitivanja biti dovršena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama). Dodatno, gdje je primjenjivo, treba izvršiti ispitivanje fotostabilnosti.
5. Sve nove predložene komponente moraju biti u skladu sa relevantnim Direktivama (npr. Direktiva 94/36/EC i 2008/128/EC za boje koje se koriste u namirnicama i Direktiva 88/388/EEC za arome).
6. Nove komponente ne uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla za koje je potrebna procjena sigurnosti na viruse ili usklađenosti sa važećim preporukama smjernice „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “.
7. Izmjene ne utiču na razlikovanje jačina i nemaju negativan uticaj na prihvatljivost arome za formulacije koje se koriste u pedijatriji.
8. Profil oslobađanja aktivne supstance kod novog proizvoda utvrđen na najmanje dvije pilot serije uporediv je sa starim profilom. Za biljne lijekove, vrijeme raspadljivosti novog proizvoda je uporedivo sa starim.
9. Izmjena nije posljedica problema vezanih za stabilnost i/ili ne smije da dovede do potencijalnih problema vezanih za sigurnost tj. razlikovanje jačina.
10. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.
Dokumentacija
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući metodu identifikacije za bilo koju novu boju i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisno od konkretnog slučaja.
2. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ICH“ uvjetima (sa navedenim brojevima serija) i da su, ukoliko je potrebno, zahtjevani minimalni podaci o zadovoljavajućoj stabilnosti na raspolaganju podnositelju zahtjeva u trenutku implementacije i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe je neophodno dati garanciju da će ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim mjerama korekcije).
3. Rezultati ispitivanja stabilnosti koja su sprovedena u skladu sa „ICH“ uvjetima, za relevantne parametre stabilnosti, na najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, koji pokrivaju period od najmanje 3 mjeseca, i garancija da će ta ispitivanja biti završena, i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama).
4. Uzorak novog proizvoda, gdje je primjenjivo (vidjeti „ <i>Notice to Applicants Requirements for Samples in the Member States</i> “).
5. Certifikat o usklađenosti sa monografijom „ <i>Ph.Eur.</i> “ za svaku novu supstancu koja potiče od „ <i>TSE</i> “ rizičnih životinja ili, ukoliko je neophodno, dokument koji potvrđuje da je izvor supstance, koji je „ <i>TSE</i> “ rizičan, prethodno ispitan od strane nadležnog a i da je u saglasnosti sa preporukama važeće smjernice „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “. Za takav materijal neophodno je dostaviti sljedeće podatke: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od kojih materijal potiče, zemlju porijekla životinja i njegovu upotrebu. Za proizvode registrovane centralizovanom procedurom ova informacija treba da se uključi u ažuriranju „ <i>TSE</i> “ tabelu A (i B, ako je primjenjivo).
6. Podaci koji potvrđuju da novi ekscipijens ne interferira sa metodom ispitivanja u specifikaciji gotovog proizvoda, ukoliko je neophodno.
7. Potvrda opravdanosti za izmjenju/izbor ekscipijensa, itd., „ <i>must be given by appropriate</i>

<i>development pharmaceutis</i> “ (uključujući aspekte stabilnosti i antimikrobne zaštite, gdje je primjenjivo).			
8. Kod čvrstih farmaceutskih oblika uporedni profil oslobađanja aktivne supstance iz najmanje dvije pilot serije gotovog proizvoda u novom i starom sastavu. Kod biljnih lijekova mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.			
9. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa preporukama važeće smjernice „ <i>Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> “.			
B.II.a.4 Izmjena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu ili izmjena mase omotača kapsule	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Čvrsti farmaceutski oblici za oralnu upotrebu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Gastrorezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance kod kojih je sloj za oblaganje ključni faktor u mehanizmu oslobađanja aktivne supstance			II
Uvjeti			
1. Profil oslobađanja aktivne supstance kod novog proizvoda utvrđen na najmanje dvije pilot serije uporediv je sa starim profilom. Kod biljnih lijekova kod kojih se oslobađanje aktivne supstance ne može utvrditi, vrijeme raspadljivosti novog proizvoda je uporedivo sa starim.			
2. Sloj za oblaganje nije ključni faktor u mehanizmu oslobađanja aktivne supstance.			
3. Specifikacija gotovog proizvoda je ažurirana samo u pogledu mase i dimenzija, ako je primjenjivo.			
4. Započeta su ispitivanja stabilnosti u skladu sa važećim smjernicama na najmanje dvije pilot ili proizvodne serije i podnositelj zahtjeva u trenutku implementacije ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca i garanciju da će ispitivanja biti završena. Podaci će bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formatu u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ <i>ICH</i> “ uvjetima (sa navedenim brojevima serija) i da su, ukoliko je potrebno, zahtjevani minimalni podaci o zadovoljavajućoj stabilnosti na raspolaganju podnositelju zahtjeva u trenutku implementacije i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe je neophodno dati garanciju da će ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija, ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim mjerama korekcije). Dodatno, ako je potrebno, treba izvršiti ispitivanje fotostabilnosti.			
B.II.a.5 Izmjene u koncentraciji jednodoznog parenteralnog preparata za jednokratnu primjenu, gdje količina aktivne supstance po jednoj dozi (tj. jačina) ostaje ista.	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
B.II.a.6 Ukidanje kontejnera sa rastvaračem/razblaživačem iz pakovanja	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2	IB
Dokumentacija			
1 Potvrda opravdnosti za ukidanje, uključujući izjavu o alternativnom načinu za dobivanje			

rastvarača/razblaživača potrebnog za sigurnu i efikasnu upotrebu lijeka.

2. Ažurirane informacije o proizvodu.

B.II.b) Proizvodnja

B.II.b.1 Zamjena ili dodavanje proizvodnog mjesta za dio proizvodnog procesa ili za cijeli proces proizvodnje gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Mjesto sekundarnog pakovanja	1, 2	1,3, 8	IA _{in}
b) Mjesto primarnog pakovanja	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{in}
c) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije lijeka, sekundarnog pakovanja za biološke/imunološke lijekove.			II
d) Mjesto koje zahtijeva inicijalnu inspekciju ili inspekciju za određeni proizvod.			II
e) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije, primarnog i sekundarnog pakovanja, za nesterilne lijekove.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije i sekundarnog pakovanja, za sterilne lijekove koji su proizvedeni aseptičnim postupkom, isključujući biološke/imunološke lijekove.		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Uvjeti

1. Odgovarajuća inspekcija u posljednje 3 godine od strane nadležne ustanove jedne od država članica „EEA“ ili zemlje u kojoj postoji sporazum o međusobnom priznavanju („Mutual recognition Agreement“, MRA) Dobre proizvođačke prakse („GMP“) između tih zemalja i EU.

2. Proizvodno mjesto ima odgovarajuću dozvolu (za proizvodnju određenog farmaceutskog oblika ili proizvoda).

3. Proizvod nije sterilan.

4. Gdje je primjenljivo, na primjer kod suspenzija i emulzija, postoji validaciona šema ili je uspješno izvršena validacija proizvodnje na novoj lokaciji u skladu sa važećim protokolom na najmanje tri proizvodne serije.

5. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.

Dokumentacija

1. Dokaz da predloženo mjesto ima odgovarajuću proizvodnu dozvolu za proizvodnju određenog farmaceutskog oblika ili proizvoda, tj:

Za proizvodno mjesto unutar „EEA“: kopija važeće dozvole za proizvodnju. Upućivanje na „Eudra GMP“ bazu podataka kada postane operativna, je prihvatljivo;

Za proizvodno mjesto izvan „EEA“, gdje postoji sporazum o međusobnom priznavanju (MRA) Dobre proizvođačke prakse („GMP“) između tih zemalja i EU: „GMP“ certifikat izdat u prethodne 3 godine od strane relevantnog nadležnog a;

Za proizvodno mjesto izvan „EEA“ gdje ne postoji takav sporazum: „GMP“ certifikat izdat u prethodne 3 godine od strane službe inspekcije jedne od država članica „EEA“. Upućivanje

na „EudraGMP „ bazu podataka kada postane operativna, je prihvatljivo.
2. Gdje je primjenjivo, treba navesti brojeve serija, odgovarajuće veličine serija i datum proizvodnje serija (≥ 3) korištenih u procesu validacije i prikazati podatke o validaciji, ili dostaviti protokol o validaciji (šemu).
3. U zahtjevu za izmjenu treba jasno navesti “sadašnje” i “predložene” proizvođače gotovog lijeka, kako je navedeno u obrascu prijave izmjene/zahtjeva za izmjenu već odobrene dokumentacije.
4. Kopija odobrene specifikacije pri puštanju serije lijeka u promet i specifikacije u roku upotrebe lijeka, ako je primjenjivo.
5. Podaci o ispitivanju kvaliteta na jednoj proizvodnoj seriji i dvije pilot serije koje simuliraju proizvodni proces (ili dvije proizvodne serije) i uporedni podaci za posljednje tri serije sa prethodnog proizvodnog mjesta; podaci o ispitivanju kvaliteta za naredne dvije proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtjev ili prijavljeni ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim mjerama).
6. Kod polučvrstih i tečnih formulacija u kojima je aktivna supstanca prisutna u nerastvornom obliku, odgovarajući podaci o validaciji uključujući mikroskopski prikaz raspodjele čestica po veličini i morfologiju.
7. i) Ukoliko se na novom proizvodnom mjestu koristi aktivna supstanca kao polazni materijal –izjava od Kvalifikovane osobe („QP“) na mjestu odgovornom za puštanje serije lijeka u promet da je aktivna supstanca proizvedena u skladu sa smjernicama o dobroj proizvođačkoj praksi za polazni materijal, koje je usvojila EU. ii) Dodatno, ukoliko se novo proizvodno mjesto nalazi u okviru „EEA“ i koristi aktivnu supstancu kao polazni materijal – izjava od Kvalifikovane osobe („QP“) na novom proizvodnom mjestu da je aktivna supstanca proizvedena u skladu sa smjernicama o dobroj proizvođačkoj praksi za polazni materijal, koje je usvojila EU.
8. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formata u ovisnosti od konkretnog slučaja).
9. Ukoliko se proizvodno mjesto i mjesto primarnog pakovanja razlikuju, neophodno je dostaviti specifikaciju i validaciju uvjeta transporta i skladištenja balka.
Napomene
U slučaju izmjene postojeće ili nove proizvodne lokacije u zemlji izvan “EEA“ u kojoj ne postoji „GMP“ sporazum o uzajamnom priznavanju sa EU, preporuka je da se nosioci dozvole za lijek konsultuju sa relevantnim nadležnim ima prije dostavljanja prijave i da dostave informacije o eventualnim prethodnim „EEA“ inspekcijama u prethodne 2-3 godine i/ili o planiranim „EEA“ inspekcijama, uključujući datume inspekcije, kategoriju proizvoda koja je predmet inspekcije, nadzorni i druge relevantne informacije. To će omogućiti da se izuje „GMP“ inspekcija od strane inspeksijske službe jedne od država članica, ukoliko je potrebno. „QP“ Izjave vezane za aktivne supstance Nosioци dozvole su dužni da koriste kao polazni materijal samo one aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa „GMP“, tako da je očekivana i odgovarajuća izjava svakog nositelja dozvole koji koristi tu aktivnu supstancu kao polazni materijal. Pored toga, s obzirom da je („QP“) odgovorna za izdavanje certifikata preuzima kompletnu odgovornost za svaku seriju, očekuje se dodatna izjava od strane („QP“) odgovorne za izdavanje certifikata kada se mjesto puštanja u promet razlikuje od mjesta proizvodnje. U najvećem broju slučajeva postoji samo jedan nositelj dozvole i tada se zahtijeva samo jedna izjava. Ukoliko postoji više od jednog nositelja dozvole za proizvodnju, prihvatljiva je jedna izjava potpisana od strane jedne kvalifikovane osobe („QP“), ukoliko je zadovoljeno: - Na izjavi je jasno naznačeno da je potpisana u ime svih uključenih kvalifikovanih osoba („QP“);

- Ugovori su zasnovani na tehničkom dogovoru kako je opisano u poglavlju 7 „GMP“ smjernice i kvalifikovana osoba („QP“) koja daje izjavu je ona koja je dogovorom određena da preuzima odgovornost za „GMP“ usaglašenost proizvođača aktivne supstance.

Napomena: Ugovori su predmet inspekcije nadležne institucije.

Kvalifikovana osoba („QP“) je na raspolaganju nositelju dozvole u skladu sa članom 41. Direktive 2001/83/EC i članom 45. Direktive 2001/82/EC i nalazi se unutar „EEA“. Iz tog razloga, izjave zaposlenih kod proizvođača iz zemalja „trećeg svijeta“, uključujući i one gdje postoji sporazum o međusobnom priznavanju „GMP“ sa EU, nisu prihvatljive.

U skladu sa članom 46a (1) Direktive 2001/83/EC i članom 50a (1) Direktive 2001/82/EC, proizvodnja uključuje kompletnu ili djelimičnu proizvodnju, uvoz, raspodjelu serije, pakovanje ili prezentaciju koja prethodi njegovoj inkorporaciji u medicinski proizvod, uključujući prepakivanje ili ponovno označavanje od strane distributera.

Izjava nije potrebna za krv ili komponente krvi koji podliježu zahtjevima navedenim u Direktivi 2002/98/EC.

B.II.b.2 Izmjene uvjeta puštanja serije lijeka u promet i ispitivanja kvaliteta gotovog proizvoda	Uvjetima koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Zamjena ili dodavanje mjesta na kojem se vrši kontrola/ispitivanje serije	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Zamjena ili dodavanje proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet			
1. Ne uključuje kontrolu/ispitivanje serije	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Uključuje kontrolu/ispitivanje serije	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
3. Uključuje kontrolu/ispitivanje serije za biološke/imunološke lijekove i jedan od metoda ispitivanja na tom mjestu je biološki / imunološki/imunohemijski metod.			II

Uvjetima

1. Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet mora da se nalazi unutar „EEA“.

2. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu.

3. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.

4. Transfer metoda sa starog na novo mjesto ili novu kontrolnu laboratoriju je uspješno izvršen.

Dokumentacija

1. Za proizvodno mjesto u okviru „EEA“: Kopija dozvole za proizvodnju ili, ukoliko dozvola za proizvodnju ne postoji, „GMP“ certifikat izdat u prethodne 3 godine od strane relevantnog nadležnog a.

Za proizvodno mjesto izvan „EEA“ gdje postoji „GMP“ sporazum o uzajamnom priznavanju („MRA“) „GMP“ sa EU: „GMP“ certifikat, izdat u prethodne 3 godine od strane relevantnog nadležnog a.

U zemljama gdje ne postoji „GMP“ sporazum o uzajamnom priznavanju, certifikat izdat u prethodne 3 godine od strane nadležnog a „EU/EEA“.

2. U zahtjevu za izmjenu treba jasno navesti “sadašnje” i “predložene” proizvođače gotovog proizvoda kako je navedeno u obrascu prijave izmjene/zahtjeva za izmjenu već odobrene dokumentacije.

3. Samo za centralizovanu proceduru: kontakt podaci nove kontakt osobe u “EEA” za neispravnost i povlačenje proizvoda, ako je primjenjivo.

4. Izjava od strane Kvalifikovane osobe („QP“) odgovorne za sertifikaciju serije u kojoj se navodi da proizvođač(i) aktivne supstance koji su navedeni u dozvoli za stavljanje lijeka u

<p>promet rade u skladu sa smjernicama dobre proizvođačke prakse za polazni materijal. Pod određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava – vidjeti Napomenu kod Izmjene br. B.II.b.1</p>			
<p>5 Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu u ovisnosti od konkretnog slučaja) uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ako je potrebno.</p>			
B.II.b.3 Izmjena procesa proizvodnje gotovog proizvoda	Uvjetima koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manja izmjena procesa proizvodnje čvrstog farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance ili oralnog rastvora	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Značajna izmjena procesa proizvodnje koja može da ima značajan uticaj na kvalitet, sigurnosti i efikasnost lijeka			II
c) Proizvod je biološki/imunološki lijek i izmjena zahtjeva procjenu uporedivosti.			II
d) Uvođenje nestandardnog metoda završne sterilizacije			II
e) Uvođenje ili povećanje količine aktivne supstance dodate u višku („overage“)			II
f) Manja izmjena procesa proizvodnje vodene oralne suspenzije.		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB
Uvjetima			
1. Nema izmjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu onečišćenja ili fizičko-hemijskih svojstava.			
2. Proizvod nije biološki/imunološki ili biljni lijek.			
3. Proizvodni principi, uključujući pojedinačne faze proizvodnje, ostaju isti, npr. proizvodni intermedijeri i nema promjena bilo kog rastvarača koji se koristi u proizvodnom procesu.			
4. Trenutno registrovan proces mora da bude kontrolisan primjenom relevantne procesne kontrole i ne zahtijevaju se njihove promjene (proširenje ili ukidanje graničnih vrijednosti procesne kontrole).			
5. Specifikacije gotovog proizvoda ili intermedijera su neizmijenjene.			
6. Novi proces mora da rezultira identičnom proizvodu u pogledu svih aspekata kvaliteta, sigurnosti i efikasnosti.			
7. Relevantna ispitivanja stabilnosti u skladu sa relevantnim smjernicama su započeta na najmanje jednoj pilot ili proizvodnoj seriji i podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju podatke o stabilnosti koji pokrivaju period od najmanje tri mjeseca. Takođe postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući direktno poređenje sadašnjeg i novog procesa.			
2. Kod polučvrstih i tečnih farmaceutskih oblika kod kojih je aktivna supstanca prisutna u nerastvorenom obliku: odgovarajuća validacija izmjena, uključujući mikroskopski prikaz čestica radi provjere vidljivih morfoloških promjena; uporedni podaci o raspodjeli čestica različite veličine dobijeni odgovarajućom metodom.			
3. Kod čvrstih oblika: podaci o oslobađanju aktivne supstance za jednu reprezentativnu proizvodnu seriju i uporedni podaci za posljednje tri serije iz prethodnog procesa; podaci o naredne dvije proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtjev ili prijavljeni ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim mjerama). Kod biljnih lijekova, može se prihvatiti uporedni prikaz podataka o raspadljivosti.			
4. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa relevantnim smjernicama o bioraspoloživosti.			

