



Година XV
Уторак, 20. септембра 2011. године

Број/Број
75

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

ISSN 1512-7508 - српски језик

На основу члана 36. став (1), члана 37. став (6), члана 41. став (5) и члана 44. став (6) Закона о лијековима и медицинским средствима („Службени гласник БиХ“, број 58/08), министар цивилних послова Босне и Херцеговине, на приједлог Стручног савјета Агенције за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине, доноси

ПРАВИЛНИК

О ПОСТУПКУ И НАЧИНУ ДАВАЊА ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ

ДИО ПРВИ - УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 1.

Овим Правилником утврђују се поступак, услови и потребна документација за давање, обнову, укидање и измјену дозволе за стављање лијека у промет у Босни и Херцеговини (у даљем тексту: дозвола за лијек), садржај Сажетка карактеристика лијека, Упутства за пацијента.

Члан 2. (Дефиниције)

Изрази употријебљени у овом Правилнику имају сљедеће значење:

- а) Општи технички документ „*Common Technical Document*“ (у даљем тексту: „*CTD*“) је међународно договорени облик припреме документације о лијеку у поступку издавања дозволе за стављање лијека у промет;

- б) „*Electronic CTD*“ (*e-CTD*) је електронски формат документације из тачке а) овог става;
- ц) *Референтни лијек* је лијек за који је издата дозвола за стављање лијека у промет у Босни и Херцеговини, у земљама Европске Уније или у држави која има исте стандарде за квалитет ефикасност и безбједност, а на основу потпуне документације о квалитету, безбједности и ефикасности лијека према важећим захтјевима;
- д) *Лијек са добро познатом употребом активне супстанце* је лијек чија је активна супстанца добро позната, њена ефикасност доказана или призната и безбједност на прихватљивом нивоу, а који се употребљава најмање десет година као лијек у Босни и Херцеговини, Европској Унији или у другим државама које имају исте стандарде захтјева за квалитет, безбједност и ефикасност.
- е) *Лијек који садржи фиксну комбинацију активних супстанци* је лијек чија фиксна комбинација активних супстанци није прије издавања дозволе за лијек употребијена као лијек у терапијске сврхе, а свака његова поједина активна супстанца улази у састав лијека који је добио дозволу за лијек у Босни и Херцеговини, у земљама Европске Уније или у држави која има исте стандарде за квалитет, ефикасност и безбједност;
- ф) *Лијек са информацијом о пристанку* је лијек истог квалитативног и квантитативног састава у погледу активних супстанци и истог фармацеутског облика за који се у поступку добијања дозволе за лијек користи документација о квалитету, безбједности и ефикасности лијека који има дозволу за лијек у Босни и Херцеговини, уз писмени пристанак носиоца дозволе за лијек;
- г) *Генерички лијек (суштински сличан лијек)* је лијек који има исти квалитативни и квантитативни састав активних супстанци и исти фармацеутски облик као и референтни лијек и чија је биолошка еквиваленција у односу на референтни лијек доказана одговарајућим испитивањима биолошке расположивости. Истом активном супстанцом генеричког лијека сматрају се различите соли, естри, етри, изомери, мјешавине изомера, комплекси или деривати активних супстанци, осим ако се знатно не разликују по својој безбједности, односно ефикасности. Истим фармацеутским обликом генеричког лијека сматрају се различити орални облици лијека са тренутним ослобађањем;
- х) *Генерички лијек са мјешовитим подацима у документацији о безбједности и ефикасности* (у даљем тексту: генерички хибридни лијек) је лијек који не одговара у потпуности дефиницији генеричког лијека, односно за који није могуће доказати биолошку еквиваленцију испитивањима биолошке расположивости, односно у случају промјене једне или више активних супстанци, терапијских индикација, јачине, фармацеутског облика или начина примјене у односу на референтни лијек;
- и) *Биолошки сличан лијек* је лијек биолошког поријекла сличан референтном лијеку биолошког поријекла који не испуњава услове за генерички лијек у односу на разлике у сировинама и разлике у процесима израде тог биолошки сличног лијека и референтног лијека биолошког поријекла;
- ј) *Централизовани поступак за давање дозволе за лијек у Европској Унији* је поступак добијања дозволе за лијек од Европске агенције за лијекове „*European Medicines Agency*“ (у даљем тексту: „*ЕМА*“);
- к) *Децентрализовани поступак за давање дозволе за стављање у промет готовог лијека* је поступак давања дозволе за стављање лијека у промет, који се истовремено започиње у референтној и у другим државама чланицама Европске Уније учесницама истога поступка. Обавезан је за лијекове за које се не проводи централизовани поступак давања дозволе ускладу са Уредбом 726/04/ЕУ, који још нису добили дозволу за стављање у

промет у државама ЕУ, и који ће бити у промету у више од једне државе чланице ЕУ у складу са одредбама Директиве 2001/83/ЕУ;

- л) *Поступак међусобног признавања за давање одобрења за стављање у промет готовог лијека* је поступак давања дозволе за стављање лијека у промет, који се након добијања дозволе у референтној држави чланици започиње у другим државама чланицама ЕУ учесницама истог поступка и који је обавезан за лијекове за које се не проводи централизовани поступак давања дозволе у складу са Уредбом 726/04/ЕУ или децентрализовани поступак за давање дозволе за стављање у промет и који ће бити у промету у више од једне државе чланице Европске Уније, у складу са одредбама Директиве 2001/83/ЕУ;
- м) *Референтна држава* је држава која у поступку међусобног признавања или децентрализованом поступку састави извјештај о оцјени лијека, на основу којег државе учеснице одлучују о прихватљивости односа између користи и ризика лијека, односно о оцјени квалитета, безбједности примјене и дјелотворности лијека, у складу са одредбама Директиве 2001/83 ЕС;
- н) *„PSUR“* је периодични извјештај о безбједности лијека;
- о) *„Sunset Clause“* је период у коме лијек који има дозволу за стављање у промет у Босни и Херцеговини, није стављен у промет у Босни и Херцеговини, рачунајући од дана издавања дозволе за лијек;
- п) *„Referral procedures“* је арбитражни поступак који спроводи *„ЕМА“* у име Европске заједнице, а у коме врши научну процјену за одређени лијек или групу лијекова у циљу рјешавања несугласица међу земљама чланицама ЕУ. Комитет за лијекове при *„ЕМА“* даје препоруку за усаглашен став у Европској Унији. Поступак може бити покренут због забринутости око безбједносног профила лијека, због неслагања око начина употребе (примјене) лијека међу земљама чланицама и слично. На крају Комитет за лијекове даје препоруку, а *„ЕМА“* доноси одлуку коју имплементирају све државе чланице Европске Уније.
- р) *„Стандардни технички документ“* је формат регистрационе документације раније признат на територији Европске Уније, у даљем тексту: *„ЕУ“*- досије.
- с) *„Design space“* је вишедимензионална комбинација и интеракција улазних промјенљивих (варијабли) и параметара који обезбјеђују захтјевани квалитет. Рад унутар *„Design space“* није измјена, али сваки покрет изван *„Design space“* се посматра као измјена и изускује поступак одобравања код регулаторног тијела.
- т) *„Assesment report“* је извјештај о процјени документације о квалитету, ефикасности и безбједности лијека који издаје држава у Европској Унији у којој је проведено поступак давања дозволе за стављање лијека у промет по националној процедури или је била референтна држава у процедури међусобног признавања или у децентрализованој процедури.