5. U slučaju izmjene procesa sterilizacije, neophodno je dostaviti podatke o validaciji.			
6. Kopija odobrenih specifikacija pri puštanju serije lijeka u promet i specifikacije u roku upotrebe lijeka.			
7. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje jednu proizvodnu seriju proizvedenu odobrenim i predloženim procesom. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije iz naredne dvije proizvodne serije, moraju biti dostupni na zahtjev i prijavljeni od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim mjerama).			
8. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ICH“ uvjetima (sa navedenim brojevima serija) i da je izvršena procjena odgovarajućih parametara stabilnosti na najmanje jednoj pilot ili proizvodnoj seriji i da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti koji pokrivaju period od najmanje tri mjeseca u vrijeme podnošenja prijave kao i da je profil stabilnosti sličan onome koji je trenutno važeći. Postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama).			
B.II.b.4 Izmjena veličine serije gotovog proizvoda (uključujući raspone veličina serija)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije.	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Izmjena zahtjeva za procjenu uporedivosti biološkog/imunološkog lijeka			II
d) Izmjena se odnosi na sve druge farmaceutske oblike koji su proizvedeni kompleksnim proizvodnim procesima			II
e) Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za proizvode sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Veličina serije biološkog/imunološkog lijeka je povećana/smanjena bez promjene procesa proizvodnje (npr. udvostručavanje linije)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Uvjeti			
1. Izmjena ne utiče na reproduktivnost i/ili konzistentnost proizvoda.			
2. Izmjena se odnosi na standardne oralne farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance ili nesterilne tečne farmaceutske oblike.			
3. Bilo koja izmjena načina proizvodnje i/ili procesne kontrole su samo one koje su uslovljene izmjenama u veličini serije, npr. upotrebom opreme različitog kapaciteta.			
4. Šema validacije procesa proizvodnje je dostupna ili je uspješno izvršena u skladu sa važećim protokolom na najmanje tri serije u predloženoj novoj veličini serije, u skladu sa relevantnim smjernicama.			
5. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.			
6. Izmjena nije posljedica neželjenih dejstava koja su se desila u toku proizvodnje ili problema vezanih za stabilnost.			
7. Trenutno odobrena veličina serije nije odobrena kroz izmjenu Tipa IA.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) na najmanje jednoj proizvodnoj seriji u trenutno odobrenoj i predloženoj veličini. Podaci o ispitivanju kvaliteta			

serije za naredne dvije proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtjev i prijavljeni od strane nositelja dozvole za lijek ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim mjerama).

3. Kopija odobrene specifikacije pri puštanju serije lijeka u promet i specifikacije u roku upotrebe lijeka.

4. Gdje je primjenjivo, moraju biti navedeni brojevi serija, veličine serija i datumi njihove proizvodnje (≥ 3) korišćenih pri validaciji ili dostavljen protokol (šema) validacije.

5. Neophodno je dostaviti rezultate validacije.

6. Rezultati ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ICH“ uvjetima za odgovarajuće parametre stabilnosti na najmanje jednoj pilot ili proizvodnoj seriji koji pokrivaju period od najmanje tri mjeseca i garancija da će ta ispitivanja biti završena kao i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija, ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama). Za biološke/imunološke lijekove: izjava da procjena uporedivosti nije potrebna.

B.II.b.5 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 3, 4	1, 2	A
b) Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Ukidanje testa procesne kontrole koji može imati značajan uticaj na kvalitet lijeka			II
e) Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet lijeka			II
f) Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitet ili sigurnost		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Uvjeti

1. Izmjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih limita (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka izmjene Tipa II).

2. Izmjena nije posljedica neželjenih dejstava koja su se desila u toku proizvodnje, npr. novo nekvalifikovano onečišćenje, promjena zahtjeva za ukupno onečišćenje.

3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.

4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.

5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.

6. Nov metod ispitivanja nije biološki/imunološki/imunohemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

Dokumentacija

1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).

2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih testova procesne kontrole i graničnih vrijednosti.

3. Detaljni podaci o svim novim analitičkim metodama i podaci o validaciji, gdje je primjenjivo.

4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke lijekove, osim ako je drugačije opravdano) lijeka za sve specifikacijske parametre.

5. Gdje je primjenjivo, uporedni podaci o oslobađanju aktivne supstance za gotov proizvod za najmanje jednu pilot seriju koja je proizvedena uz primjenu postojećeg i novog procesnog ispitivanja. Za biljne lijekove, mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.

6. **Obrazloženje/procjena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.**

7. **Potvrda opravdanosti novih testova procesne kontrole i graničnih vrijednosti.**

B.II.c) Kontrola ekscipijenas

B.II.c.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti za ekscipijense	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Brisanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. brisanje zastarjelog parametra)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Izmjene izvan odobrenog obima graničnih vrijednosti u specifikaciji			II
e) Brisanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet gotovog proizvoda			II
f) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološki ili imunološki proizvod) specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanog za sigurnost ili kvalitet		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Uvjeti

1. Izmjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrijednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka izmjene Tipa II).

2. Izmjena nije posljedica neželjenih dejstava koja su se desila u toku proizvodnje, npr. novo nekvalifikovano onečišćenje, promjena zahtjeva za ukupno onečišćenje.

3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.

4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.

5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.

6. Metod ispitivanja nije biološki/imunološki/imunohemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

7. Izmjena nije vezana za genotoksično onečišćenje.

Dokumentacija

1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).

2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.

3. Detaljni podaci o novim analitičkim metodama i podaci o validaciji, gdje je primjenjivo.

4. Podaci o ispitivanju kvaliteta za dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke ekscipijense) ekscipijenas za sve specifikacijske parametre.

5. Gdje je primjenjivo, uporedni profil oslobađanja aktivne supstance kod gotovog proizvoda na najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži ekscipijens koji je u skladu sa trenutnom i predloženom specifikacijom. Za biljne lijekove, mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.

6. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa relevantnim smjernicama za ispitivanje bioraspoloživosti, ako je primjenjivo.

7. **Obrazloženje/procjena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.**

8. **Potvrda opravdanosti novog specifikacijskog parametra i graničnih vrijednosti.**

B.II.c.2 Izmjena postupka ispitivanja ekscipijensa	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	5	1	IA
c) Zamjena biološkog/ imunološkog/imunohemijskog metoda ispitivanja ili metoda u kome se koristi biološki reagens			II
d) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)		1, 2	IB
Uvjeti			
1. Odgovarajuće validacije su izvršene u skladu s relevantnim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja.			
2. Nije došlo do promjene zahtjeva za ukupna onečišćenja, nisu otkrivena nova nekvalifikovana onečišćenja.			
3. Metoda analize ostaje ista (npr. promjena dužine kolone ili temperature, ali ne i različita vrsta kolone ili metoda).			
4. Metoda ispitivanja nije biološki/imunološki/imunohemijski metoda ili metoda u kome se koristi biološki reagens (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
5. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu izmjene IA/IA _{in} .			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu u ovisnosti od konkretnog slučaja) uključujući opis analitičke metodologije, sažetak podataka o validaciji, revidirane specifikacije za onečišćenja (ako je primjenjivo).			
2. Uporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano uporedna analiza rezultata koja pokazuje da su trenutno ispitivanje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.			
B.II.c.3 Izmjene „TSE“ rizičnog izvora ekscipijensa ili reagensa	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Promjena sa „TSE“ rizičnog materijala na materijal biljnog ili sintetskog porijekla			
1. Za ekscipijense ili reagense koji se ne koriste u proizvodnji biološke/ imunološke aktivne supstance ili biološkog/ imunološkog lijeka	1	1	IA
2. Za ekscipijense ili reagense koji se koriste u proizvodnji biološke/ imunološke aktivne supstance ili biološkog/ imunološkog lijeka		1, 2	IB
b) Izmjene ili uvođenje „TSE“ rizičnog materijala ili zamjena „TSE“ rizičnog materijala drugačijim „TSE“ rizičnim materijalom koji nije pokriven „TSE“ certifikatom o usklađenosti			II
Uvjeti			
1. Specifikacije ekscipijensa i gotovog proizvoda pri puštanju u promet i u roku upotrebe ostaju nepromijenjene.			
Dokumentacija			

1. Izjava proizvođača ili nositelja dozvole za stavljanje u promet materijala da je materijal isključivo biljnog ili sintetskog porijekla.			
2. Ispitivanje uporedivosti materijala i njegov uticaj na proizvodnju finalnog materijala i uticaj na ponašanje (npr. karakteristike brzine oslobađanja) gotovog proizvoda.			
B.II.c.4 Izmjena u sintezi ili prinosu („<i>recovery</i>“) nefarmakopejskog ekscipijensa (ukoliko je opisano u dosijeu)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene u sintezi ili prinosu („ <i>recovery</i> “) nefarmakopejskog ekscipijensa	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Postoji uticaj na specifikacije ili izmjene fizičko-hemijskih svojstava ekscipijensa koje mogu da utiču na kvalitet gotovog proizvoda			II
c) Ekscipijens je biološka/imunološka supstanca			II
Uvjeti			
1. Način sinteze i specifikacije su identični i nema promjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu onečišćenja (isključujući rezidualne rastvarače, pod uslovom da su oni kontrolisani u skladu sa (V) „ <i>ICH</i> “ limitima, ili u fizičko-hemijskim svojstvima).			
2. Adjuvansi su isključeni.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formata, u ovisnosti od konkretnog slučaja)			
2. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dvije serije (veličine minimum pilot serije) ekscipijensa proizvedenog u skladu sa starim i novim procesom.			
3. Gdje je primjenjivo, uporedni profil oslobađanja aktivne supstance kod gotovog proizvoda na najmanje dvije serije (veličine minimum pilot serije). Za biljne lijekove, mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.			
4. Kopija odobrenih i novih (ako je primjenjivo) specifikacija ekscipijensa.			

B.II.d) Kontrola gotovog proizvoda

B.II.d.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti za lijekove koji podliježu zvaničnom puštanju serije lijeka u promet („ <i>Official Batch release</i> “)	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{in}
c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Izmjena izvan odobrenih obima specifikacijskih graničnih vrijednosti			II
f) Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet gotovog proizvoda			II
g) Dodavanje ili zamjena (isključujući		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

biološke ili imunološke proizvode) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet			
Uvjeti			
1. Izmjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrijednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica neželjenih dejstava koja su se desila u toku proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana onečišćenja, promjena zahtjeva za ukupna onečišćenja.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
6. Metoda ispitivanja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu.			
7. Izmjena nije vezana za genotoksično onečišćenje.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formata, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Usporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.			
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i podacima o validaciji, gdje je primjenjivo.			
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke lijekove, osim ako je drugačije opravdano) gotovog proizvoda za sve specifikacijske parametre.			
5. Gdje je primjenjivo, treba dostaviti podatke o usporednim profilima brzine oslobađanja aktivne supstance za gotov proizvod na najmanje jednoj pilot seriji u skladu sa parametrima odobrene i predložene specifikacije. Za biljne lijekove mogu se prihvatiti i usporedni podaci o raspadljivosti.			
6. Obrazloženje/procjena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.			
7. Potvrda opravdanosti novog specifikacijskog parametra i granične vrijednosti.			
B.II.d.2 Izmjena postupka ispitivanja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod	4	1	IA
c) Zamjena biološkog/imunološkog/imunohemijskog metoda ispitivanja ili metoda u kome se koristi biološki reagens			II
d) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)		1, 2	IB
Uvjeti			
1. Izvršene su odgovarajuće validacije u skladu sa relevantnim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja.			
2. Nije došlo do promjene zahtjeva za ukupna onečišćenja, nisu utvrđena nova nekvalifikovana onečišćenja.			
3. Metode analize ostaju iste (npr. promjena dužine kolone ili temperature ali ne i različita vrsta kolone ili metoda).			
4. Metoda ispitivanja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u “EU-CTD“ formata, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažetak podataka o			

validaciji, revidirane specifikacije za onečišćenja (ako je primjenjivo).			
2. Uporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, uporedna analiza rezultata koja pokazuje da su sadašnje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.			
B.II.d.3 Izmjene vezane za uvođenje parametarskog puštanja (<i>“real-time release“</i> ili <i>„parametric release“</i>) u proizvodnji gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
Dokumentacija			

B.II.e) Sistem zatvaranja kontejnera

B.II.e.1 Izmjene primarnog pakovanja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Kvalitativni i kvantitativni sastav			
1. Čvrsti farmaceutski oblici	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilni lijekovi i biološki/imunološki lijekovi.			II
4. Izmjena se odnosi na pakovanje sa manjom zaštitom gdje su uključene promjene uvjeta skladištenja i/ili smanjenja roka upotrebe.			II
b) Vrsta kontejnera			
1. Čvrsti, polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterilna medicinska sredstva i biološki/imunološki lijekovi.			II
Uvjeti			
1. Izmjena se samo odnosi na istu vrstu pakovanja/kontejnera (npr. jedna vrsta blistera se zamjenjuje drugom).			
2. Predloženi materijal za pakovanje mora da bude najmanje ekvivalentan odobrenom materijalu u pogledu svojih odgovarajućih svojstava.			
3. Započeta su ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ICH“ uvjetima i procjene odgovarajućih parametara stabilnosti na najmanje dvije pilot ili proizvodne serije; podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti koji pokrivaju period od najmanje tri mjeseca, u vrijeme implementacije. Međutim, ukoliko je predloženo pakovanje otpornije od postojećeg pakovanja, npr. deblje blister pakovanje, nije neophodno da budu dostupni podaci o stabilnosti koji pokrivaju period od tri mjeseca. Ta ispitivanja moraju biti završena i podaci se moraju bez odlaganja dostaviti nadležnima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ako je primjenjivo.			
2. Odgovarajući podaci o novom pakovanju (uporedni podaci o propustljivosti, npr. za O ₂ , CO ₂ vlagu).			
3. Gdje je primjenjivo, neophodno je dostaviti dokaz da nema interakcije između sadržaja i materijala za pakovanje (npr. ne dolazi do migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj i ne dolazi do gubitka komponenti proizvoda u pakovanje), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa relevantnim farmakopejskim zahtjevima ili regulativom EU vezanim za			

plastične materijale i predmete koji dolaze u dodir sa hranom.			
4. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ICH“ uvjetima (sa navedenim brojevima serija) i da, po potrebi, podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti u vrijeme implementacije, kao i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe, postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (s predloženim korektivnim mjerama).			
5. Rezultati studije stabilnosti koja je izvršena u skladu sa „ICH“ uvjetima, za odgovarajuće parametre stabilnosti, za najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, i ta ispitivanja pokrivaju period od najmanje tri mjeseca, i postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama).			
6. Uporedna tabela sa specifikacijama postojećeg i predloženog primarnog pakovanja, ukoliko je primjenjivo.			
7. Uzorci novog kontejnera/zatvarača, gdje je primjenjivo (vidjeti NTA, „Requirements for samples in the Member States“/EMA).			
Napomena: Napominje se podnositeljima prijava B.II.e.1.b) da je u slučaju izmjena čija je posljedica “novi farmaceutski oblik” neophodno podnošenje zahtjeva za izdavanje nove dozvole za lijek.			
B.II.e.2 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti primarnog pakovanja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju s odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanog za sigurnost ili kvalitet		1, 2, 3, 4, 6	IB
Uvjeti			
1. Izmjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrijednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.			
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i podaci o validaciji, gdje je primjenjivo.			
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije na dvije serije primarnog pakovanja za sve specifikacijske parametre.			
5. Obrazloženje/procjena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.			
6. Potvrda opravdanosti novog specifikacijskog parametra i granične vrijednosti.			