Члан 3.

(1) Одредбе овог Правилника одговарајуће се примјењују на све лијекове за које се тражи дозвола за стављање у промет у Босни и Херцеговини, уз одређене посебности за сљедеће групе готових лијекова:

- а) ризичне лијекове и лијекове из људске крви или плазме,

- б) радиофармацевтике,
- ц) хомеопатске лијекове,
- д) хербалне лијекове,
- е) лијекове за лијечење тешких и ријетких болести,
- ф) лијекове за напредну терапију.

(2) Образац захтјева и садржај документације за групе лијекова из става (1) овог члана дати су у Додатку II, који је саставни дио овог Правилника.

(3) Поступак и начин давања дозволе за стављање традиционалног лијека у промет дефинише се посебним подзаконским актом.

ДИО ДРУГИ - ДАВАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ

Члан 4.

(1) Поступак давања дозволе за стављање лијека у промет покреће се подношењем попуњеног обрасца захтјева са одговарајућом пратећом документацијом Агенцији за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине (у даљем тексту: Агенција) у складу са одредбама Закона о лијековима и медицинским средствима (у даљем тексту: Закон) и овог Правилника.

(2) Попуњен образац захтјева са документацијом из става (1) овог члана подноси подносилац захтјева (предлагач) који има статус правног лица са сједиштем у Босни и Херцеговини (у даљем тексту: БиХ).

(3) Правно лице из става (2) овог члана може бити:

- а) произвођач са сједиштем у БиХ,
- б) правно лице са сједиштем у БиХ које заступа произвођача са сједиштем у БиХ,
- ц) правно лице са сједиштем у БиХ које заступа иностраног произвођача.

Члан 5.

(1) Подносилац захтјева за давање дозволе за стављање лијека у промет у БиХ (будући носилац дозволе) одговоран је за стављање лијека у промет у БиХ.

(2) Подносилац захтјева за давање дозволе за стављање лијека у промет из става (1) овог члана мора да одреди (именује) одговорно лице за стављање лијека у промет и одговорно лице за фармаковигиланцу у складу са чланом 32.

(3) Одговорно лице предлагача за стављање лијека у промет је лице задужено за документацију о лијеку у поступку добијања дозволе за стављање лијека у промет као и поступцима измјене, допуне и обнове дозволе.

(4) Подносилац захтјева који први пут подноси захтјев Агенцији обавезан је приложити сву документацију у складу са чланом 32. Закона. У супротном, подносилац захтјева прилаже

спецификацију раније достављених докумената и изјаву у којој наводи да су иста још увијек важећа, уколико то и јесу.

Члан 6.

(1) Образац захтјева за давање дозволе за стављање лијека у промет у БиХ, предлагач је обавезан попунити и предати на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ.

(2) Подносилац захтјева уз попуњен образац захтјева прилаже документацију о лијеку у „*CTD*“ облику.

Члан 7.

Изузетно од одредбе из члана 6. став (2) овог Правилника, предлагач може приложити документацију у облику Европског досијеа (у даљем тексту: „*EU*“-досије) само у случају када не може представити лијек у „*CTD*“ облику, а Агенција оцијени да је лијек од важности за заштиту здравља.

Члан 8.

(1) Основни дијелови „*CTD*“-а су:

- а) Модул 1: Административни подаци и информације о лијеку,
- б) Модул 2: Сажеци Модула 3, Модула 4 и Модула 5 „*CTD*“ облика,
- ц) Модул 3: Квалитет активне супстанце и готовог лијека,
- д) Модул 4: Извјештаји о претклиничким испитивањима,
- е) Модул 5: Извјештаји о клиничким испитивањима.

(2) Садржај документације у „*CTD*“ облику, те начела и захтјеви за припрему документације налазе се у Додатку I и саставни су дио овог Правилника.

(3) Садржај документације „*EU*“- досијеа налази се у Додатку III и саставни је дио овог Правилника.

(4) Када подносилац захтјева за давање дозволе за стављање лијека у промет подноси документацију у „*EU*“-досијеу обавезан је приложити Модул 1 „*CTD*“ облика умјесто одговарајућег дијела „*EU*“- досијеа.

Члан 9.

(1) Документација о лијеку прилаже се у облику копије, односно овјерене копије ако овај Правилник не прописује оригинални документ.

(2) Агенција може од предлагача тражити оригинал на увид.

(3) Дијелови документације о лијеку у „*CTD*“ облику и то Модул 1 доставља се обавезно у писаном и електронском облику, а остали дијелови документације, и то Модул 2, 3, 4 и 5 достављују се у електронском облику, док се одлуком директора из члана 75. овог Правилника не одлучи другачије.

(4) Агенција може затражити дијелове документације или комплетну документацију Модула 2, 3, 4 и 5 и у писаном облику.

(5) Агенција одређује број примјерака појединих дијелова документације о лијеку. Прописану документацију о лијеку подносилац захтјева предаје на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ или на енглеском језику.