B.II.e.3 Izmjena postupka ispitivanja primarnog pakovanja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	5	1	IA
Uvjeti			
1. Izvršena je odgovarajuća validacija u skladu s relevantnim smjernicama i validacija pokazuje da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja.			
2. Metoda analize ostaje ista (npr. promjena dužine kolone ili temperature, ali ne i različita vrsta kolone ili metoda).			
3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
4. Aktivna supstanca/gotov proizvod nije biološka(i)/imunološka(i).			
5. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu izmjene Tipa IA/IA _{in} .			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažetak podataka o validaciji.			
2. Uporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, uporedna analiza rezultata koja pokazuje da su postojeće i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.			
B.II.e.4 Izmjene oblika ili dimenzija kontejnera ili zatvarača (primarno pakovanje)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Nesterilni lijekovi	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Izmjena oblika ili dimenzija vezana je za fundamentalni dio materijala za pakovanje, koji može da ima značajan uticaj na dostavljanje, upotrebu, sigurnost ili stabilnost gotovog proizvoda			II
c) Sterilni lijekovi		1, 2, 3, 4	IB
Uvjeti			
1. Nema izmjene kvalitativnog ili kvantitativnog sastava kontejnera.			
2. Izmjena nije vezana za fundamentalni dio materijala za pakovanje, koji utiče na dostavljanje, upotrebu, sigurnost ili stabilnost gotovog proizvoda.			
3. U slučaju promjene zapremine slobodnog prostora u kontejneru („headspace“) ili promjene odnosa između površine i zapremine, započeta su ispitivanja stabilnosti u skladu s preporukama relevantnih smjernica i procijenjeni odgovarajući parametri stabilnosti za najmanje dvije pilot serije (tri za biološke/imunološke lijekove) ili proizvodne serije. Podnositelj zahtjeva treba da ima na raspolaganju podatke o stabilnosti za najmanje tri mjeseca (šest mjeseci za biološke/imunološke lijekove). Postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim mjerama).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis, detaljan crtež i sastav kontejnera ili zatvarača i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisno od konkretnog slučaja.			
2. Uzorci novog kontejnera/zatvarača, gdje je primjenjivo (vidjeti „NTA, Requirements for			

<i>samples in the Member States“).</i>			
3. Izvršena je revalidacija u slučaju terminalno sterilisanih sterilnih proizvoda. Treba navesti brojeve serija koje su se koristile u revalidaciji, gdje je primjenjivo.			
4. U slučaju promjene zapremine slobodnog prostora u kontejneru („ <i>headspace</i> “) ili promjene odnosa između površine i zapremine, treba dostaviti izjavu da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa „ <i>ICH</i> “ uvjetima (sa navedenim brojevima serija) i da, po potrebi, podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju minimalne zadovoljavajuće podatke o stabilnosti lijeka u momentu implementacije izmjene Tipa IA i u momentu prijave izmjene Tipa IB, i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (s predloženim korektivnim mjerama).			
B.II.e.5 Izmjena veličine pakovanja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjena broja jedinica (npr. tablete, ampule, itd.) u pakovanju			
1. Izmjena u okviru obima trenutno odobrenih veličina pakovanja	1, 2	1, 3	IA _{in}
2. Izmjena izvan obima trenutno odobrenih veličina pakovanja		1, 2, 3	IB
b) Ukidanje veličine/a pakovanja	3	1, 2	IA
c) Izmjena mase punjenja/zapremine punjenja sterilnih višedoznih (ili, u slučaju jednodoznih proizvoda za parcijalnu upotrebu („ <i>single-dose</i> “, „ <i>partial use</i> “) proizvoda za parenteralnu upotrebu, i bioloških/imunoloških parenteralnih višedoznih lijekova			II
d) Izmjena mase punjenja/zapremine punjenja višedoznih proizvoda koji nisu za parenteralnu upotrebu (ili, u slučaju jednodoznih proizvoda za parcijalnu upotrebu („ <i>single-dose</i> “, „ <i>partial use</i> “)		1, 2, 3	IB
Uvjeti			
1. Nova veličina pakovanja mora biti u skladu sa doziranjem i dužinom trajanja liječenja kao što je odobreno u Sažetku karakteristika lijeka.			
2. Materijal primarnog pakovanja ostaje isti.			
3. Preostala/e veličina/e pakovanja (karakteristike „ <i>PRODUCT PRESENTATIONS</i> “ proizvoda moraju biti u skladu sa uputstvima za doziranje i dužini trajanja liječenja kako je navedeno u Sažetku karakteristika lijeka.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formatu ovisno od konkretnog slučaja) uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisno od konkretnog slučaja.			
2. Obrazloženje za nove/preostale veličine pakovanja, kojima se pokazuje da je nova/preostala veličina u skladu sa režimom doziranja i dužinom trajanja liječenja kao što je odobreno u Sažetku karakteristika lijeka.			
3. Izjava da će ispitivanje stabilnosti biti izvršeno u skladu sa relevantnim smjernicama, za proizvode kod kojih je moguć uticaj na parametre stabilnosti. Podaci se prijavljuju samo ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim mjerama).			
Napomena: Napominje se podnositeljima prijave B.II.e.5. c) i d) da je u slučaju bilo kakve promjene „jačine“ lijeka neophodno podnošenje zahtjeva za izdavanje nove dozvole za lijek.			
B.II.e.6 Izmjene bilo kog dijela materijala (primarnog) pakovanja koji ne dolazi u kontakt s gotovim proizvodom (kao što je	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene

boja zatvarača, boja prstena na ampuli, štitičnik za igle – (druga vrsta plastike).			
a) Izmjena koja utiče na informacije o proizvodu	1	1	IA _{in}
b) Izmjena koja ne utiče na informacije o proizvodu	1	1	IA
Uvjeti			
1. Izmjena nije vezana za dio materijala za pakovanje koji utiče na dostavljanje, upotrebu, sigurnost ili stabilnost gotovog proizvoda.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisno od konkretnog slučaja.			
B.II.e.7 Promjena dobavljača komponenti pakovanja ili medicinskog sredstva (kada se pominje u dosijeu)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Ukidanje dobavljača	1	1	IA
b) Zamjena ili dodavanje dobavljača	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Izmjena dobavljača sredstva za doziranje kod inhalatora			II
Uvjeti			
1. Ne uključuje ukidanje komponente pakovanja ili medicinskog sredstva.			
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav komponente pakovanja/medicinskog sredstva i specifikacija dizajna ostaju isti.			
3. Specifikacije i metod kontrole kvaliteta su najmanje ekvivalentni.			
4. Metoda i uvjeti sterilizacije ostaju isti, ako je primjenjivo.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).			
2. Kada su u pitanju medicinska sredstva za lijekove za humanu upotrebu, dokaz o posjedovanju „CE“ znaka.			
3. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija, ako je primjenjivo.			

B.II.f) Stabilnost

B.II.f.1 Izmjena roka upotrebe ili uvjeta čuvanja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Skraćenje roka upotrebe gotovog proizvoda			
1. Pakovanja koje je u prodaji	1	1, 2, 3	IA _{in}
2. Poslije prvog otvaranja	1	1, 2, 3	IA _{in}
3. Poslije razblaženja ili rekonstitucije	1	1, 2, 3	IA _{in}
b) Produženje roka upotrebe gotovog proizvoda			
1. Pakovanja koje je u prodaji (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, „real time data“)		1, 2, 3	IB
2. Poslije prvog otvaranja (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, „real time data“)		1, 2, 3	IB
3. Poslije razblaženja ili rekonstitucije (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe „real time data“)		1, 2, 3	IB
4. Produženje roka upotrebe na osnovu			II

ekstrapolacije podataka o stabilnosti koji nisu u skladu sa „ICH“ smjernicama*			
5. Produženje roka upotrebe biološkog/imunološkog lijeka u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.		1, 2, 3	IB
c) Izmjene uvjeta čuvanja za biološke lijekove, kada ispitivanja stabilnosti nisu izvršena u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.			II
d) Izmjene uvjeta čuvanja gotovog proizvoda ili razblaženog/rekonstituisanog proizvoda		1, 2, 3	IB
Uvjeti			
1 Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje ili problema vezanih za stabilnost.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja). Potrebno je da budu uvršteni rezultati odgovarajućih ispitivanja stabilnosti za cjelokupan rok upotrebe („ <i>real time stability studies</i> “), koja su izvršena u skladu sa relevantnim smjernicama vezanim za stabilnost na najmanje dvije pilot serije ¹ gotovog proizvoda u odobrenom materijalu za pakovanje i/ili poslije prvog otvaranja ili rekonstitucije, ovisno od konkretnog slučaja, gdje je primjenjivo, treba uključiti rezultate odgovarajućih mikrobioloških ispitivanja.			
¹ Mogu se prihvatiti pilot serije sa garancijom da će se verifikovati rok upotrebe na proizvodnim serijama.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
3. Kopija odobrene specifikacije u roku upotrebe gotovog proizvoda i, ako je primjenjivo, specifikacija nakon razblaženja/rekonstitucije ili poslije prvog otvaranja.			
*Napomena: Ekstrapolacija se ne primjenjuje na biološke/imunološke lijekove			

B.II.g) „DESIGN SPACE“

B.II.g.1 Uvođenje novog „ <i>design space</i> “ ili proširenje odobrenog „ <i>design space</i> “ za gotov proizvod, osim za biološke proizvode:	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) jedna ili više pojedinačnih operacija u procesu proizvodnje gotovog proizvoda uključujući i procesnu kontrolu i/ili postupke ispitivanja		1, 2, 3	II
b) postupci ispitivanja za ekscipijense/intermedijere i/ili gotov proizvod		1, 2, 3	II
Dokumentacija			
1. Rezultati (podaci) dobijeni (sakupljeni) iz studija provedenih tokom razvoja (formulacije) proizvoda i procesa (uključujući procjenu (analizu) rizika i multivarijatne studije (ispitivanja multivarijanti), ovisno od konkretnog slučaja) pokazuju, gdje je relevantno, da je ostvareno sistematsko mehanističko razumijevanje uticaja svojstava (karakteristika) materijala i procesnih parametara na ključne karakteristike kvaliteta gotovog proizvoda.			
2. Tabela prikaz „ <i>design space</i> “, uključujući promjenljive (karakteristike materijala i procesni parametri, ovisno od konkretnog slučaja) i njihov predloženi obim.			
3. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dokumentacije (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).			
B.II.g.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod	Uvjeti koji moraju biti	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene

	ispunjeni		
		1, 2	II
Dokumentacija			
1. Detaljan opis predložene izmjene.			
2. Protokol o upravljanju izmjenama vezanim za gotov proizvod.			
B.II.g.3 Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA _{in}
Uvjeti			
1. Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod nije posljedica neočekivanih događaja ili dobijenih rezultata izvan specifikacijskih granica u toku implementacije izmjene(a) opisanih u protokolu.			
Dokumentacija			
1. Potvrda opravdanosti za predloženo ukidanje.			

B.III „CEP/TSE“/MONOGRAFIJE

B.III.1 Dostavljanje novog ili ažuriranog Certifikata o usklađenosti sa monografijom „Ph. Eur.“: - za aktivnu supstancu - za polazni materijal/reagens / intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance - za ekscipijens	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Certifikata o usklađenosti sa relevantnom monografijom „Ph. Eur.“			
1. Novi certifikat već odobrenog proizvođača	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Ažurirani certifikat već odobrenog proizvođača	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Novi certifikat novog proizvođača (zamjena ili dodavanje)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
b) „TSE“ Certifikat o usklađenosti sa monografijom „Ph.Eur.“ za aktivnu supstancu/polazni materijal/reagens/intermedijer/ili ekscipijens			
1. Novi certifikat za aktivnu supstancu novog ili već odobrenog proizvođača	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Novi certifikat za polazni materijal/reagens/intermedijer/ili ekscipijens novog ili već odobrenog proizvođača	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Ažurirani certifikat već odobrenog proizvođača		1, 2, 3, 4, 5	IA
Uvjeti			
1. Specifikacija za puštanje serije lijeka u promet i specifikacija u roku upotrebe lijeka ostaju iste.			
2. Neizmjenjene (isključujući sužavanje) dodatne (u odnosu na „Ph. Eur.“) specifikacije za nečistoće (isključujući rezidualne rastvarače, pod uvjetom da su u skladu sa „ICH/VICH“) i posebne zahtjeve vezane za proizvod (npr. profil veličina čestica, polimorfni oblik), ako je primjenjivo.			
3. Proces proizvodnje aktivne supstance, polaznog materijala/reagensa/intermedijera ne			

uključuje upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla za koje je potrebna procjena sigurnosti na viruse.			
4. Samo za aktivne supstance, ispitivanje će biti izvršeno neposredno prije upotrebe ukoliko period reanalize („ <i>retest period</i> “) nije uključen u Certifikat o usklađenosti sa monografijom „ <i>Ph. Eur.</i> “ ili ukoliko podaci o periodu reanalize već nisu sadržani u dosijeu.			
5. Aktivna supstanca/polazni materijal/reagens/intermedijer/ekscipijens nisu sterilni.			
6. Za biljne aktivne supstance: proces proizvodnje, fizički oblik, rastvarač za ekstrakciju i odnos između droge i ekstrakta („ <i>Drug Extract Ratio</i> “, <i>DER</i>) ostaju isti.			
Dokumentacija			
1. Kopija postojećeg (ažuriranog) Certifikata o usklađenosti sa monografijom „ <i>Ph. Eur.</i> “			
2. U slučaju dodavanja proizvodne lokacije, u obrascu prijave Izmjene treba jasno navesti “sadašnje” i “predložene” proizvođače, kako je navedeno u obrascu prijave Izmjene/zahtjeva za izmjenu već odobrene dokumentacije.			
3. Izmjenjene i dopunjene relevantne dijelove dosijea (u „ <i>EU-CTD</i> “ formata).			
4. Gdje je primjenjivo, dokument sa informacijama o svim materijalima koji spadaju u domen smjernice „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “, uključujući one koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance/ekscipijensa. Sljedeće informacije treba navesti za svaki takav materijal: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od koga supstanca potiče, zemlju porijekla životinja i njenu upotrebu. Za centralizovanu proceduru ova informacija treba biti uključena u ažuriranu „ <i>TSE</i> “ tabelu A (i B, ako je primjenljivo).			
5. Za aktivnu supstancu – izjava Kvalifikovane osobe („ <i>QP</i> “) svakog nositelja dozvole navedenog u prijavi, gdje se aktivna supstanca koristi kao polazni materijal, i izjava („ <i>QP</i> “) svakog nositelja dozvole navedenog u prijavi kao osoba koja je odgovorna za puštanje serije u promet. U tim izjavama treba navesti da proizvođač(i) aktivne supstance koji je naveden u prijavi posluje u skladu s smjernicama dobre proizvođačke prakse za polazni materijal. U određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava – vidjeti napomenu uz izmjenu br. B.II.b.1. Proizvodnja intermedijera takođe zahtijeva izjavu („ <i>QP</i> “), a u pogledu ažuriranja certifikata za aktivne supstance i intermedijere, izjava („ <i>QP</i> “) je potrebna samo ukoliko je, u poređenju sa prethodno registrovanom verzijom certifikata, došlo do promjene postojećeg spiska proizvodnih lokacija.			
B.III.2 Izmjene u cilju usklađenosti sa „ <i>Ph. Eur.</i> “ ili nacionalnom farmakopejom države članice	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjene specifikacije(a) prethodno nefarmakopejske supstance u cilju usklađivanja sa „ <i>Ph. Eur.</i> “ ili nacionalnom farmakopejom države članice			
1. Aktivna supstanca	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Ekscipijens/polazni materijal za aktivnu supstancu	1, 2,4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Izmjene u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom „ <i>Ph. Eur.</i> “ ili nacionalne farmakopeje države članice	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Izmjena specifikacije koja podrazumijeva prelaz sa nacionalne farmakopeje države članice na „ <i>Ph. Eur.</i> “	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
Uvjeti			
1. Izmjena je izvršena isključivo za potrebe usklađenosti sa farmakopejom.			
2. Dodatne specifikacije na farmakopejsku specifikaciju koje se odnose na specifične karakteristike proizvoda su neizmjenjene (npr. profili veličina čestica, polimorfni oblik ili npr. bioesej, agregati).			
3. Nema značajnih promjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu onečišćenja, osim ako			

su uvedeni strožiji specifikacijski zahtjevi.
4. Dodatna validacija nove ili izmjenjene farmakopejske metode nije neophodna.
5. Za biljne aktivne supstance: proces proizvodnje, fizički oblik, rastvarač za ekstrakciju i odnos između lijeka i ekstrakta („Drug extract ratio“, DEP) ostaju nepromijenjeni.
Dokumentacija
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formata ovisno od konkretnog slučaja).
2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.
3. Podaci o ispitivanju kvaliteta za dvije proizvodne serije supstance, koji obuhvataju sva ispitivanja nove specifikacije.
4. Podaci koji pokazuju da je monografija adekvatna za kontrolu supstance, npr. poređenje potencijalnih onečišćenja sa napomenom o transparentnosti monografije.
5. Gdje je primjenjivo, podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za dvije proizvodne serije gotovog proizvoda koje sadrže supstancu koja je u skladu sa važećom i predloženom specifikacijom i, dodatno, gdje je primjenjivo, uporedni profil oslobađanja aktivne supstance za najmanje jednu pilot seriju. Za biljne lijekove, mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.
Napomena: Nije potrebno prijaviti nadležnim ima ažurirane monografije evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje Države članice u slučaju da se usklađivanje sa ažuriranom monografijom implementira u roku od šest mjeseci od njenog objavljivanja i vrši se upućivanje na „posljednje izdanje“ u dosijeu o lijeku.