(6) У складу са чланом 8. овог Правилника дијелови документације у „EU“-досијеу (Дио I) достављају се обавезно, у писаном облику, а дио документације у „EU“-досијеу (Дио II, III и IV) могу се доставити у електронском облику.

(7) Агенција може затражити дијелове документације или комплетну документацију „EU“-досијеа (Дио II, III и IV) и у писаном облику.

Члан 10.

(1) Формално-правно потпун захтјев подразумијева сљедеће:

- а) пропратно писмо,
- б) попуњен образац захтјева,
- ц) документацију за лијек за који се жели добити дозвола,
- д) доказ о уплати трошкова поступка,
- е) доказ о уплаћеној државној такси.

(2) Агенција разматра само формално-правно потпуне захтјеве.

Члан 11.

(Образац захтјева за давање дозволе за стављање лијека у промет)

(1) Образац захтјева за давање дозволе за стављање лијека у промет налази се у прилогу Обрасца 2 и саставни је дио овог Правилника.

(2) Образац захтјева из става (1) овог члана подноси се посебно за сваки назив, састав, фармацеутски облик, дозу, врсту и величину паковања лијека.

(3) Уз образац захтјева из става (1) овог члана предлагач је обавезан приложити сљедеће податке и документе:

- а) доказ о уплати трошкова поступка;
- б) доказ о уплаћеној државној такси;
- ц) доказ о упису подносиоца захтјева у судски регистар (оригинал или овјерена копија, не старија од шест мјесеци од дана подношења захтјева) у складу са чланом 5. став (4) овог Правилника;
- д) Рјешење Министарства спољне трговине и економских односа БиХ којим је уговор о заступању за послове добијања дозволе за стављање лијека у промет верификован, у складу са чланом 5. став (4) овог Правилника (оригинал или овјерена копија документа);
- е) дио уговора који се односи на податке о заступању произвођача у поступку давања дозволе за стављање лијека у промет, њене обнове или измјене, оригинал или овјерена копија, у случају да уговор о заступању није састављен на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ, дио уговора са подацима о заступању произвођача у поступку давања дозволе за стављање лијека у промет, њене обнове или измјене мора

- бити прописно овјерен и преведен од стране овлаштеног судског тумача, у складу са чланом 32. Закона;
- ф) доказ о осигурању одговорности произвођача за могућу штету нанесену кориснику лијека које важи за територију БиХ;
 - г) документ о именовану лица одговорног за документацију о лијеку у поступку добијања дозволе за стављање лијека у промет као и њене измјене, допуне и обнове и „*CV*“ именованог лица;
 - х) документ о именовану лица одговорног за послове фармаковигилансе и „*CV*“ именованог лица;
 - и) копије важећих производних дозвола за сва пријављена мјеста производње лијека не старије од пет година;
 - ј) потврда о испуњавању услова добре произвођачке праксе која не смију бити старија од три године, за сва производна мјеста;
 - к) приказ свих произвођача укључених у производњу готовог лијека и активне супстанце с навођењем који дио производње обављају;
 - л) копију Сертификата Европске фармакопеје за активну супстанцу („*CEP*“) или писани пристанак произвођача или власника документације о праву кориштења Главне документације о активној супстанци у сврху издавања дозволе за стављање лијека у промет („*Letter of access*“), односно изјаву произвођача активне супстанце, или произвођача готовог лијека да ће исту доставити директно Агенцији уколико она то затражи;
 - м) изјава произвођача готовог лијека да ће обезбиједити да му је достављена свака информација о било којој измјени у производњи или квалитету активне супстанце;
 - н) Сертификат Европске фармакопеје о безбједности примјене супстанци с обзиром на пренос трансмисионе спонгиформне енцефалопатије („*TSE Certifikat Ph. Eur*“), ако је примјенљиво;
 - о) списак држава у којима је лијек добио дозволу за стављане у промет, у којима је поступак давања дозволе за стављање лијека у промет у току, те у којима је захтјев за давање дозволе за стављање лијека у промет одбијен или у којима је дозвола одузета;
 - п) сертификат фармацеутског производа („*CPP*“).

(4) Подаци и документи из става (3) овог члана саставни су дио Модула 1.

(5) Упутство за припрему Модула 1 и попуњавање захтјева даје Агенција.

Члан 12. **(Модул 1)**

(1) Подносилац захтјева за стављање лијека у промет обавезан је припремити Модул 1 који садржи податке и документе према сљедећем редослиједу:

- а) пропратно писмо са списком лијекова за које се подносе захтјеви;
- б) попуњен образац захтјев из члана 11. овог Правилника,
- ц) садржај приложене документације о лијеку,
- д) подаци о лијеку и то:

- 1) приједлог Сажетка карактеристика лијека за БиХ, на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ, потписан од стране лица из члана 5. став (3) овог Правилника,
- 2) приједлог упутства за пацијента за БиХ, на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ, потписан од стране лица из члана 5. став (3) овог Правилника,
- 3) нацрт паковања за БиХ - нацрт паковања подразумијева сликовни приказ паковања или приједлог текста на паковању,
- 4) посљедњи одобрени Сажетак карактеристика лијека од стране државе чланице ЕУ уколико је лијек добио дозволу за стављање у промет у једној од држава ЕУ,
- 5) приједлог паковања са „*Brailleovim*“ писмом,
- 6) подаци о експертима за процјену саставних дијелова документације (биографски и библиографски подаци, повезаност са предлагачем и потпис експерта), и то:
 - хемијске, фармацеутске и биолошке документације/квалитет активне супстанце и готовог лијека;
 - претклиничке документације;
 - клиничке документације;
- 7) за лијекове који имају дозволу за стављање у промет у државама ЕУ (одобрени централизованим поступком, поступком међусобног признавања или децентрализованим поступком давања дозволе) прилажу се документи који то потврђују.

Члан 13. **(Сажетак карактеристика лијека)**

- (1) Подаци и садржај Сажетка карактеристика лијека штампани су у Додатку IV овог Правилника, који чини његов саставни дио.
- (2) Сажетак карактеристика лијека треба бити у потпуности усаглашен са истим документом иновативног лијека или референтног лијека на који се предлагач позива.
- (3) Изузетак од става (2) овог члана може бити у случају када су индикације под патентном заштитом, или у другом случају уз образложење предлагача.