B.IV Medicinska sredstva

B.IV.1 Izmjena sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Dodavanje ili zamjena sredstva koje nije integralni dio primarnog pakovanja			
1. Sredstvo sa „CE“ znakom	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{in}
2. Sredstvo za doziranje kod inhalatora			II
b) Ukidanje sredstva	4	1, 5	IA _{in}
c) Dodavanje ili zamjena sredstva koje je integralni dio primarnog pakovanja			II
Uvjeti			
1. Predloženo sredstvo za doziranje mora da vrši preciznu dostavu potrebne doze proizvoda u skladu sa odobrenim načinom primjene (uputstvom za doziranje), a rezultati tih ispitivanja moraju biti dostupni.			
2. Novo sredstvo je kompatibilno sa lijekom.			
3. Izmjene ne dovode do značajnih izmjena i dopuna informacija o proizvodu.			
4. I dalje se vrši tačna dostava lijeka.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formata ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis, detaljan nacrt i sastav materijala sredstva, dobavljača, gdje je primjenjivo, i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisno od konkretnog slučaja.			
2. Dokaz o posjedovanju „CE“ znaka.			
3. Podaci koji ukazuju na tačnost, preciznost i kompatibilnost sredstva.			
4. Uzorci novog sredstva, gdje je primjenjivo (vidjeti NTA, „Requirements for samples in the Member States“).			
5. Potvrda opravdanosti za ukidanje sredstva.			
Napomena: Napominje se podnositeljima prijava B.IV.1.c) da je u slučaju izmjena čija je posljedica „novi farmaceutski oblik“ neophodno podnošenje zahtjeva za izdavanje nove dozvole za lijek.			
B.IV.2 Izmjene specifikacijskih	Uvjeti koji	Neophodna	Tip izmjene

parametara i/ili graničnih vrijednosti sredstva za doziranje lijeka	moraju biti ispunjeni	dokumentacija	
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti, koje ima značajan uticaj na kvalitet sredstva			II
d) Ukidanje specifikacijskog parametra koji ima značajan uticaj na kvalitet sredstva			II
e) Dodavanje specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za sigurnosti ili kvalitet		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)		1, 2, 5	IA
Uvjeti			
1. Izmjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrijednosti (npr. obaveze preuzete u toku procedure za izdavanje dozvole za lijek ili postupku izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formata ovisno od konkretnog slučaja).			
2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.			
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i sažetak podataka o validaciji.			
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dvije proizvodne serije, koji obuhvataju sva ispitivanja u novoj specifikaciji.			
5. Obrazloženje/procjena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.			
6. Potvrda opravdanosti za novi specifikacijski parametar i granične vrijednosti.			
B.IV.3 Izmjena postupka ispitivanja sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2	1, 2	IA
b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	1, 3	1, 2	IA
c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod ispitivanja	4	1	IA
Uvjeti			
1. Izvršena je odgovarajuća validacija u skladu sa relevantnim smjernicama i rezultati pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja.			
2. Metoda analize ostaje ista.			
3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
4. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije prijavljen kroz prijavu izmjene IA/IA _{in} .			

Dokumentacija
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formata) ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije i sažetak podataka o validaciji.
2. Uporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, uporedni rezultati analize koji pokazuju da su sadašnje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

B.V. Promjene odobrenja za stavljanje u promet koje su rezultat drugih regulatornih procedura

B.V.a) PMF/VAMF

B.V.a.1 Uvođenje novog, ažuriranog ili izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ u dosije o lijeku („PMF“ 2. korak postupka)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Prvo uvođenje novog „Plasma Master File“ koji utiče na karakteristike gotovog proizvoda			II
b) Prvo uvođenje novog „Plasma Master File“ koji ne utiče na karakteristike gotovog proizvoda		1, 2, 3, 4	IB
c) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ kada promjene utiču na karakteristike gotovog proizvoda		1, 2, 3, 4	IB
d) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ kada promjene ne utiču na karakteristike gotovog proizvoda	1	1, 2, 3, 4	IA _{in}

Uvjeti

1. Za ažurirani ili izmjenjeni i dopunjeni „Plasma Master File“ dobijen je certifikat o usklađenosti sa zakonima EU u skladu sa Aneksom I Direktive 2001/83/EC.

Dokumentacija

1. Izjava da su „PMF“ Certifikat i izvještaj o procjeni („Evaluation Report“) u potpunosti primjenjivi na odobreni proizvod, nositelj „PMF“ je dostavio „PMF“ Certifikat, izvještaj o procjeni i „PMF“ dosije „MAH“-u (gdje „MAH“ nije isti kao i nositelj „PMF“), „PMF“ Certifikat i izvještaj o procjeni zamjenjuju prethodnu „PMF“ dokumentaciju dozvole za lijek.

2. „PMF“ Certifikat i izvještaj o procjeni („Evaluation Report“).

3. Ekspertska izjava u kojoj se navode sve promjene uvedene kroz sertifikovani „PMF“ i sa evaluacijom njihovog potencijalnog uticaja na gotove proizvode, uključujući procjenu rizika specifičnih za proizvod.

4. U obrascu prijave Izmjene treba jasno navesti “postojeći” i “predloženi” „PMF“ „EMA“ Certifikat (broj koda) u „MA“ dosijeu. Kada je primjenjivo, u obrascu prijave Izmjene treba takođe jasno navesti sve ostale „PMF“ vezane za lijek, čak i kada nisu predmet prijave.

B.V.a.2 Uvođenje novog, ažuriranog ili izmjenjenog i dopunjenog „Master File“ antigena za vakcine u dosijeu o lijeku („VAMF“ 2. korak postupka)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Uvođenje novog „Master File“ antigena za vakcine			II
b) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Master File“ antigena za vakcine kada promjene utiču na svojstva gotovog proizvoda		1, 2, 3, 4	IB

c) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „ <i>Master File</i> “ antigena za vakcine kada promjene ne utiču na svojstva gotovog proizvoda	1	1, 2, 3, 4	IA _{in}
Uvjeti			
1. Za ažurirani ili izmjenjeni i dopunjeni „ <i>Master File</i> “ antigena za vakcine dobijen je certifikat o usklađenosti sa zakonima Evropske Unije u skladu s Dodatkom I Direktive 2001/83/EC.			
Dokumentacija			
1. Izjava da su „ <i>VAMF</i> “ Certifikat i izvještaj o procjeni (<i>Evaluation Report</i>) u potpunosti primjenljivi na odobreni proizvod, nositelj „ <i>VAMF</i> “ je dostavio „ <i>VAMF</i> “ Certifikat, izvještaj o procjeni i „ <i>VAMF</i> “ dosije „ <i>MAH</i> “-u (gdje „ <i>MAH</i> “ nije isti kao i nositelj „ <i>VAMF</i> “), „ <i>VAMF</i> “ Certifikat i izvještaj o procjeni zamjenjuju prethodnu „ <i>VAMF</i> “ dokumentaciju dozvole za lijek.			
2. <i>VAMF</i> Certifikat i izvještaj o procjeni („ <i>Evaluation Report</i> “).			
3. Ekspertska izjava u kojoj se navode sve promjene uvedene kroz sertifikovani „ <i>VAMF</i> “ i sa evaluacijom njihovog potencijalnog uticaja na gotove proizvode, uključujući procjenu rizika specifičnih za proizvod.			
4. U obrascu prijave Izmjene treba jasno navesti “postojeći” i “predloženi” „ <i>VAMF-EMA</i> “ Certifikat (broj koda) u „ <i>MA</i> “ dosijeku. Kada je primjenjivo, u obrascu prijave Izmjene treba takođe jasno navesti sve ostale „ <i>VAMF</i> “ vezane za lijek, čak i kada nisu predmet prijave.			

B.V.b) Upućivanje „*Referral*“

B.V.b.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu nakon Odluke Evropske komisije u skladu s procedurama navedenim u Direktivi 2001/83/EC (postupak upućivanja)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjenom se implementira ishod upućivanja*		1	IA _{in}
b) Harmonizacija dosijea o kvalitetu nije dio upućivanja i ažuriranje se vrši u cilju harmonizacije			II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz propratno pismo pismo uz prijavu izmjene: Upućivanje na respektivnu Odluku Evropske komisije			
*Napomena: Primjenjuje se u slučajevima kada nositelj odobrenja za stavljanje u promet treba da preduzme mjere da bi omogućio državama članicama da se usklade sa Odlukom Evropske komisije u roku od 30 dana nakon obavještenja u skladu sa članom 34(3) Direktive 2001/83/EC i članom 38(3) Direktive 2001/82/EC.			

B.B.c) Protokol o upravljanju izmjenama

B.V.c.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu u cilju implementacije izmjene, na zahtjev „ <i>EMA</i> “/nacionalnog nadležnog a, nakon procjene protokola o upravljanju izmjenama	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Za implementaciju izmjene nisu potrebni dodatni prateći podaci	1	1, 2, 4	IA _{in}
b) Za implementaciju izmjene potrebni su dodatni prateći podaci		1, 2, 3, 4	IB
c) Implementacija izmjene za biološki/imunološki lijek		1, 2, 3, 4, 5	IB

Uvjeti
1. Predložene izmjene su izvršene u potpunosti u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama, koji zahtijeva da se prijava izvrši odmah nakon implementacije.
Dokumentacija
1. Upućivanje na odobreni protokol o upravljanju izmjenama.
2. Izjava da je izmjena u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama i da rezultati ispitivanja ispunjavaju kriterije prihvatljivosti koji su navedeni u protokolu. Pored toga, potrebna je izjava da procjena uporedivosti nije potrebna za biološke/imunološke lijekove.
3. Rezultati ispitivanja izvršeni su u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama.
4. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu ovisno od konkretnog slučaja).
5. Kopija odobrenih specifikacije aktivne supstance ili gotovog proizvoda.

PRILOG 3.

IZMJENE SA ASPEKTA SIGURNOSTI, EFIKASNOSTI, FARMAKOVIGILANCE

C.I LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U HUMANOJ MEDICINI

C.I.1 Izmjena Sažetka karakteristika lijeka, nacрта vanjskog i unutrašnjeg pakovanja ili Uputstva za pacijenta u skladu s procedurom navedenom u Direktivi 2001/83/EC (postupak upućivanja-„Referral“)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Lijek je definisan arbitražnim postupkom „EMA“-e		1, 2, 3	IA _{in}
b) Lijek nije definisan arbitražnim postupkom „EMA“-e, ali se izmjenom implementira ishod postupka - nisu dostavljeni novi podaci od strane nositelja dozvole za lijek		1, 2, 3	IB
c) Lijek nije definisan arbitražnim postupkom „EMA“-e, ali se izmjenom implementira odluka postupka sa novim podacima dostavljenim od strane nositelja dozvole za lijek		1, 3	II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz propratno pismo uz prijavu izmjene: Upućivanje na respektivnu Odluku Evropske komisije o izmjenjenom sažetku karakteristika proizvoda, etiketama ili brošuri.			
2. Izjava da su predloženi sažetak karakteristika proizvoda, etiketa ili brošura identični za respektivne dijelove sa izmjenjenom Odlukom Evropske komisije postupku upućivanja za taj lijek.			
3. Ažurirane informacije o proizvodu.			
*Napomena: Primjenjuje se u slučajevima kada nositelj dozvole za stavljanje u promet treba da preduzme mjere da bi omogućio državama članicama da se usklade sa Odlukom Evropske komisije u roku od 30 dana nakon obavještenja u skladu sa članom 34(3) Direktive 2001/83/EC i članom 38(3) Direktive 2001/82/EC.			
C.I.2 Izmjena sažetka karakteristika, uputstva za lijek i nacрта vanjskog i unutrašnjeg pakovanja generičkih/generički hibridnih/biološki sličnih lijekova nakon procjene iste izmjene kod referentnog proizvoda.	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Implementacija izmjene(a) za koje nositelj dozvole nije dostavio nove dodatne podatke		1, 2	IB
b) Implementacija izmjene(a) za koje je potrebno da nositelj dozvole dostavi nove dodatne podatke (npr. uporedivost)			II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz popratno pismo uz prijavu izmjene, prema odredbama ovog Pravilnika.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			

C.I.3 Implementacija izmjene(a) na	Uvjeti koji	Neophodna	Tip izmjene
---	--------------------	------------------	--------------------

zahtjev „ <i>EME</i> “/Agencije nakon procjene Hitne sigurnosne mjere („ <i>Urgent Safety Restriction</i> “), harmonizovanih informacija za klasu lijekova („ <i>class labeling</i> “), Periodičnog izvještaja o sigurnosti, Plana upravljanja rizicima, narednih mjera/posebnih obaveza ili izmjena i dopuna u cilju usklađivanja sa Sažetkom karakteristika referentnog lijeka	moraju biti ispunjeni	dokumentacija	
a) Implementacija odobrenih izmjena za koje nositelj dozvole nije dostavio nove dodatne podatke		1, 2	IB
b) Implementacija izmjena za koje je potrebno da nositelj dozvole dostavi nove dodatne podatke			II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz propratno pismo uz prijavu izmjene: prema članovima 43. i 44. ovog Pravilnika, sa priloženim relevantnim izvještajem o procjeni, ako je dostupan.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
Napomena: napominje se nosiocima dozvole za stavljanje lijeka u promet da nakon što postanu dostupne nove informacije koje mogu da zahtijevaju izmjenu dozvole za lijek, potrebno je da prijave izmjenu Agenciji, prije procjene tih podataka kroz jedan od gore navedenih postupaka			
C.I.4 Izmjena vezana za značajne izmjene sažetka karakteristika lijeka koja je posljedica novih podataka o kvalitetu, pretkliničkih podataka, kliničkih podataka ili podataka farmakovigilance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
C.I.5 Izmjena klasifikacije lijeka, odnosno režima izdavanja za lijekove koji su već dobili dozvolu po centralizovanom postupku	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Za generičke/ generičke hibridne/biološki slične lijekove nakon odobrene izmjene klasifikacije referentnog lijeka		1, 2	IB
b) Sve druge izmjene klasifikacije lijeka, odnosno režima izdavanja			II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz propratno pismo uz prijavu Izmjene: dokaz o odobrenju izmjene pravnog statusa (npr. upućivanje na Odluku Evropske komisije).			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
Napomena: Za nacionalno odobrene proizvode odobrene preko „ <i>MRP/DCP</i> “, izmjene pravnog statusa se obrađuju na nacionalnom nivou (ne preko „ <i>MRP</i> “ izmjene).			
C.I.6 Izmjena(e) terapijske indikacije	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Dodavanje nove terapijske indikacije ili modifikacija odobrene terapijske indikacije			II
b) Ukidanje terapijske indikacije			IB
Napomena: Kada se dodavanje ili modifikacija terapijske indikacije obavlja u kontekstu implementacije ishoda „ <i>Referrals</i> “ ili promjene informacija o proizvodu za generički/ generički hibridni/biološki sličan proizvod nakon procjene iste izmjene kod referentnog proizvoda, primjenjuju se Izmjene C.I.1 i C.I.2.,			

C.I.7 Ukidanje:	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Farmaceutskog oblika		1, 2	IB
b) Jačine		1, 2	IB
Dokumentacija			
1. Izjava da su preostale informacije o proizvodu adekvatne uputstvu za doziranje i trajanje liječenja kako je navedeno u sažetku karakteristika proizvoda.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
Napomena: U slučajevima kada je za dati farmaceutski oblik ili jačinu dobijeno posebno odobrenje za stavljanje u promet koje je odvojeno od odobrenja za stavljanje u promet drugih farmaceutskih oblika ili jačina, ukidanje prethodnog ne smatra se izmjenom već ukidanjem dozvole za lijek.			
C.I.8 Uvođenje novog Sistema farmakovigilance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) koji nije procjenjen od strane Agencije za drugi proizvod istog nositelja dozvole za lijek			II
b) koji je procjenjen od strane Agencije za drugi proizvod istog nositelja dozvole za lijek		1	IB
Dokumentacija			
1. Novi detaljan opis sistema farmakovigilance („DDPS“)			
*Napomena: Ova Izmjena pokriva situaciju kada se primjenljivost već odobrenog sistema farmakovigilance mora procijeniti u slučaju određenih izmjena dozvole za lijek (npr. pri promjeni nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet).			
C.I.9 Izmjene postojećeg Sistema farmakovigilance opisanog u „DDPS“-u	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjena Odgovorne osobe za farmakovigilancu „QPPV“	1	1	IA _{in}
b) Izmjena kontakt podataka o „QPPV“	1	2	IA _{in}
c) Izmjene rezervne procedure „QPPV“	1	2	IA _{in}
d) Izmjena baze sigurnosnih podataka (npr. uvođenje nove baze sigurnosnih podataka koje uključuje i prijenos sigurnosnih podataka i/ili analiza i prijavljivanja u novi sistem)	1, 2, 3	2	IA _{in}
e) Izmjene većih ugovora sa drugim licima ili izacijama uključenim u ispunjavanje obaveza vezanih za farmakovigilancu i opisanih u „DDPS“, posebno u slučaju podugovaranja poslova u vezi sa elektronskim prijavljivanjem individualnih slučajeva neželjenih dejstava na lijek („ICSRs“), glavnim bazama podataka, detekcijom signala ili pripremanjem „PSUR“-ova.	1	2	IA _{in}
f) Ukidanje oblasti koje pokrivaju pisane procedure u kojima se opisuju aktivnosti farmakovigilance	1	2	IA _{in}
g) Izmjene mjesta gdje se obavljaju aktivnosti farmakovigilance	1	2	IA _{in}
h) Ostale izmjene „DDPS“-a koje ne utiču	1	2	IA

na funkcionisanje sistema farmakovigilance (npr. izmjene veće lokacije za skladištenje/arhiviranje, administrativne izmjene, ažuriranje akronima, izmjene naziva funkcija/procedura).			
i) Izmjena(e) „DDPS“-a nakon procjene istog „DDPS“-a u vezi sa drugim medicinskim proizvodom istog nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet.	4	2, 3	IA _{in}
Uvjeti			
1. Sam sistem farmakovigilance ostaje neizmjenjen.			
2. Sistem baze podataka je validiran.			
3. Transfer podataka iz drugih sistema baza podataka je validiran.			
4. Iste izmjene „DDPS“-a su uvedene za sve medicinske proizvode istog nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet (ista konačna verzija „DDPS“-a).			
Dokumentacija			
1. Posljednja verzija „DDPS“-a, uključujući a) sažeti „CV“ novog „QPPV“, b) nova izjava nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet i „QPPV“ o njihovoj raspoloživosti i sredstvima obavještanja o neželjenim dejstvima potpisana od strane novog „QPPV“ i nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet, i u kojoj se navode sve druge posljedične promjene, npr. promjene izacione šeme.			
2. Posljednja verzija „DDPS“-a i/ili posljednja verzija posebne dopune za proizvod(e), zavisno od konkretnog slučaja. Za b) ukoliko određeni kontakt podaci o „QPPV“ nisu inicijalno uključeni u DDPS, dostavljanje revidirane verzije „DDPS“-a nije potrebno/ dostavlja se samo zahtjev uz prisutnu odgovarajuću obavijest.			
3. Upućivanje na zahtev/postupak i proizvod u kojima su izmjene prihvaćene.			
Napomena: Procena „DDPS“ dostavljena kao dio novog zahtjeva za dobivanje dozvole za lijek/“ <i>extension line</i> “/ Izmjena može da dovede do promjene na zahtjev Agencije u dostavljenom „DDPS“-u. U tom slučaju, ista izmjena se može unijeti u „DDPS“ u drugim dozvolama za lijek istog nositelja dozvole za lijek kroz prijavu (grupne) izmjene Tipa IA _{in} .			

PRILOG 4.

D. „PMF/VAMF“

D.1 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja „VAMF“ certifikata	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA _{in}
Uvjeti			
1. Nositelj „VAMF“ certifikata je ista pravna osoba.			
Dokumentacija			
1. Zvaničan dokument od relevantnog nadležnog/a u kome se pominju novo ime ili nova adresa.			
D.2 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja „PMF“ certifikata	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA _{in}
Uvjeti			
1. Nositelj „PMF“ certifikata je ista pravna osoba.			
Dokumentacija			
1. Zvaničan dokument od relevantnog nadležnog a u kome se pominju novo ime ili nova adresa.			
D.3 Izmjene ili transfer sa postojećeg nositelja „PMF“ certifikata na novog nositelja „PMF“ certifikata tj. nova pravna osoba	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{in}
Dokumentacija			
1. Dokument koji uključuje identifikaciju (naziv i adresa) postojećeg nositelja „PMF“ certifikata („transferor“) i identifikaciju (naziv i adresa) nositelja na kojeg se vrši prijenos („transferee“) zajedno sa predloženim datumom implementacije potpisan od strane obje kompanije.			
2. Kopija stranice iz posljednjeg „PMF“ Certifikata - "EMA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation" .			
3. Dokaz o osnivanju novog nositelja (Izvod iz privrednog registra i engleski prevod tog izvoda) - potpisan od strane obe kompanije.			
4. Potvrda o transferu kompletne „PMF“ dokumentacije počev od inicijalne „PMF“ sertifikacije, na nositelja na kojeg se vrši prijenos („transferee“) - potpisan od strane obe kompanije.			
5. Ovlašćenje koje sadrži kontakt podatke o osobi odgovornom za komunikaciju između nadležnog a i nositelja „PMF“ certifikata - potpisano od strane nositelja na kojeg se vrši prijenos („transferee“).			
6. Pismo o preuzimanju obaveze da se ispune sve otvorene i preostale obaveze (ukoliko postoje) - potpisano od strane nositelja na kojeg se vrši prijenos („transferee“).			
D.4 Izmjena naziva i/ili adrese institucije za preradu krvi uključujući centre za prikupljanje krvi/plazme	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1, 2	1, 2, 3	IA
Uvjeti			
1. Institucija za preradu krvi ostaje ista pravna osoba.			
2. Izmjene su administrativne prirode (npr. pripajanje, preuzimanje); izmjena naziva institucije za preradu/prikupljanje krvi pod uvjetom da institucija ostaje isto pravna osoba.			
Dokumentacija			

1. Potpisana izjava da izmjena ne povlači izmjenu sistema kvaliteta unutar institucije za preradu/prikupljanje krvi.			
2. Potpisana izjava da nije došlo do izmjene liste centara za prikupljanje krvi.			
3. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea.			
D.5 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi/plazme u okviru institucije za preradu krvi koja je već uključena u „PMF“	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2, 3	IB
Dokumentacija			
1. Epidemiološki podaci o virusnim markerima vezani za centar za prikupljanje krvi/plazme iz perioda od najmanje 3 godine. Za novoosnovane centre ili u slučaju da podaci još nisu dostupni, izjava da će epidemiološki podaci biti dostavljeni prilikom narednog godišnjeg ažuriranja.			
2. Izjava da centar posluje u istim uvjetima kao ostali centri koji pripadaju instituciji za preradu krvi, kako je definisano u standardnom ugovoru između institucije za preradu krvi i nositelja „PMF“.			
3. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea.			
D.6 Ukidanje ili izmjena statusa (operativni/neoperativni) institucije/centra za prikupljanje krvi/plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1, 2	1	IA
Uvjeti			
1. Ukidanje ili izmjena statusa ne smije da bude posljedica problema vezanog za „GMP“.			
2. Institucija(e)/centar(i) moraju biti u skladu sa zakonima u pogledu inspekcija u slučaju promjene statusa iz neoperativnog u operativni.			
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea.			
D.7 Dodavanje nove institucije za prikupljanje krvi/plazme koja nije uključena u „PMF“	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
D.8 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi/plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca unutar institucije koja je već uključena u „PMF“	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2	IB
Dokumentacija			
1. Izjava da se ispitivanje vrši u skladu sa istim „SOP“-ovima i/ili metodom ispitivanja koji su već odobreni.			
2. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea.			
D.9 Dodavanje nove institucije za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca koja nije uključena u „PMF“	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
D.10 Zamjena ili dodavanje nove institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2	IB
Dokumentacija			
1. Izjava da centar za skladištenje radi u skladu sa istim „SOP“-ovima kao i već odobrena institucija.			

2. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea.

D.11 Ukidanje institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA
Uvjeti			
1. Ukidanje ne smije da bude posljedica problema vezanog za „GMP“.			
Dokumentacija			
2. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea.			
D.12 Zamjena ili dodavanje organizacije koja se bavi transportom plazme	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1	IB
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea, uključujući listu svih institucija za preradu krvi koje koriste tu transportnu izaciju, sažeti prikaz sistema koji je uspostavljen da bi se osiguralo da se transport obavlja pod odgovarajućim uvjetima (vrijeme, temperature i uskladenost sa „GMP“) i potvrda o validaciji uvjeta transporta.			
D.13 Ukidanje izacije koja se bavi transportom plazme	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA
Uvjeti			
1. Ukidanje ne smije da bude posljedica problema vezanog za „GMP“.			
Dokumentacija			
2. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea.			
D.14 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje sa „CE“ znakom koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1, 2	IA
Uvjeti			
1. Novi dijagnostički komplet za ispitivanje ima „CE“ znak.			
Dokumentacija			
1. Lista lokacija ispitivanja na kojima se koristi dijagnostički komplet.			
2. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea, uključujući ažurirane informacije o ispitivanju u skladu sa preporukama smjernice „Guideline on the Scientific Data Requirements for a PMF“.			
D.15 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje bez „CE“ znaka, koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca, kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Novi dijagnostički komplet nije prethodno bio odobren u „PMF“ u bilo kom centru za ispitivanje krvi			II
b) Novi dijagnostički komplet je prethodno odobren u „PMF“ u bilo kom centru (centrima) za ispitivanje krvi		1, 2	IA
Dokumentacija			

1. Lista ispitnih centara u kojima se dijagnostički komplet trenutno koristi i lista ispitnih centara u kojima će se dijagnostički komplet koristiti.

2. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea, uključujući ažurirane informacije o ispitivanju u skladu sa preporukama smjernice „Guideline on the Scientific Data Requirements for a PMF“.

D.16 Izmjene dijagnostičkog kompleta /metoda koji se koriste u ispitivanju pulova (ispitivanje antitijela ili antigena ili „NAT“ ispitivanje).	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
D.17 Uvođenje ili produžavanje postupka zadržavanja donacija plazme („inventory hold procedure“).	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA
Uvjeti			
1. Postupak zadržavanja donacija plazme je strožiji postupak (npr. stavljanje u promet tek nakon ponovnog testiranja davalaca).			
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi „PMF“ dosijea, uključujući razlog za uvođenje ili produžavanje perioda zadržavanja donacija plazme, lokacije na kojoj se zadržavaju donacije plazme i u slučaju izmjene postupka, model stabla odluka („decision tree“) uključujući nove uvjete.			
D.18 Ukidanje ili smanjenje perioda zadržavanja donacija plazme	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1	IB
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i dodaci „PMF“ dosijea.			
D.19 Zamjena ili dodavanje kontejnera za čuvanje krvi (npr. vrećice, boce)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Novi kontejneri za krv imaju „CE“ znak	1, 2	1	IA
b) Novi kontejneri za krv nemaju „CE“ znak			II
Uvjeti			
1. Kontejner ima „CE“ znak.			
2. Kriteriji kvaliteta krvi u kontejneru ostaju neizmjenjeni.			
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea, uključujući naziv kontejnera, proizvođača, specifikaciju rastvora antokoagulansa, potvrdu „CE“-znaka i naziv institucije za preradu krvi u kojoj se koristi kontejner.			
D.20 Izmjene skladištenja/transporta	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) uvjeti skladištenja i/ili transporta	1	1	IA
b) maksimalno vrijeme skladištenja za plazmu	1, 2	1	IA
Uvjeti			
1. Izmjene su izvršene u cilju uvođenja strožijih uvjeta i usklađivanja sa „Ph. Eur.“ zahtjevima za humanu plazmu za frakcionisanje.			
2. Maksimalno vrijeme skladištenja je kraće od prethodnog.			
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea, uključujući detaljan opis novih			

uvjeta, potvrdu o validaciji uvjeta skladištenja/transporta i naziv institucije za prerađu krvi u kojoj se vrši izmjena (ako je primjenjivo).

D.21 Uvođenje ispitivanja virusnih markera kada to uvođenje ima značajan uticaj na procjenu rizika od virusa	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II

D.22 Izmjena pripreme pula plazme (npr. metod proizvodnje, veličina pula, skladištenje uzoraka pula plazme)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1	IB

Dokumentacija

1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.

D.23 Izmjena koraka koji bi se preduzeli ako bi se retrospektivno utvrdilo da je donaciju trebalo isključiti iz obrade (“look-back” postupak).	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II

OBRAZAC 1

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA BIH

Prijava Izmjene/zahtjev za izmjenu već odobrene dokumentacije

Humani lijek

TIP APLIKACIJE (označiti sve uključene tipove)

Tip IA_{in}

Pojedinačna izmjena

Grupna izmjena

Tip IA

Tip IB

Tip IB – izmjene nepredviđene postojećom klasifikacijom izmjena (“unforeseen”)

Tip II

Izmjena koja zahtijeva izdavanje nove dozvole za lijek (“extension line”)

Izmjena(e) se odnosi(e) na: (za izmjene Tipa IB i Tipa II, označiti sve uključene tipove):

Indikacija

Pedijatrijska indikacija

Sigurnost

Izmjene nakon hitne sigurnosne mjere

Kvalitet

Godišnja izmjena za humane “influenza“ vakcine

Ostalo

DRUGI ZAHTJEVI (ukratko navesti podatke o izmjenama koje su u toku ili drugim izmjenama predanim uporedno ili zahtjevima za obnovu)

Naziv i adresa nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet:

PROIZVODI NA KOJE SE ODNOSI PRIJAVA/ZAHTJEV ¹

1.

Izmjena	Naziv lijeka	Aktivna supstanca	Farmaceutski oblik	Jačina	Pakovanje	Nositelj dozvole za lijek	Broj dozvole za lijek

2.

Izmjena	Naziv lijeka	Aktivna supstanca	Farmaceutski oblik	Jačina	Pakovanje	Nositelj dozvole za lijek	Broj dozvole za lijek

¹ Ukoliko to izmjene zahtijevaju (npr. u slučaju grupisanja izmjena) broj tabela i/ili alineja u okviru svake od tabela dodaje se po potrebi

Izmjene obuhvaćene ovim zahtjevom:

(U ovom dijelu uvrstiti odgovarajuće kopije tabelarnog prikaza tipa izmjene sa spiska klasifikacije izmjena koji se nalazi na kraju ovog obrasca i označiti odgovarajući kvadratić ; navedeni spisak klasifikacije izmjena se ne prilaže pri podnošenju prijave/zahtjeva za izmjenu)

Sažeti opis razloga za predloženu izmjenu i potvrda opravdanosti u slučaju grupisanja Izmjena ili izmjena nepredviđenih postojećom klasifikacijom izmjena (“unforeseen”)

SADAŠNJE STANJE ²	PRIJEDLOG ²

² Objasniti već odobren i predložen tekst i specifikaciju uz precizno navođenje broja dijela dosijea. Kod izmjena u Sažetku karakteristika lijeka, Uputstvu za lijek i prijedlogu/nacrtu vanjskog i unutrašnjeg pakovanja, podvući ili pregledno označiti odgovarajuće izmjene ili dostaviti novi tekst kao dodatak.

Izjava nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Podnosim prijavu/zahtjev za izmjenu odobrene dokumentacije u skladu sa navedenim prijedlozima. Izjavljujem da:

- Nema drugih izmjena osim navedenih u prijavi/zahtjevu (izuzev onih navedenih u izmjenama prijavljenim u isto vrijeme, ukoliko postoje);
- Ukoliko je primjenjivo, svi definisani uvjeti za izmjenu su ispunjeni;
- za izmjene Tipa IA: zahtjevana dokumentacija koja je definisana za navedenu izmjenu je dostavljena;
- Kod grupisanja izmjena Tipa IA koje se odnose na više od jedne dozvole za lijek, sve dozvole za lijek pripadaju istom nositelju dozvole.