Члан 14. **(Упутство за пацијента)**

- (1) Упутство за пацијента мора бити усклађено са подацима у Сажетку карактеристика лијека.
- (2) Подаци и садржај Упутства за пацијента штампани су у Додатку V овог Правилника, који чини његов саставни дио.
- (3) Упутство за пацијента мора бити састављено тако да буде јасно и разумљиво, те да кориснику лијека омогући поступање на одговарајући начин.
- (4) Подаци у Упутству за пацијента морају бити штампани читљиво и на начин да их није могуће избрисати.
- (5) Помоћне супстанце, као и други подаци различити за сваки поједини облик/дозу лијека морају бити наведени за сваки фармацеутски облик/дозу посебно.

(6) Листа помоћних супстанци које могу утицати на ефикасност и безбједност примјене лијека и које се обавезно наводе и на спољном паковању лијека штампане су у Додатку VI овог Правилника, који чини његов саставни део.

(7) Упутство за пацијента треба бити у потпуности усаглашено са истим документом иновативног лијека, или референтног лијека на који се предлагач позива.

(8) Изузетак од става (7) овог члана може бити у случају када су индикације под патентном заштитом, или у другом случају уз образложење предлагача.

Члан 15.

Нацрт паковања треба бити урађен у складу са одредбама Правилника о садржају и начину означавања спољног и унутрашњег паковања лијека.

Члан 16.

(1) Назив готовог лијека на „*Brailleovom*“ писму наводи се на спољном паковању лијека, али не мора бити одштампан на унутрашњем паковању (нпр. блистер, ампула или бочица).

(2) Ако је произвођач готовог лијека навео назив лијека на „*Brailleovom*“ писму на спољњем паковању, исто може учинити и на унутрашњем паковању лијека.

(3) За лијекове који немају спољно паковање назив лијека на „*Brailleovom*“ писму произвођач може ставити на унутрашње паковање.

(4) Тачке „*Brailleovog*“ писма могу бити утиснуте било гдје на спољном или унутрашњем паковању лијека тако да основни текст буде лако читљив.

Члан 17.

Одредбе изречене у члану 16. постају обавезујуће 5 (пет) година од дана ступања на снагу овог Правилника.

Члан 18.

(Списак држава у којима је лијек одобрен и у којима је поступак у току)

(1) За лијек који има дозволу за стављање у промет у другим државама прилаже се списак држава у којима је лијек одобрен (са називом лијека, датумом и бројем дозволе) у којима је поступак давање дозволе у току (са називом лијека и датумом подношења захтјева), те у којима је захтјев за давање дозволе одбијен или у којима је дозвола одузета.

(2) На захтјев Агенције предлагач је дужан доставити копију дозволе или дозволу из става (1) овог члана.

Члан 19.

(Подаци о експертима за процјену документације)

(1) Подаци о експертима за процјену фармацеутске, претклиничке и клиничке документације садрже кратки „*CV*“ експерта (име и презиме, образовање, додатна усавршавања и занимање).

(2) Експерт из става 1. овог члана мора бити стручно лице са одговарајућим квалификацијама и искуством у области за коју ради процјену документације.

Члан 20. (Фармаковигиланса)

(1) Опис фармаковигилантног система, план управљања ризицима, те начин израде и учесталост подношења Периодичног извјештаја о безбједности (у даљем тексту: „*PSUR*“) израђују се у складу са прописима о фармаковигиланси.

(2) Документ из става (1) овог члана подносилац захтјева може доставити једном Агенцији, а у каснијим захтјевима се у облику изјаве позивати на већ достављену документацију.

(3) Задњи доступни „*PSUR*“ предаје се у Модулу 5, тачка 5.3.6. – Извјештај о искуствима након давања дозволе за све лијекове који се налазе у промету у било којој држави, заједно са захтјевом за давање дозволе за стављање лијека у промет у БиХ.

Члан 21. (Документација о лијеку)

(1) Документација из члана 6. став (2) овог Правилника подразумијева:

Захтјев са потпуном документацијом:

- а) захтјев са властитом документацијом;
- б) захтјев са библиографском документацијом („*well-established medicinal use*“);
- ц) захтјев са мјешовитим подацима.

Захтјев са скраћеном документацијом:

- а) захтјев за генерички лијек;
- б) захтјев са позивањем на документацију референтног лијека.

Захтјев за биолошки сличан лијек који не одговара у потпуности појму генеричког лијека,

Захтјев за лијек који садржи фиксну комбинацију активних супстанци.

(2) Документација мора садржавати податке било да су они у корист или против квалитета, безбједности и ефикасности лијека, односно све податке који су потребни за оцјену корист/ризик при примјени лијека на прописан начин.

ЗАХТЈЕВ СА ПОТПУНОМ ДОКУМЕНТАЦИЈОМ

Члан 22. (Захтјев са сопственом документацијом)

Захтјев са сопственом потпуном документацијом садржи:

- а) сопствене податке о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању лијека, односно о квалитету лијека;
- б) сопствене податке о претклиничком, односно фармаколошко-токсиколошком испитивању лијека;
- ц) сопствене податке о клиничком испитивању лијека.

Члан 23.

(Захтјев са библиографским подацима)

(1) Захтјев са библиографским подацима садржи:

- а) сопствене податке о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању лијека, односно о квалитету лијека;
- б) библиографске податке о претклиничком, односно фармаколошко-токсиколошком испитивању лијека;
- ц) библиографске податке о клиничком испитивању лијека.

(2) Библиографски подаци могу се користити само уз доказ да је активна супстанца добро позната, да је позната и прихватљива њена безбједност и доказана ефикасност и да се користи као лијек најмање десет година у БиХ, ЕУ или у другим државама које имају исте стандарде захтјева за квалитет, безбједност и ефикасност.

(3) Документација из става (1) овог члана мора садржавати све податке који омогућавају процјену безбједности и ефикасности, те укључити или се позвати на преглед одговарајуће литературе, узимајући у обзир испитивања прије и након стављања лијека у промет и објављену научну литературу која се односи на искуства у облику епидемиолошке студије, а нарочито упоредне епидемиолошке студије.