Datum implementacije izmjena ³:

Datum: _____

³ Odnosi se za izmjene Tipa IB i izmjene Tipa II

Podaci o osobi odgovornoj za dokumentaciju:

Ime, prezime i zvanje: _____

Broj telefona: _____

Broj faksa: _____

E-mail: _____

Datum: _____

Potpis: _____

SPISAK KLASIFIKACIJE IZMJENA
(ne prilaže se pri podnošenju prijave/zahtjeva za izmjenu)

A. Administrativne promjene	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> A.1 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

A.2 Izmjena naziva lijeka	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> a) za lijekove koji su dobili dozvolu po Centralizovanom postupku	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> b) za lijekove koji su dobili dozvolu prema Nacionalnom postupku	IB	

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> A.3 Izmjena naziva aktivne supstance	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> A.4 Izmjena naziva i/ili adrese proizvođača (uključujući, po potrebi, relevantna mjesta kontrole kvaliteta) ili dobavljača aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa ili intermedijera koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance (ako je navedeno u dosijeu proizvoda) u slučaju kada Certifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje nije dio odobrenog dosijea.	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

A.5 Izmjena naziva i/ili adrese proizvođača gotovog proizvoda, uključujući mjesta kontrole kvaliteta	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> a) Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> b) Ostali	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	A.6 Izmjena „ATC“-koda	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen- tacije:

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	A.7 Ukidanje proizvodnih mjesta (uključujući mjesta proizvodnje aktivne supstance, intermedijera ili gotovog proizvoda, mjesta na kojem se vrši pakovanje, proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet, mjesta gdje se vrši kontrola serije ili dobavljača polaznog materijala, reagensa ili ekscipijensa (kada se pominje u dosijeu))	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen- tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.a Izmjena u proizvodnji aktivne supstance		Tip aplikacije			
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen- tacije:

B.I.a. 1 Izmjena proizvođača polaznog materijala/reagensa/intermedijera koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance ili izmjena proizvođača (uključujući, gdje je relevantno, mjesto kontrole kvaliteta) aktivne supstance, u slučaju kada Certifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje nije dio odobrenog dosijea		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Predloženi proizvođač je dio iste farmaceutske grupe kao i trenutno odobreni proizvođač	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen- tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Uvođenje novog proizvođača aktivne	II		

	supstance koji ima dosije o aktivnoj supstanci („ <i>Active Substance Master File</i> “, <i>ASMF</i>)				
<input type="checkbox"/>	c) Predloženi proizvođač koristi značajno različite načine sinteze ili uvjete proizvodnje, što potencijalno može da izmijeni važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što je kvalitativni i/ili kvantitativni profil onečišćenja koji zahtijeva kvalifikaciju, ili fizičko-hemijske karakteristike koje utiču na bioraspoloživost	II			
<input type="checkbox"/>	d) Novi proizvođač materijala za koga je neophodna procjena sigurnosti na viruse i/ili „ <i>TSE</i> “ rizika	II			
<input type="checkbox"/>	e) Izmjena se odnosi na biološki aktivnu supstancu ili polazni materijal/reagens/intermedijer koji se koristi u proizvodnji biološkog/imunološkog proizvoda	II			
<input type="checkbox"/>	f) Izmjene koje se tiču kontrole kvaliteta aktivne supstance-zamjena ili dodavanje mjesta na kome se vrši kontrola/ispitivanje serije	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.a.2 Izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Značajne izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance koje mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet, sigurnost ili efikasnost lijeka	II		
<input type="checkbox"/>	c) Izmjena se odnosi na biološku/imunološku supstancu ili upotrebu različitih supstanci hemijskog porijekla u proizvodnji biološkog/imunološkog lijeka i nije vezana za protokol	II		

<input type="checkbox"/>	d)	Izmjena se odnosi na biljni lijek i došlo je do izmjene bilo čega od sljedećeg: geografskog porijekla, proizvodnje ili postupka proizvodnje	II	
<input type="checkbox"/>	e)	Manja izmjena zatvorenog („ <i>restricted</i> “) dijela dosijea o aktivnoj supstanci („ <i>ASMF</i> “)	IB	
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.a.3 Izmjene veličine serije (uključujući raspone veličina serija) aktivne supstance ili intermedijera		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Smanjenje veličine serije	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Izmjena koja zahtijeva procjenu uporedivosti biološke/imunološke aktivne supstance.	II		
<input type="checkbox"/>	d) Ukoliko je veličina serije uvećana više od 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije	IB		
<input type="checkbox"/>	e) Veličina serije biološke/imunološke aktivne supstance je povećana/smanjena bez promjene procesa (npr. udvostručavanje linije).	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.a.4 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje aktivne supstance		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d) Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance	II		
<input type="checkbox"/>	e) Ukidanje testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance	II		
<input type="checkbox"/>	f) Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitet ili sigurnost	IB		

<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:
--------------------------	-------------------	---	---

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.a.5 Promjene aktivne supstance sezonske, prepandemijske ili pandemijske vaccine protiv humanog gripa		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) Zamjena soja/sojeva u sezonskoj, prepandemijskoj ili pandemijskoj vakcini protiv humanog gripa	II

B.I.b Izmjena u kontroli aktivne supstance		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

B.I.b.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti za aktivnu supstancu, polazni materijal/intermedijer/reagens koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti za lijekove koji podliježu Zvaničnom puštanju serije lijeka u promet („Official Batch release“)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	e) Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance i/ili gotovog proizvoda	II		
<input type="checkbox"/>	f) Izmjena izvan odobrenog obima specifikacijskih graničnih vrijednosti za aktivnu supstancu	II		
<input type="checkbox"/>	g) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti za polazni materijal/intermedijere, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne	II		

	supstance i/ili gotovog proizvoda		
<input type="checkbox"/>	h) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološke ili imunološke supstance) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen- tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.b.2 Izmjena postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala/reagensa/intermedijera koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene prethodno odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen- tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ukidanje postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala/reagensa/intermedijera, ukoliko je alternativni postupak ispitivanja već odobren.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implemen- tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) reagensa, koji nema značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implemen- tacije:
<input type="checkbox"/>	d) Izmjena (zamjena) metode biološkog/imunološkog/ imunohemijskog ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu npr. peptidna mapa, gluko-mapa, itd.	II		
<input type="checkbox"/>	e) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) aktivne supstance ili polaznog materijala/intermedijera	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.c Izmjena u sistemu zatvaranja kontejnera za aktivnu supstancu		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implemen- tacije:

B.I.c.1 Izmjena unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav za sterilne i nezamrznute biološke/imunološke aktivne supstance	II		
<input type="checkbox"/>	c) Tečne aktivne supstance (nesterilne)	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.c.2 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d) Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.c.3 Izmjena postupka ispitivanja unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum

zamjenu ili dodavanje)				implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.d.1 Izmjena perioda reanalize („re-test period“)/ perioda čuvanja ili uvjeta čuvanja aktivne supstance u slučaju kada ne postoji Certifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje („CEP“) koji pokriva period reanalize, kao dio odobrenog dosijea.		Tip aplikacije		
a) Period reanalize/period čuvanja				
<input type="checkbox"/>	1. Skraćenje	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	2. Produženje perioda reanalize u slučaju da ekstrapolacija podataka o stabilnosti nije u skladu sa „ICH“ smjernicama*	II		
<input type="checkbox"/>	3. Produženje perioda čuvanja biološke/imunološke aktivne supstance nije u skladu sa odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti.	II		
<input type="checkbox"/>	4. Produženje ili uvođenje perioda reanalize/perioda čuvanja na osnovu podataka studija stabilnosti koja obuhvata predviđeni vremenski period („real time data“)	IB		
b) Uvjeti čuvanja				
<input type="checkbox"/>	1. Uvođenje strožijih uvjeta čuvanja aktivne supstance	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementa cije:
<input type="checkbox"/>	2. Izmjena uvjeta čuvanja bioloških/imunoloških aktivnih supstanci, u slučaju kada nije izvršeno ispitivanje stabilnosti u skladu sa trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti	II		
<input type="checkbox"/>	3. Izmjena uvjeta čuvanja aktivne supstance	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.e.1 Uvođenje novog „<i>design space</i>“ ili proširenje odobrenog „<i>design space</i>“ za aktivnu supstancu:		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) Jedana proizvodna operacija/pojedinačna operacija u proizvodnom postupku (postupku sinteze) aktivne supstance uključujući i izmjene u procesnoj kontroli i/ili u postupcima ispitivanja	II
<input type="checkbox"/>	b) Postupci ispitivanja za polazne supstance/reagense/intermedijere i/ili aktivne supstance	II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.I.e.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za aktivnu supstancu	II

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	B.I.e.3 Ukidanje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za aktivnu supstancu nakon odobrenja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.a Izmjena vezana za opis i sastav gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
				<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

B.II.a.1 Izmjene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamjenu ili dodavanje boja koje se koriste za obilježavanje proizvoda.		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Izmjene natpisa, otisaka ili drugih oznaka	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Izmjene oznaka („scoring“) podionih crta namijenjenih za podjelu na jednake doze	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.a.2 Izmjena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Gastrorezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance i tablete sa podionom crtom čija je namjena podjela tablete na jednake doze	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.a.3 Promjene u sastavu (ekscipijenas) gotovog proizvoda		Tip aplikacije			
a) Promjene arome ili boje					
<input type="checkbox"/>	1. Dodavanje, ukidanje ili zamjena	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:	
<input type="checkbox"/>	2. Povećanje ili smanjenje	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:	
b) Ostali ekscipijensi					
<input type="checkbox"/>	1. Sve manje izmjene kvantitativnog sastava gotovog proizvoda vezano za ekscipijense	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:	
<input type="checkbox"/>	2. Kvalitativne ili kvantitativne izmjene u jednom ili više ekscipijenas koje mogu imati značajan uticaj na sigurnost, kvalitet ili efikasnost lijeka.	II			
<input type="checkbox"/>	3. Izmjene koje se odnose na biološki/imunološki proizvod	II			
<input type="checkbox"/>	4. Svi novi ekscipijensi koji uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla za koje su potrebni podaci o procjeni sigurnosti na viruse ili „TSE“ rizike.	II			
<input type="checkbox"/>	5. Izmjene koje su podržane studijom bioekvivalencije.	II			
<input type="checkbox"/>	6. Zamjena jednog ekscipijensa uporedivim ekscipijensom sa istim funkcionalnim karakteristikama i na sličnom nivou	IB			
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.a.4 Izmjena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu ili izmjena mase omotača kapsule		Tip aplikacije			
<input type="checkbox"/>	a) Čvrsti farmaceutski oblici za oralnu upotrebu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:	
<input type="checkbox"/>	b) Gastrozistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance kod kojih je sloj za oblaganje faktor u mehanizmu oslobađanja aktivne supstance	II			
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.II.a.5 Izmjene u koncentraciji jednodoznog parenteralnog preparata za jednokratnu primjenu, gdje količina aktivne supstance po jednoj dozi (tj. jačina) ostaje ista.	II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.II.a.6 Ukidanje kontejnera sa rastvaračem/ razblaživačem iz pakovanja	IB

B.II.b Izmjene u proizvodnji gotovog proizvoda		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

B.II.b.1 Zamjena ili dodavanje proizvodnog mjesta za dio proizvodnog procesa ili za cijeli proces proizvodnje gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Mjesto sekundarnog pakovanja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Mjesto primarnog pakovanja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije lijeka, sekundarnog pakovanja, za biološke/imunološke lijekove.	II		
<input type="checkbox"/>	d) Mjesto koje zahtijeva inicijalnu inspekciju ili inspekciju za određeni proizvod	II		
<input type="checkbox"/>	e) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije, primarnog i sekundarnog pakovanja, za nesterilne lijekove.	IB		
<input type="checkbox"/>	f) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije i sekundarnog pakovanja, za	IB		

	sterilne lijekove koji su proizvedeni aseptičnim postupkom, isključujući biološke/imunološke lijekove.		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.b.2 Izmjene uvjeta puštanja serije lijeka u promet i ispitivanja kvaliteta gotovog proizvoda		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Zamjena ili dodavanje mjesta na kojem se vrši kontrola/ispitivanje serije	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
	b) Zamjena ili dodavanje proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet			
<input type="checkbox"/>	1. Ne uključuje kontrolu/ispitivanje serije	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Uključuje kontrolu/ispitivanje serije	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	3. Uključuje kontrolu/ispitivanje serije za biološke/imunološke lijekove i jedan od metoda ispitivanja na tom mjestu je biološki/imunološki/imunohemijski metod.	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.b.3 Izmjena procesa proizvodnje gotovog proizvoda		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Manja izmjena procesa proizvodnje čvrstog farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance ili oralnog rastvora	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Značajna izmjena procesa proizvodnje koja može da ima značajan uticaj na kvalitet, sigurnosti i efikasnost lijeka	II		
<input type="checkbox"/>	c) Proizvod je biološki/imunološki lijek i izmjena zahtijeva procjenu uporedivosti.	II		
<input type="checkbox"/>	d) Uvođenje nestandardnog metoda završne sterilizacije	II		
<input type="checkbox"/>	e) Uvođenje ili povećanje količine aktivne supstance dodate u višku („ <i>overage</i> “)	II		
<input type="checkbox"/>	f) Manja izmjena procesa proizvodnje vodene	IB		

oralne suspenzije			
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.b.4 Izmjena veličine serije gotovog proizvoda (uključujući obime veličina serija)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Izmjena zahtjeva za procjenu uporedivosti biološkog/imunološkog lijeka	II		
<input type="checkbox"/>	d) Izmjena se odnosi na sve druge farmaceutske oblike koji su proizvedeni kompleksnim proizvodnim procesima	II		
<input type="checkbox"/>	e) Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za proizvode sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance	IB		
<input type="checkbox"/>	f) Veličina serije biološkog/imunološkog lijeka je povećana/smanjena bez promjene procesa proizvodnje (npr. udvostručavanje linije).	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.b.5 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje lijeka		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen

			tacije:
<input type="checkbox"/>	d) Ukidanje testa procesne kontrole koji može imati značajan uticaj na kvalitet lijeka	II	
<input type="checkbox"/>	e) Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet lijeka	II	
<input type="checkbox"/>	f) Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitet ili sigurnosti	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.c Izmjena u kontroli ekscipijenasa gotovog proizvoda	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

B.II.c.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti za ekscipijense	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/> b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/> c) Brisanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. brisanje zastarjelog parametra).	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/> d) Izmjene izvan odobrenog obima graničnih vrijednosti u specifikaciji	II		
<input type="checkbox"/> e) Brisanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet gotovog proizvoda.	II		
<input type="checkbox"/> f) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološki ili imunološki proizvod) specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet.	IIB		
<input type="checkbox"/> z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum

		implemen tacije:
--	--	---------------------

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.c.2 Izmjena postupka ispitivanja ekscipijensa		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Zamjena biološkog/ imunološkog/imunohemijskog metoda ispitivanja ili metoda u kome se koristi biološki reagens	II		
<input type="checkbox"/>	d) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.c.3 Izmjene „TSE“ rizičnog izvora ekscipijensa ili reagensa		Tip aplikacije		
a) Promjena sa „TSE“ rizičnog materijala na materijal biljnog ili sintetskog porijekla				
<input type="checkbox"/>	1. Za ekscipijense ili reagense koji se ne koriste u proizvodnji biološke/imunološke aktivne supstance ili biološkog/imunološkog lijeka	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	2. Za ekscipijense ili reagense koji se koriste u proizvodnji biološke/imunološke aktivne supstance ili biološkog/imunološkog lijeka	IB		
<input type="checkbox"/>	b) Izmjene ili uvođenje „TSE“ rizičnog materijala ili zamjena „TSE“ rizičnog materijala drugačijim „TSE“ rizičnim materijalom koji nije pokriven „TSE“ certifikatom o usklađenosti	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.c.4 Izmjena u sintezi ili prinosu („ <i>recovery</i> “) nefarmakopejskog ekscipijensa (ukoliko je opisano u dosijeu)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmene u sintezi ili prinosu („ <i>recovery</i> “) nefarmakopejskog ekscipijensa	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Postoji uticaj na specifikacije ili izmjene fizičko-hemijskih svojstava ekscipijensa koje mogu da utiču na kvalitet gotovog proizvoda.	II		
<input type="checkbox"/>	c) Ekscipijens je biološka/imunološka supstanca	II		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.d Izmjene u kontroli gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

B.II.d.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Sužavanje specifikacijskih limita za lijekove koji podliježu zvaničnom puštanju serije lijeka u promet („ <i>Official Batix release</i> “)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	e) Izmjena izvan odobrenih obima specifikacijskih graničnih vrijednosti	II		
<input type="checkbox"/>	f) Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet gotovog proizvoda	II		