(4) За податке о испитивању безбједности и/или ефикасности који недостају потребно је приложити писано образложење експерта да иако нису приложени сви подаци о лијеку, који нису доступни из литературе, то неће утицати на могућност оцјене односа корист/ризик лијека.

(5) Предлагач је обавезан да узме у обзир искуства након стављања у промет других готових лијекова са истом активном супстанцом.

Члан 24.

(Захтјев са мјешовитим подацима)

Захтјев са мјешовитим подацима садржи:

- а) сопствене податке о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању лијека, односно о квалитету лијека;
- б) мјешовите, односно дјелимично сопствене, дјелимично библиографске податке о претклиничком, односно фармаколошко-токсиколошком испитивању лијека (који показују безбједносни профил лијека);
- ц) мјешовите, односно дјелимично сопствене, дјелимично библиографске податке о клиничком испитивању лијека (који показују ефикасност лијека).

ЗАХТЈЕВ СА СКРАЋЕНОМ ДОКУМЕНТАЦИЈОМ

Члан 25.
(Захтјев за генерички лијек)

- (1) Захтјев за генерички лијек са скраћеном документацијом садржи:
- а) сопствене податке о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању лијека, односно о квалитету лијека;
 - б) позивање на податке о претклиничком, односно фармаколошко-токсиколошком испитивању референтног лијека;
 - ц) позивање на податке о клиничком испитивању референтног лијека;
 - д) доказе о суштинској сличности референтног лијека и лијека за који се подноси захтјев за давање дозволе;
 - е) доказ да је референтни лијек у промету најмање 8 (осам) година у ЕУ или у БиХ, или у другим државама које имају исте стандарде за квалитет, безбједност и ефикасност лијека.

(2) Ако референтном лијеку није дата дозвола за стављање у промет у БиХ, подносилац захтјева обавезан је, у складу са чланом 34. став (1) тачка ц) Закона, навести државу ЕУ у којој референтни лијек на коју се позива, има дозволу за стављање у промет и навести годину добијања прве дозволе.

(3) Уз захтјев из става (1) овог члана подносилац захтјева обавезан је приложити документацију о лијеку прописану за Модул 1, 2, 3 и тачка 5.3.1. Модула 5, као и податак о растворљивости и пермеабилности активне супстанце.

(4) Уз документацију дефинисану чланом 12. овог Правилника, уз захтјев за генерички лијек, подносилац захтјева обавезан је доставити и образложење за избор референтног производа.

(5) Приложени претклинички и/или клинички извјештаји експерата у дијелу Модула 2 морају бити посебно усмјерени на процјену основаности тврдње о суштинској сличности лијека.

(6) Генерички лијек у склопу свог назива мора садржавати и назив произвођача.

(7) Ако се ради о генеричком хибридном лијеку, односно о лијеку који је намијењен за различиту терапијску примјену или је у различитом фармацеутском облику или има други пут примјене или је у различитим дозама или начину дозирања, у односу на референтни лијек, поред документације дефинисане овим чланом подносилац захтјева је обавезан доставити и резултате одговарајућих токсиколошких, фармаколошких испитивања и/или клиничких испитивања којима ће се поткријепити разлике у односу на референтни лијек.

Члан 26.
(Захтјев са позивањем на документацију референтног лијека)

Захтјев са позивањем на документацију референтног лијека садржи:

- а) позивање на документацију о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању референтног лијека о претклиничком, односно фармаколошко-токсиколошком испитивању референтног лијека и/или клиничком испитивању лијека;
- б) доказ да је носилац дозволе за стављање у промет референтног лијека сагласан са позивањем на његову документацију о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању референтног лијека о претклиничком, односно фармаколошко-токсиколошком испитивању референтног лијека и/или клиничком испитивању

лијека, сагласност није потребна када је подносилац захтјева исто правно лице, а умјесто сагласности предлагач прилаже изјаву којом потврђује истовјетност правног лица из члана 5. став (4) овог Правилника.

ЗАХТЈЕВ ЗА БИОЛОШКИ СЛИЧАН ЛИЈЕК КОЈИ НЕ ОДГОВАРА У ПОТПУНОСТИ ПОЈМУ ГЕНЕРИЧКОГ ЛИЈЕКА

Члан 27.

(1) Захтјев за биолошки сличан лијек који не одговара у потпуности појму генеричког лијека, садржи:

- а) сопствене податке о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању лијека, односно о квалитету лијека;
- б) позивање на податке о претклиничком, односно фармаколошко-токсиколошком испитивању референтног лијека и податке, односно резултате одговарајућих претклиничких, односно фармаколошко-токсиколошких испитивања лијека који се односе на разлике у односу на референтни лијек;
- ц) позивање на податке о клиничком испитивању референтног лијека и податке, односно резултате одговарајућих клиничких испитивања лијека који се односе на разлике у односу на референтни лијек.

(2) Документација из става (1) овог члана треба садржавати додатне податке о проведеним претклиничким и клиничким испитивањима у сврху доказивања сличности двају биолошких лијекова.

ЗАХТЈЕВ ЗА ЛИЈЕК КОЈИ САДРЖИ ФИКСНУ КОМБИНАЦИЈУ АКТИВНИХ СУПСТАНЦИ

Члан 28.

(1) Захтјев за лијек који садржи фиксну комбинацију активних супстанци, садржи:

- а) сопствене податке о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању лијека, односно о квалитету лијека;
- б) податке о претклиничком, односно фармаколошко-токсиколошком испитивању лијека;
- ц) податке о клиничком испитивању лијека.

(2) Ако се захтјев за давање дозволе односи на лијек који садржи фиксну комбинацију активних супстанци, која свака за себе већ улазе у састав лијекова који су добили дозволу за стављање у промет у БиХ, или у другим државама које имају исте стандарде за квалитет безбједност и ефикасност, потребно је доставити податке само о фиксној комбинацији, а не и о свакој активној супстанци понаособ.

Члан 29.

Уз захтјев за давање дозволе за стављање лијека у промет из групе лијекова са одређеним посебностима из члана 2. овог Правилника, подносилац захтјева доставља документацију припремљену у складу са Додатком I и II овог Правилника.

Члан 30.

(1) Документација за лијекове из људске крви или људске плазме мора садржавати и податке о изворном материјалу–људској плазми у Модулу 3 „*CTD*“-облика, или у дијелу II Ц „*EU*“-досијеа или у одвојеној главној документацији о плазми („*Plasma Master File*“-*PMF*).

(2) Одвојени дио главне документације о плазми садржи потребне податке о карактеристикама људске плазме која се користи као изворни материјал или сировина у производњи активне супстанце, помоћних супстанци или лијекова.

(3) Главна документација о плазми мора бити достављена Агенцији једном годишње на оцјену након давања дозволе за стављање у промет готовог лијека.

(4) Документација за вакцине мора да садржи податке о антигену вакцина у Модулу 3 „*CTD*“-облика или у дијелу IIIЦ „*EU*“-досијеа или у одвојеној главној документацији о антигену вакцина („*Vaccine Antigen Master File*“ – *VAMF*), изузев за вакцину против грипе.

(5) Одвојени дио документације о антигену вакцине садржи потребне податке о биолошкој, фармацеутској, хемијској природи активне супстанце тј. антигена вакцине за коју се тражи дозвола за стављање у промет.

Члан 31.

Ако готов лијек садржи комбинацију лијека и медицинског средства које омогућава примјену лијека и с лијеком чини цјеловит производ, прилаже се документација за медицинско средство којом се потврђује квалитет, безбједност и ефикасност тог медицинског средства или важећи „*CE*“ знак.

Члан 32.

(1) У поступку давања дозволе за стављање лијека у промет у БиХ за лијекове којима се дозвола за стављање у промет издаје централизованим поступком (у даљем тексту: „*CP*“) у „*EMA*“, децентрализованим поступком (у даљем тексту: „*DP*“) или поступком међусобног признавања (у даљем тексту: „*MRP*“) у државама ЕУ, тражи се обавезно достављање документа „*Assesment report*“ у оквиру приложене документације.

(2) За лијекове из става (1) овог члана потребно је приложити и изјаву да је достављена документација идентична документацији која је била приложена у „*EMA*“ (за „*CP*“), или референтној држави (за „*DP*“, „*MRP*“), као и изјаву да је лијек који се пласира на тржиште БиХ идентичан и са истим мјестом производње као и лијек који се пласира на тржиште ЕУ.

(3) За лијекове из става (1) овог члана тражи се и обавезно достављање дозволе (ауторизације) Европске Комисије (за „*CP*“), односно референтне државе (за „*DP*“ или „*MRP*“) у оквиру приложене документације.

Члан 33.

(1) Код лијекова који нису прошли „CP“, „MRP“ или „DP“, поступак давања дозволе за стављање лијека у промет трајаће 210 дана у складу са чланом 37. Закона, а Комисија за лијекове ће оцјењивати документацију.

(2) Код лијекова који су прошли „CP“, „MRP“ или „DP“ и уз то су донијели додатну документацију из члана 32. овог Правилника, поступак ће трајати 150 дана, а Комисија за лијекове ће оцјењивати квалитет, безбједност и ефикасност лијека кроз оцјену „Assesment report“.

(3) Агенција утврђује исправност и потпуност поднесеног захтјева и процјењује достављену документацију о лијеку у складу са одредбама Закона и овог Правилника.

(4) Ако Агенција утврди да захтјев за давање дозволе није формално-правно потпун затражиће од подносиоца захтјева да, у року којег одреди Агенција, захтјев допуни.

(5) Ако подносилац захтјева у року из става (2) овог члана не допуни или исправи захтјев, односно не достави додатну документацију или одговарајуће образложење, Агенција ће захтјев одбацити закључком против којег није допуштена жалба већ се против тог закључка може покренути управни спор.

(6) Агенција може током поступка давања дозволе за стављање лијека у промет писаним путем од подносиоца захтјева затражити додатну документацију или одговарајуће образложење за што му може одредити рок.

(7) Подносилац захтјева обавезан је доставити на тражење Агенције узорке лијека и/или референтне стандарде у року који одреди Агенција.

Члан 34.

(1) Дозвола за стављање лијека у промет садржи сљедеће податке:

- а) назив и адреса носиоца дозволе за стављање лијека у промет;
- б) назив готовог лијека;
- ц) назив и адреса произвођача (административно сједиште);
- д) назив и адреса произвођача готовог лијека (мјесто производње готовог лијека);
- е) интернационални незаштићен назив („INN“) на латинском језику, или на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ;
- ф) „ATC“-код;
- г) фармацеутски облик;
- х) квалитативни и квантитативни састав активне/их супстанци;
- и) доза по јединици мјере;
- ј) врста и величина паковања;
- к) рок важења дозволе,
- л) режим издавања лијека,
- м) посебне ознаке,
- н) „EAN“-код.

(2) Саставни дио дозволе из става (1) овог члана је одобрени Сажетак главних карактеристика лијека, Упутство за пацијента и одобрен приједлог паковања лијека или већ израђено паковање лијека на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ.

Члан 35.

(1) Након добијања дозволе за стављање лијека у промет носилац дозволе обавезан је обавијестити Агенцију о било којем ограничењу или забрани која се односи на тај лијек, а која је донесена у било којој држави у којој је лијек одобрен за промет, или о одбијању његовог захтјева за стављање лијека у промет.

(2) Носилац дозволе обавезан је доставити Агенцији свако обавјештење које има утицаја на оцјену односа ризик/корист при примјени лијека на прописан начин.

Члан 36.

(1) У року три године након издавања дозволе за стављање лијека у промет, носилац дозволе обавезан је, у складу са чланом 40. став (3) Закона, тај лијек ставити у промет.

(2) Агенција може на основу образложења носиоца дозволе, а у интересу јавног здравља, одступити од имплементације „*Sunset Clause*“.

(3) Ако готов лијек носилац дозволе није ставио у промет у року из става (1) овог члана, Агенција ће рјешењем укинути дозволу за стављање у промет тога лијека.

(4) Лијек се не може ставити у промет без спроведене анализе прве серије лијека у складу са чланом 79. став (1) тачка б) Закона.

(5) Агенција ће сматрати да је лијек стављен у промет ако је у промет стављен барем један фармацеутски облик, доза или величина паковања за који је Агенција дала дозволу за стављање у промет.