<input type="checkbox"/>	g)	Dodavanje ili zamjena (isključujući biološke ili imunološke proizvode) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet	IB	
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.d.2 Izmjena postupka ispitivanja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a)	Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b)	Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c)	Zamjena biološkog/ imunološkog/imunohemijskog metoda ispitivanja ili metoda u kome se koristi biološki reagens.	II	
<input type="checkbox"/>	d)	Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje).	IB	

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.II.d.3 Izmjene vezane za uvođenje parametarskog puštanja („ <i>real-time release</i> “ ili „ <i>parametric release</i> “) u proizvodnji gotovog proizvoda	II

B.II.e Izmjene u sistemu zatvaranja kontejnera gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

B.II.e.1 Izmjene primarnog pakovanja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
a) Kvalitativni i kvantitativni sastav				
<input type="checkbox"/>	1.	Čvrsti farmaceutski oblici	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2.	Polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski	IB	

		oblici	
<input type="checkbox"/>	3.	Sterilni lijekovi i biološki/imunološki lijekovi.	II
<input type="checkbox"/>	4.	Izmjena se odnosi na pakovanje sa manjom zaštitom gdje su uključene promjene uvjeta skladištenja i/ili smanjenja roka upotrebe.	II
	b)	Vrsta kontejnera	
<input type="checkbox"/>	1.	Čvrsti, polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici	IB
<input type="checkbox"/>	2.	Sterilni medicinski proizvodi i biološki/imunološki lijekovi.	II
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II
			<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.2 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti primarnog pakovanja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a)	Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b)	Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c)	Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d)	Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet	IB	
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.3 Izmjena postupka ispitivanja primarnog pakovanja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a)	Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b)	Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum

	zamjenu ili dodavanje).			implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.4 Izmjene oblika ili dimenzija kontejnera ili zatvarača (primarno pakovanje)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Nesterilni lijekovi	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Izmjena oblika ili dimenzija vezana je za fundamentalni dio materijala za pakovanje, koji može da ima značajan uticaj na dostavljanje, upotrebu, sigurnost ili stabilnost gotovog proizvoda.	II		
<input type="checkbox"/>	c) Sterilni lijekovi	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.5 Izmjena veličine pakovanja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Izmjena broja jedinica (npr. tablete, ampule, itd.) u pakovanju			Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	1. Izmjena u okviru obima trenutno odobrenih veličina pakovanja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	2. Izmjena izvan opsega trenutno odobrenih veličina pakovanja	IB		
<input type="checkbox"/>	b) Ukidanje veličine/a pakovanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Izmjena mase punjenja/zapremine punjenja sterilnih višedoznih (ili, u slučaju jednodoznih proizvoda za parcijalnu upotrebu – „ <i>single-dose</i> “, „ <i>partial use</i>) proizvoda za parenteralnu upotrebu, i bioloških/imunoloških parenteralnih višedoznih lijekova	II		
<input type="checkbox"/>	d) Izmjena mase punjenja/zapremine punjenja višedoznih proizvoda koji nisu za parenteralnu upotrebu (ili, u slučaju jednodoznih proizvoda za parcijalnu upotrebu – „ <i>single-dose</i> “, „ <i>partial use</i> “)	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
				Datum

		implemen tacije:
--	--	---------------------

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.6 Izmjene bilo kog dijela materijala (primarnog) pakovanja koji ne dolazi u kontakt sa gotovim proizvodom (kao što je boja zatvarača, boja prstena na ampuli, štitnik za igle – (druga vrsta plastike).	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> a) Izmjena koja utiče na informacije o proizvodu	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/> b) Izmjena koja ne utiče na informacije o proizvodu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.7 Promjena dobavljača komponenti pakovanja ili medicinskog sredstva (kada se pominje u dosijeu)	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> a) Ukidanje dobavljača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/> b) Zamjena ili dodavanje dobavljača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/> c) Izmjena dobavljača sredstva za doziranje kod inhalatora	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.f.1 Izmjena roka upotrebe ili uvjeta čuvanja gotovog proizvoda	Tip aplikacije		
a) Skraćenje roka upotrebe gotovog proizvoda			
<input type="checkbox"/> 1. Pakovanja koje je u prodaji	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/> 2. Poslije prvog otvaranja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/> 3. Poslije razblaženja ili rekonstitucije	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
b) Produženje roka upotrebe gotovog proizvoda			
<input type="checkbox"/> 1. Pakovanja koje je u prodaji (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe,	IB		

	<i>„real time data“)</i>		
<input type="checkbox"/>	2. Poslije prvog otvaranja (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, <i>„real time data“</i>)	IB	
<input type="checkbox"/>	3. Poslije razblaženja ili rekonstitucije (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, <i>„real time data“</i>)	IB	
<input type="checkbox"/>	4. Produženje roka upotrebe na osnovu ekstrapolacije podataka o stabilnosti koji nisu u skladu sa „ICH“ smjernicama*	II	
<input type="checkbox"/>	5. Produženje roka upotrebe biološkog/imunološkog lijeka u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.	IB	
<input type="checkbox"/>	c) Izmjene uvjeta čuvanja za biološke lijekove, kada ispitivanja stabilnosti nisu izvršena u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.	II	
<input type="checkbox"/>	d) Izmjene uvjeta čuvanja gotovog proizvoda ili razblaženog/rekonstituisanog proizvoda	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale zmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.g.1 Uvođenje novog „design space“ ili proširenje odobrenog „design space“ za gotov proizvod, osim za biološke proizvode:		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) jedna ili više pojedinačnih operacija u procesu proizvodnje gotovog proizvoda uključujući i procesnu kontrolu i/ili postupke ispitivanja	II
<input type="checkbox"/>	b) postupci ispitivanja za ekscipijense/intermedijere i/ili gotov proizvod.	II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.II.g.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod	II

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	B.II.g.3 Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.III.1 Dostavljanje novog ili ažuriranog Certifikata o usklađenosti sa monografijom „Ph. Eur.“: - za aktivnu supstancu; - za polazni materijal/reagens/intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance; - za ekscipijens.		Tip aplikacije		
a) Certifikata o usklađenosti sa relevantnom monografijom „Ph. Eur.“				
<input type="checkbox"/>	1. Novi certifikat već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Ažurirani certifikat već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	3. Novi certifikat novog proizvođača (zamjena ili dodavanje)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
b) „TSE“ Certifikat o usklađenosti sa monografijom „Ph.Eur.“ za aktivnu supstancu/polazni materijal /reagens/intermedijer/ili ekscipijens				
<input type="checkbox"/>	1. Novi certifikat za aktivnu supstancu novog ili već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Novi certifikat za polazni materijal/reagens/intermedijer/ ili ekscipijens novog ili već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	3. Ažurirani certifikat već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.III.2 Izmjene u cilju usklađenosti sa „Ph. Eur.“ ili nacionalnom farmakopejom države članice		Tip aplikacije		
a) Izmjene specifikacije(a) prethodno nefarmakopejske supstance u cilju usklađivanja sa „Ph. Eur.“ ili nacionalnom farmakopejom države članice				
<input type="checkbox"/>	1. Aktivna supstanca	<input type="checkbox"/> A _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Ekscipijens/polazni materijal za aktivnu supstancu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

				tacije:	
<input type="checkbox"/>	b)	Izmjene u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom „Ph. Eur. „ ili nacionalne farmakopeje države članice	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c)	Izmjena specifikacije koja podrazumijeva prelaz sa nacionalne farmakopeje države članice na „Ph. Eur.“	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.IV Izmjena vezana za medicinska sredstva		Tip aplikacije			
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
					<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

B.IV.1 Izmjena sredstva za doziranje ili primjenu lijeka		Tip aplikacije			
	a)	Dodavanje ili zamjena sredstva koje nije integralni dio primarnog pakovanja			
<input type="checkbox"/>	1.	Sredstvo sa „CE“ znakom	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2.	Sredstvo za doziranje kod inhalatora	II		
<input type="checkbox"/>	b)	Ukidanje sredstva	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c)	Dodavanje ili zamjena sredstva koje je integralni dio primarnog pakovanja	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.IV.2 Izmjene specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti sredstva za doziranje ili davanje lijeka		Tip aplikacije			
<input type="checkbox"/>	a)	Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b)	Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c)	Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti, koje ima značajan uticaj na kvalitet sredstva	II		
<input type="checkbox"/>	d)	Ukidanje specifikacijskog parametra koji ima značajan uticaj na kvalitet sredstva	II		
<input type="checkbox"/>	e)	Dodavanje specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet	IB		

<input type="checkbox"/>	f) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.IV.3 Izmjena postupka ispitivanja sredstva za doziranje		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.V.a.1 Uvođenje novog, ažuriranog ili izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ u dosije o lijeku. („PMF“ 2. korak postupka)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Prvo uvođenje novog „Plasma Master File“ koji utiče na karakteristike gotovog proizvoda	II		
<input type="checkbox"/>	b) Prvo uvođenje novog „Plasma Master File“ koji ne utiče na karakteristike gotovog proizvoda	IB		
<input type="checkbox"/>	c) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ kada promjene utiču na karakteristike gotovog proizvoda	IB		
<input type="checkbox"/>	d) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ kada promjene ne utiču na karakteristike gotovog proizvoda	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.V.a.2 Uvođenje novog, ažuriranog ili izmjenjenog i dopunjenog „Master File“ antigena za vakcine u dosijeu o lijeku. („VAMF“ 2. korak postupka).		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Uvođenje novog „Master File“ antigena za vakcine	II		
<input type="checkbox"/>	b) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Master File“ antigena za vakcine kada promjene utiču na svojstva gotovog proizvoda	IB		

<input type="checkbox"/>	c) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „ <i>Master File</i> “ antigena za vakcine kada promjene ne utiču na svojstva gotovog proizvoda	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
--------------------------	---	---	--	-----------------------

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.V.b.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu nakon Odluke Evropske komisije u skladu s procedurama navedenim u Direktivi 2001/83/EC (postupak upućivanja)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Izmjenom se implementira ishod upućivanja*	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Harmonizacija dosijea o kvalitetu nije dio upućivanja i ažuriranje se vrši u cilju harmonizacije	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.V.c.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu u cilju implementacije izmjene, na zahtjev „ <i>EMA</i> “/nacionalnog nadležnog, a nakon procjene protokola o upravljanju izmjenama		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Za implementaciju izmjene nisu potrebni dodatni prateći podaci	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Za implementaciju izmjene potrebni su dodatni prateći podaci	IB		
<input type="checkbox"/>	c) Implementacija izmjene za biološki/imunološki lijek	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

C.I Izmjene sa aspekta sigurnosti i efikasnosti koje se odnose na humane proizvode		Tip aplikacije			
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Datum implementacije:

C.I.1 Izmjena Sažetka karakteristika lijeka, nacрта vanjskog i unutrašnjeg pakovanja ili Uputstva za pacijenta u skladu s procedurom navedenom u Direktive 2001/83/EC (postupak upućivanja- „ <i>Referral</i> “)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Lijek je definisan „ <i>Referral</i> “ (arbitražni postupak „ <i>EME</i> “-a)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Lijek nije definisan „ <i>Referral</i> “-om (arbitražni postupak „ <i>EME</i> “-a), ali se izmjenom	IB		

	implementira ishod „ <i>Referral</i> “-a (nisu dostavljeni novi podaci od strane nositelja dozvole za lijek)	
<input type="checkbox"/>	c) Lijek nije definisan „ <i>Referral</i> “-om (arbitražni postupak „ <i>EME</i> “-a), ali se izmjenom implementira odluka „ <i>Referral</i> “-a s novim podacima dostavljenim od strane nositelja dozvole za lijek	II

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

C.I.2 Izmjena sažetka karakteristika, uputstva za lijek i nacrt vanjskog i unutrašnjeg pakovanja generičkih/generički hibridnih/biološki sličnih lijekova nakon procjene iste izmjene kod referentnog proizvoda.		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) Implementacija izmjene(a) za koje nositelj dozvole nije dostavio nove dodatne podatke	IB
<input type="checkbox"/>	b) Implementacija izmjene(a) za koje je potrebno da nositelj dozvole dostavi nove dodatne podatke (npr. uporedivost)	II

C.I.3 Implementacija izmjene(a) na zahtjev „<i>EME</i>“/Agencije“ nakon procjene Hitne sigurnosne mjere („<i>Urgent Safety Restricion</i>“), harmonizovanih informacija za klasu lijekova („<i>class labeling</i>“), Periodičnog izvještaja o sigurnosti, Plana upravljanja rizicima, narednih mjera/posebnih obaveza ili izmjena i dopuna u cilju usklađivanja sa Sažetkom karakteristika referentnog lijeka		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) Implementacija odobrenih izmjena za koje nositelj dozvole nije dostavio nove dodatne podatke	IB
<input type="checkbox"/>	b) Implementacija izmjena za koje je potrebno da nositelj dozvole dostavi nove dodatne podatke	II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	C.I.4 Izmjena vezana za značajne izmjene sažetka karakteristika lijeka koja je posljedica novih podataka o kvalitetu, pretkliničkih podataka, kliničkih podataka ili podataka farmakovigilance	II

C.I.5 Izmjena klasifikacije lijeka, odnosno režima izdavanja za lijekove koji su već dobili dozvolu po centralizovanom postupku		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) Za generičke/generičke hibridne/biološki slične lijekove nakon odobrene izmjene klasifikacije referentnog lijeka	IB
<input type="checkbox"/>	b) Sve druge izmjene klasifikacije lijeka, odnosno	II

režima izdavanja	
------------------	--

C.I.6 Izmjena(e) terapijske indikacije	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> a) Dodavanje nove terapijske indikacije ili modifikacija odobrene terapijske indikacije	II
<input type="checkbox"/> b) Ukidanje terapijske indikacije	IB

C.I.7 Ukidanje:	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> a) Farmaceutskog oblika	IB
<input type="checkbox"/> b) Jačine	IB

C.I.8 Uvođenje novog sistema farmakovigilance	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> a) koji nije procijenjen od strane Agencije za drugi proizvod istog nositelja dozvole za lijek	II
<input type="checkbox"/> b) koji je procijenjen od strane Agencije za drugi proizvod istog nositelja dozvole za lijek	IB

C.I.9 Izmjene postojećeg Sistema farmakovigilance opisanog u „DDPS“-u.	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> a) Izmjena odgovorne osobe za farmakovigilancu „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> b) Izmjena kontakt podataka o „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> c) Izmjene rezervne procedure „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> d) Izmjena baze sigurnosnih podataka (npr. uvođenje nove baze sigurnosnih podataka koje uključuje i prijenos sigurnosnih podataka i/ili analiza i prijavljivanja u novi sistem)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> e) Izmjene većih ugovora sa drugim licima ili izacijama uključenim u ispunjavanje obaveza vezanih za farmakovigilancu i opisanih u „DDPS“, posebno u slučaju podugovaranja poslova u vezi sa elektronskim prijavljivanjem individualnih slučajeva neželjenih dejstava na	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

	lijevak („ICSRs“), glavnim bazama podataka, detekcijom signala ili pripremanjem „PSUR“-ova.			
<input type="checkbox"/>	f) Ukidanje oblasti koje pokrivaju pisane procedure u kojima se opisuju aktivnosti farmakovigilance	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	g) Izmjene mjesta gdje se obavljaju aktivnosti farmakovigilance	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	h) Ostale izmjene „DDPS“-a koje ne utiču na funkcionisanje sistema farmakovigilance (npr. izmjene veće lokacije za skladištenje/arhiviranje, administrativne izmjene, ažuriranje akronima, izmjene naziva funkcija/procedura).	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	i) Izmjena(e) „DDPS“-a nakon procjene istog „DDPS“-a u vezi sa drugim medicinskim proizvodom istog nositelja dozvole za lijek.	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

D Izmjene vezane za „PMF/VAMF“		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	D.1 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja „VAMF“ sertifikata	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	D.2 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja „PMF“ sertifikata	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	D.3 Izmjene ili transfer sa postojećeg nositelja „PMF“ sertifikata na novog nositelja „PMF“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

certifikata tj. nova pravna osoba			tacije:
-----------------------------------	--	--	---------

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.4 Izmjena naziva i/ili adrese institucije za preradu krvi uključujući centre za prikupljanje krvi/plazme	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.5 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi/plazme u okviru institucije za preradu krvi koja je već uključena u „PMF“	IB

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.6 Ukidanje ili izmjena statusa (operativni/neoperativni) institucije/centra za prikupljanje krvi/plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.7 Dodavanje nove institucije za prikupljanje krvi/plazme koja nije uključena u „PMF“	II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.8 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi/plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca unutar institucije koja je već uključena u „PMF“	IB

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.9 Dodavanje nove institucije za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca koja nije uključena u „PMF“	II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.10 Zamjena ili dodavanje nove institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	IB

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.11 Ukidanje institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	D.12 Zamjena ili dodavanje izacije koja se bavi transportom plazme	IB	

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	D.13 Ukidanje izacije koja se bavi transportom plazme	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	D.14 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje sa „CE“ znakom koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	D.15 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje bez „CE“ znaka, koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca, kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Novi dijagnostički komplet nije prethodno bio odobren u „PMF“ u bilo kom centru za ispitivanje krvi	II		
<input type="checkbox"/>	b) Novi dijagnostički komplet je prethodno odobren u „PMF“ u bilo kom centru (centrima) za ispitivanje krvi	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	D.16 Izmjene dijagnostičkog kompleta /metoda koji se koriste u ispitivanju pulova (ispitivanje antitijela ili antigena ili „NAT“ ispitivanje).	II	

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	D.17 Uvođenje ili produžavanje postupka zadržavanja donacija plazme („inventory hold procedure“).	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	D.18 Ukidanje ili smanjenje perioda zadržavanja donacija plazme.	IB

D.19 Zamjena ili dodavanje kontejnera za čuvanje krvi (npr. vrećice, boce)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) <i>“The new blood container ape CE-marked”</i>	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) <i>“The new blood container ape not CE-marked”</i>	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

D.20 Izmjene skladištenja/transporta		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) uvjeti skladištenja i/ili transporta	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) maksimalno vrijeme skladištenja za plazmu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	D.21 Uvođenje ispitivanja virusnih markera kada to uvođenje ima značajan uticaj na procjenu rizika od virusa.	II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	D.22 Izmjena pripreme pula plazme (npr. metod proizvodnje, veličina pula, skladištenje uzoraka pula plazme)	IB

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	D.23 Izmjena koraka koji bi se preduzeli ako bi se retrospektivno utvrdilo da je donaciju trebalo isključiti iz obrade (<i>“look-back”</i> postupak).	II

OBRAZAC 2

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine

ZAHTJEV ZA DAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PRVA DOZVOLA

OBNOVA DOZVOLE

OSNOVNI PODACI	
Ime lijeka: (naziv koji će pisati na dozvoli za lijek)	
“INN”:	
Farmaceutski oblik:	
Doza po jedinici mjere:	
Deklarisani sastav aktivne/ih supstance/i	
Pakovanje:	
Prijedlog veleprodajne cijene lijeka	
PODNOŠITELJ ZAHTJEVA za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet	
Zastupnik:	
Adresa:	
ODGOVORNA OSOBA za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet	
Ime, prezime:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):	

Naziv:	
Adresa:	
Navesti mjesta proizvodnje:	
NOSITELJ DOZVOLE za stavljanje lijeka u promet u zemlji porijekla	
Naziv firme:	
Adresa:	
PODACI O POSTUPKU ZA DOBIVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U EVROPSKOJ UNIJI	

Centralizovani postupak

Decentralizovani postupak

Referentna zemlja:

Broj postupka:

Datum izdavanja dozvole:

Ostale zemlje članice u postupku (popuniti odgovarajući kvadratić u tabeli prema skraćenici iz spiska zemalja Evropske Unije):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	M T	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Postupak međusobnog priznavanja

Referentna zemlja:

Broj postupka:

Datum izdavanja dozvole:

Ostale zemlje članice u postupku (popuniti odgovarajući kvadratić u tabeli prema skraćenici iz spiska zemalja Evropske Unije):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	M T	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Spisak zemalja sa skraćenicama

<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>
AT Austrija	DK Danska	HU Mađarska	LU Luksemburg	PT Portugal	
BE Belgija	EE Estonija	IE Irska	LV Letonija	RO Rumunija	
BG Bugarska	EL Grčka	IS Island	MT Malta	SK Slovačka	
CY Kipar	ES Španija	IT Italija	NL Holandija	SL Slovenija	
CZ Češka	FI Finska	LI Lihtenštajn	NO Norveška	SE Švedska	
DE Njemačka	FR Francuska	LT Litvanija	PL Poljska	UK Velika Britanija	

Nacionalni postupak:

Zemlja:

Broj i datum izdavanja dozvole:

TIP ZAHTJEVA (označiti)	
<input type="checkbox"/> Zahtjev sa potpunom dokumentacijom <input type="checkbox"/> <i>Zahtjev sa vlastitim podacima</i> <input type="checkbox"/> <i>Zahtjev sa bibliografskim podacima</i> <input type="checkbox"/> <i>Zahtjev sa mješovitim podacima</i>	
<input type="checkbox"/> Zahtjev sa skraćenom dokumentacijom <input type="checkbox"/> <i>Saglasnost nositelja dozvole referentnog lijeka</i> <input type="checkbox"/> <i>Generička dokumentacija</i>	
Studija bioekvivalencije DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> NIJE PRIMJENJIVO <input type="checkbox"/>	
<i>Referentni lijek</i>	
Ime, jačina, oblik:	
Proizvođač:	
Nositelj dozvole za stavljanje referentnog lijeka u promet :	
Datum izdavanja dozvole u BiH:	
Datum izdavanja dozvole u EU:	
Datum izdavanja dozvole u zemljama koje imaju iste zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet:	
<input type="checkbox"/> Fiksna kombinacija <input type="checkbox"/> Biološki sličan lijek	
<input type="checkbox"/> Izmjene za koje je potreban novi zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet:	
Izmjene koje se odnose na aktivnu/e supstancu/e:	
<input type="checkbox"/> Novi oblik aktivne supstance (na primjer: drugi oblik soli, estra i drugi derivati, pri čemu ostaje struktura sa istim terapijskim djelovanjem);	
<input type="checkbox"/> Zamjena aktivne supstance sa drugim izomerom, drugim kompleksom, zamjena racemata jednim enantiomerom;	
<input type="checkbox"/> Zamjena biološke supstance ili biotehnološkog proizvoda sa drugim sa drugačijom molekulskom strukturom; promjena vektora, koji se upotrebljava za dobivanje biotehnološkog materijala ili promjena izvora ćelijske banke;	
<input type="checkbox"/> Novi ligand ili mehanizam vezivanja kod radiofarmaceutskih proizvoda;	
<input type="checkbox"/> Zamjena rastvarača za ekstrakciju ili odnosa biljne supstance u biljnom preparatu pri čemu se značajno mijenjaju svojstva efikasnosti i sigurnosti primjene;	
<input type="checkbox"/> Dodatna aktivna supstanca, uključujući antigene vakcina;	
<input type="checkbox"/> Otklanjanje aktivne supstance, uključujući antigene vakcina;	
<input type="checkbox"/> Promjena količine aktivne supstance.	
Promjene jačine farmaceutskog oblika ili načina upotrebe lijeka:	
<input type="checkbox"/> Promjene biorasploživosti;	
<input type="checkbox"/> Promjene u farmakokinetici;	
<input type="checkbox"/> Izmjena ili dodavanje nove doze/jačine;	
<input type="checkbox"/> Izmjena ili dodavanje novog farmaceutskog oblika;	
<input type="checkbox"/> Izmjena ili dodavanje novog načina primjene.	

PODACI O LIJEKU	
1.	PRIJEDLOG "ATC" KLASIFIKACIJE LIJEKA:
2.	INDIKACIJE:
3.	NAČIN UPOTREBE:
4.	PAKOVANJE:
	Unutrašnje pakovanje:
	Vanjsko pakovanje:
	Količina farmaceutskog oblika u unutrašnjem pakovanju:
	Količina unutrašnjeg pakovanja u vanjskom pakovanju:
	Dodatna oprema, odnosno medicinska sredstva:
5.	ROK UPOTREBE:
5.1	ROK UPOTREBE (nakon prvog otvaranja originalnog pakovanja):
5.2	ROK UPOTREBE (nakon rekonstitucije ili razblaženja):
6.	UVJETI ČUVANJA:
7.	PRIJEDLOG REŽIMA IZDAVANJA: <input type="checkbox"/> Na recept <input type="checkbox"/> Bez recepta <input type="checkbox"/> Lijek se upotrebljava u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi (SZU) <input type="checkbox"/> Lijek se upotrebljava u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno se izdaje na recept uz napomenu, na receptu, da se radi o nastavku bolničkog liječenja (SZU/Rp) <input type="checkbox"/> Lijek se izdaje na recept specijaliste određene grane medicine, izuzetno se izdaje na recept ljekara opće prakse uz napomenu, na receptu, da se radi o preporuci specijaliste (RpSp) <input type="checkbox"/> Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi (ZU)

8.	PRIJEDLOG „EAN“- KODA:
----	-------------------------------

PODACI O NOSITELJU DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET	
---	--

9.	PODACI O PODNOSITELJU ZAHTJEVA ZA DOBIVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET	
	Naziv firme:	
	Skraćeni naziv firme:	
	Adresa:	
	Podnositelj zahtjeva:	
	<input type="checkbox"/> proizvođač	
	<input type="checkbox"/> zastupnik	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
10.	ODGOVORNA OSOBA za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Adresa firme:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
	Pravni odnos sa podnositelje zahtjeva:	
	<input type="checkbox"/> zaposlena osoba	<input type="checkbox"/> ugovor ostalo:
	ODGOVORNA OSOBA za farmakovigilancu u BiH	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Adresa firme:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
10a	ODGOVORNA OSOBA za postupak povlačenja lijeka ili serije lijeka iz prometa u BiH	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Adresa firme:	

	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
PODACI O PROIZVOĐAČU GOTOVOG LIJEKA (mjesto proizvodnje lijeka-puštanja gotovog lijeka u promet u BiH)		
11.	PODACI O PROIZVOĐAČU	
	Naziv firme:	
	Skraćeni naziv firme:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	Mjesto proizvodnje:	
	Broj dozvole za proizvodnju lijeka:	
	KONTAKT OSOBA PROIZVOĐAČA	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
12.	MJESTA PROIZVODNJE KOJA SU UKLJUČENA U ODREĐENI POSTUPAK PRI PROIZVODNJI LIJEKA	
	Naziv firme:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	Broj dozvole za proizvodnju:	
	ODGOVORNA OSOBA za proizvodnju	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
	Navesti fazu proizvodnje:	
	DA LI SE NA MJESTIMA PROIZVODNJE PROIZVOĐAČA REDOVNO VRŠI INSPEKCIJSKI NADZOR:	
	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	

NAPOMENA: fotokopirati stranu, ako je potrebno navesti više mjesta proizvodnje proizvođača koji su uključeni u određene proizvodne postupke pri proizvodnji lijeka.

13.	MJESTO/A GDJE SE VRŠI KONTROLA KVALITETA LIJEKA	
	Naziv firme:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	ODGOVORNA OSOBA za puštanje lijeka u promet	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
<i>E-mail:</i>		
14.	UGOVORNA FIRMA KOJOJ JE PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET U BIH, POVJERIO DIO PROIZVODNOG PROCESA (ukoliko je primjenjivo):	
	Naziv firme:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	Broj dozvole za proizvodnju:	
	ODGOVORNA OSOBA za proizvodnju	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
15.	PROIZVOĐAČ AKTIVNE SUPSTANCE	
	Naziv aktivne supstance:	
	Naziv firme:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
	Priloženi podaci o razvoju, proizvodnji i stabilnosti aktivne supstance („DMF“) ili dosadašnja iskustva i analize koja potvrđuju odgovarajući kvalitet aktivne supstance:	
	<p style="text-align: center;">DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>	
<p>ILI</p> <p>Priložen Certifikat o usklađenosti sa monografijama „Ph. Eur.“ („European Pharmacopoein certificate of suimability“):</p> <p style="text-align: center;">DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>		

16.	UGOVORNE FIRME KOJE SU UČESTVOVALE U STUDIJAMA BIOEKVIVALENCIJE ILI PRI VALIDACIJI PROCESA PROIZVODNJE DERIVATA KRVI (ukoliko je primjenjivo)	
	Naziv firme:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E:mail</i>	
	Uloga ugovorne firme:	

NAPOMENA: fotokopirati stranu, ako je potrebno navesti više ugovornih firmi

SASTAV LIJEKA			
17.	KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA (AKTIVNE SUPSTANCE I POMOĆNE SUPSTANCE)		
Naziv lijeka	Količina	Jedinica mjere	Referenca (npr. „Ph.Eur.“)
Aktivne supstance („INN” na jeziku koji je u službenoj upotrebi u BiH):			
Pomoćne supstance („INN” na jeziku koji je u službenoj upotrebi u BiH):			

18. LISTA MATERIJALA ŽIVOTINJSKOG ILI LJUDSKOG PORIJEKLA KOJI SU BILI UKLJUČENI U PROCES PROIZVODNJE:

NIJE IH BILO

UKLJUČENI SU BILI (označiti odgovarajuća polja):

Naziv	AS	E	R	A- "TSE"	A-O	H	„TSE” certifikat
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Itd.							

AS – aktivna supstanca;
E – ekscipijens;
R – reagensi ili kulture medijuma (uključujući one za pripremu *master* ili radne banke ćelija);
A-TSE – životinjsko porijeklo, osjetljivo na „TSE”;
A-O – životinjsko porijeklo, ostalo;
H – ljudsko porijeklo;
TSE certifikat.

19. DA LI POSTOJI CERTIFIKAT ZA „PLASMA MASTER FILE“ („PMF“):

NE

DA, certifikat se odnosi na:

AS	E	R
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AS – aktivna supstanca;
E – ekscipijens;
R – reagensi ili kulture medijuma (uključujući one za pripremu „*master*” ili radne banke ćelija).

Nositelj „PMF” Certifikata/Podnositelj zahtjeva za „PMF” Certifikat:

Broj Certifikata/Zahtjeva:	
Datum podnošenja zahtjeva:	
Datum izdavanja/zadnje obnove Certifikata:	

20.	<p>DA LI LIJEK SADRŽI ILI SE SASTOJI OD “GMO” (GENETSKO MODIFIKOVANI ORGANIZMI):</p> <p><input type="checkbox"/> NE</p> <p><input type="checkbox"/> DA</p> <p><input type="checkbox"/> priloženi dokazi nadležnog da je proizvod u skladu sa zakonima o zaštiti životne sredine</p> <p><input type="checkbox"/> nisu priloženi dokazi odgovornih a da je proizvod u skladu sa zakonima o zaštiti životne sredine</p>
21.	<p>OSTALI RELEVANTNI PODACI :</p>

<p>22. DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U DRUGIM ZEMLJAMA</p>	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	

U postupku registracije:	Zemlja: Datum zahtjeva: Zemlja: Datum zahtjeva:
Zahtjev odbijen:	Zemlja: Datum odbijanja zahtjeva: Razlog:
Predlagač povukao zahtjev prije izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet:	Zemlja: Datum povlačenja: Naziv lijeka: Razlog povlačenja:
Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet povukao lijek sa tržišta:	Zemlja: Datum povlačenja: Naziv lijeka: Razlog povlačenja:
Nadležni zemlje koji je povukao lijek sa tržišta:	Zemlja: Datum povlačenja: Naziv lijeka: Razlog povlačenja:

NAPOMENA: fotokopirati stranu ako je potrebno

DOKUMENTACIJA	
23.	STRUKTURA DOKUMENTACIJE: <input type="checkbox"/> Opći tehnički dokument („CTD”) <input type="checkbox"/> Evropski „EU”-dosije

Izjavljujem da se svi podaci koji su relevantni za ocjenu kvaliteta, sigurnosti i efikasnosti lijeka nalaze u priloženoj dokumentaciji.	
Ime, prezime i zvanje odgovorne osobe M.P.	
Datum	Potpis odgovorne osobe

Obrazac ispuniti posebno za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje

OBRAZAC 3

Na osnovu člana 44. Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj 58/08), Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, donosi

OBAVIJEST O PRIHVATANJU IZMJENE

postupajući po zahtjevu za prihvatanje izmjene:

Broj zahtjeva:	
Naziv proizvođača:	
Podnositelj zahtjeva:	<i>Navesti naziv i adresu sjedišta nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet</i>
Datum podnošenja:	<i>Navesti datum podnošenja zahtjeva</i>

Naziv lijeka:	<i>Navesti naziv lijeka</i>
Naziv aktivne supstance („INN“):	
Farmaceutski oblik:	
Doza:	
Pakovanje:	
Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet:	<i>Navesti naziv i adresu sjedišta nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet</i>

TIP izmjene:	
Datum dozvole za stavljanje lijeka u promet na koji se izmjena odnosi:	
Rok važenja dozvole za stavljanje lijeka u promet na koji se izmjena odnosi:	

U provedenom postupku na osnovu dostavljene dokumentacije/podataka i dokumenata prihvata se sljedeća izmjena:

Navesti izmjenu koja se odobrava

Pripremio:	Odobrio:
Potpis	Potpis

Dostaviti:

1. Naziv, adresa, mjesto,
2. Arhiva,
3. a/a.

M.P.

DIREKTOR

prim. mr ph. Nataša Grubiša