ДИО ТРЕЋИ - ИЗМЈЕНА У ДОКУМЕНТАЦИЈИ О ЛИЈЕКУ

Члан 37.

Носилац дозволе за стављање лијека у промет обавезан, је у складу са чланом 44. Закона, Агенцији пријавити сваку измјену у документацији о лијеку на основу које је издата дозвола за стављање лијека у промет.

Члан 38.

(1) Измјене могу бити:

- а) мање или једноставније измјене - измјене Типа I;
- б) веће или сложеније измјене - измјене Типа II;
- ц) измјене за које је потребан нови захтјев за давање дозволе.

(2) Мање измјене из става (1) тачка а) овог члана могу бити: измјене Типа IA_{in}, измјене Типа IA и измјене Типа IB.

Члан 39.

Листа измјена Тип IA, Тип IA_{in}, Тип IB и Тип II, проширење дозволе, као и услови пријављивања, те одговарајући дијелови документације коју треба доставити зависно о пријављеној измјени, налазе се у Додатку VII овог Правилника који чини његов саставни дио.

Члан 40.

(1) Измјена Типа IA је измјена која има само минималан утицај, или нема уопште утицај на квалитет, безбједност или ефикасност лијека.

(2) Сљедеће измјене се класификују као мање измјене Типа IA:

- а) измјене чисто административне природе које су везане за идентитет и контакт податке:
 - 1) носилац дозволе за лијек;
 - 2) произвођача или добављача било којег полазног материјала, реагенса, интермедијера, активне супстанце која се користи у производном процесу или готовом производу;
- б) измјене везане за укидање било којег производног мјеста, укључујући мјесто производње активне супстанце, интермедијера или готовог производа, мјесто на коме се врши паковање произвођача одговорног за пуштање серије лијека у промет, мјеста на коме се врши контрола серије;
- ц) измјене везане за мање измјене одобреног поступка физичко-хемијског испитивања, при чему одговарајуће валидације и резултати показују да је нови поступак најмање еквивалентан претходном поступку испитивања;
- д) измјене везане за измјене спецификација активне супстанце или ексципијенса у циљу усклађивања са важећом монографијом Европске фармакопеје или националне фармакопеје земље чланице, при чему је измјена извршена искључиво у циљу усклађивања са фармакопејом и спецификације лијека остају неизмјењене;
- е) измјене везане за измјене материјала за паковање који не долази у додир са лијеком, који не утиче на доставу, употребу, безбједност или стабилност лијека;
- ф) измјене везане за успостављање строжијих спецификацијских лимита, при чему промјена није посљедица обавезе проистекле из претходне процјене спецификацијских прегледа лимита и није посљедица неочекиваних догађаја који су настали у току производње.

(3) Измјене Типа IA носилац дозволе обавезан је пријавити унутар 12 мјесеци од дана имплементације предметне измјене и то у форми годишњег извјештаја („*annual reports*“) што се означава као „*Do and tell*“ процедура.

(4) Уколико нека измјена која припада измјенама из става (2) овог члана захтијева брзо пријављивање Агенцији, одмах након имплементације, означава се као измјена Типа IA_{in}.

(5) Носилац дозволе може измјену Типа IA пријавити и у склопу пријаве измјене Типа IA_{in}, или уз пријаву неке друге измјене чија се имплементација тек очекује, умјесто да чека годишњи извјештај из става (2) овог члана.

Члан 41.

(1) Измјена Типа IB је измјена која није ни мања измјена Типа IA ни већа измјена Типа II нити измјена за коју је потребан нови захтјев за давање дозволе.

(2) Измјене Типа IB захтијевају претходно одобрење и морају бити пријављене од стране носиоца дозволе прије примјене („*Tell, Wait and Do procedure*“).

Члан 42.

(1) Већа измјена Типа II је измјена која може да има значајан утицај на квалитет, безбједност или ефикасност лијека.

(2) Сљедеће измјене се класификују као веће измјене Типа II:

- а) измјене везане за додавање нових терапијских индикација или модификацију постојећих;
- б) измјене везане за значајне измјене Сажетка карактеристика лијека као посљедица нових сазнања у вези са квалитетом, претклиничких или клиничких сазнања или сазнања у вези са фармаковигилансом;
- ц) измјене које се односе на промјену класификације лијека, односно промјену режима издавања лијека;
- д) измјене везане за измјене изван обима одобрених спецификација, лимита или критеријума прихватљивости;
- е) измјене везане за значајне измјене производног процеса, формулације, спецификација или профила онечишћења активне супстанце или лијекова који могу да имају значајан утицај на квалитет, безбједност или ефикасност лијека;
- ф) измјене везане за модификације у производном процесу или производним мјестима активне супстанце за биолошке лијекове;
- г) измјене везане за увођење новог „*Design Space*“ или проширење одобреног, гдје је „*Design Space*“ израђен у складу са релевантним европским и међународним научним смјерницама;
- х) измјене везане за измјену динамике подношења „*PSUR*“-а измјена динамике подношења „*PSUR*“-а може имати за посљедицу учесталије или мање учестало подношење „*PSUR*“-а, у складу са Правилником о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених дејстава на лијекове;
- и) измјене везане за измјене активне супстанце за сезонску, препандемијску или пандемијску вакцину против хуманог грипа.

Члан 43.

(1) Измјене због ванредних безбједносних мјера су измјене због нових сазнања у вези примјене лијека, због којих је потребно неодложно, а ради заштите здравља становништва, ограничити примјену лијека у односу на одобрену примјену, нпр. сузити терапијско подручје, промијенити дозирање, ограничити примјену лијека на уску популацију, проширити контраиндикације, мјере упозорења или друго.

(2) Ако носилац дозволе предузме ванредну безбједносну мјеру или мјере, обавезан је о предузетом, без одлагања, писаним путем обавијестити Агенцију.

(3) Ванредна безбједносна мјера или мјере из става (1) овог члана је прихваћена ако Агенција у року од 24 часа од пријема писаног обавјештења не затражи предузимање додатних безбједносних мјера.

(4) Носилац дозволе обавезан је, у случају из става (1) и (2) овог члана Агенцији поднијети захтјев за одобрење измјене са документацијом, у складу са одредбама овог Правилника, најкасније у року од 15 дана од дана примјене ванредне безбједносне мјере.

(5) Ако Агенција наложи носиоцу дозволе предузимање ванредних безбједносних мјера, носилац дозволе обавезан је предузети те мјере без одлагања и поднијети захтјев за одобрење измјене са документацијом, у складу са одредбама овог Правилника, у року који одреди Агенција.

Члан 44.

(1) Измјена периодичности подношења „*PSUR*“-а је већа измјена (Тип II).

(2) Периодичност подношења „*PSUR*“-а може бити измјењена на захтјев Агенције или носиоца дозволе.

(3) Измјена периодичности подношења „*PSUR*“-а може имати за посљедицу учесталије или мање учестало достављање „*PSUR*“-а у складу са прописом о фармаковигиланси.

(4) Периодичност подношења „*PSUR*“-а не може бити дужа од три године.

(5) Подносилац захтјева може предложити измјену периодичности достављања „*PSUR*“-а и у току поступка за давање дозволе за стављање лијека у промет или обнове дозволе, при чему обавезно доставља и образложење захтјева за измјену периодичности достављања „*PSUR*“-а.

(6) За лијекове са дозволом за стављање лијека у промет у државама чланицама ЕУ, прихвата се периодичност подношења, у складу са усвојеном динамиком израде, рођендан „*PSUR*“-а.

Члан 45.

(1) Измјена информација наведених у Опису фармаковигилантног система је већа измјена (Тип II), осим промјене одговорног лица за фармаковигилансу или његовог замјеника, односно измјене података у њиховом „*CV*“-у или контакт података које представљају мање измјене (Тип IA).

(2) Измјену Плана управљања ризицима треба предати у исто вријеме када се предаје „*PSUR*“ за готов лијек, односно у сљедећим случајевима:

а) на захтјев Агенције, у најкраћем могућем року;

б) ако нове безбједносне информације имају утицај на План управљања ризицима, у најкраћем могућем року;

ц) у року од 60 дана од сазнања важне фармаковигилантне информације или од тренутка расположивих резултата испитивања безбједности лијека.

(3) У захтјеву за одобрење измјене Плана управљања ризицима носилац дозволе обавезан је укратко описати измјене у односу на раније прихваћени План управљања ризицима.

(4) Ако нема измјена у Плану управљања ризицима у тренутку предаје „*PSUR*“-а, носилац дозволе обавезан је о томе писмено обавијестити Агенцију.

Члан 46.

(1) Веће измјене у документацији о лијеку за које је потребно проширити дозволу подношењем новог захтјева за давање дозволе за стављање тог лијека у промет:

а) Измјене које се односе на активну супстанцу:

- 1) други физичко-хемијски облик активне супстанце: со, естер, етер, комплекс, дериват и други (уз исти терапијски дио молекуле) с тим да се значајно не мијењају особине супстанце у погледу ефикасности и безбједности примјене;
- 2) други стереохемијски облик активне супстанце: други изомер, смјеса изомера или замјена смјесе изомера једним изомером (тј. замјена рацемата изомером) с тим да се значајно не мијењају особине супстанце у погледу ефикасности и безбједности примјене;
- 3) замјена активне супстанце биолошког поријекла или активне супстанце добијене биотехнологијом са другом супстанцом незнатно различите хемијско-физичке структуре (молекулске) модификација вектора који се употребљава да би се произвео антиген/извор супстанци, укључујући нову банку ћелија из различитог извора с тим да се значајно не мијењају особине супстанци у погледу дјелотворности и безбједности примјене;
- 4) нови лиганд или механизам везивања за радиофармацеутик;
- 5) замјена растварача за екстракцију или односа биљне супстанце у биљном препарату при чему се значајно не мијењају својства ефикасности и безбједности примјене.

б) Измјене које се односе на јачину/дозу, фармацеутски облик или начин примјене лијека:

- 1) измјена биолошке расположивости активне супстанце из готовог лијека;
- 2) измјена фармакокинетичких особина, нпр. измјена брзине ослобађања активне супстанце;
- 3) измјена или додавање нове дозе/јачине;
- 4) измјена или додавање новог фармацеутског облика;
- 5) измјена или додавање новог начина примјене.

(2) Уз захтјев из става (1) овог члана подносилац захтјева обавезан је доставити одговарајућу документацију, у складу са одредбама Закона и правилника донесених на основу Закона, и позвати се на дијелове раније достављене документације која је примјенљива за нови захтјев.

Члан 47.

(1) Пријава измјене покреће се писаним захтјевом који носилац одобрења у БиХ подноси Агенцији.

(2) Уз писани захтјев за пријаву измјене подносилац захтјева прилаже:

- а) испуњени образац за пријаву измјене;
- б) документацију о измјени;
- ц) доказ да је измјена одобрена у ЕУ (за лијек који има дозволу у државама ЕУ);
- д) доказ о уплати трошкова поступка;
- е) доказ о уплаћеној државној такси.

(3) Образац за пријаву измјене саставни је дио овог Правилника и штампан је у прилогу Обрасца 1.

(4) Захтјев за пријаву измјене и испуњен образац за пријаву измјене подноси се на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ.

(5) За измјене које захтијевају покретање новог поступка давања дозволе за стављање лијека у промет, подносилац захтјева прилаже попуњени образац пријаве за давање дозволе за стављање лијека у промет (Образац 2).

(6) Упутство за попуњавање обрасца и припреме документације у поступку измјене у документацији даје Агенција.

Члан 48.

Пријава измјене подноси се одвојено за сваку појединачну измјену, осим у случајевима наведеним у члану 49. овог Правилника.

Члан 49.

(Груписање измјена)

(1) Једна пријава може да садржи више измјена у сљедећим случајевима:

а) ако се истовремено врши једна иста измјена Типа IA код неколико различитих дозвола истог носиоца дозволе (нпр. измјена у тексту упутства које је идентично за више дозвола, измјена наосиоца дозволе, измјена назива или адресе нисиоца дозволе, произвођача и сл);

б) ако се истовремено врши пријава више различитих измјена на исту дозволу, под условом да те измјене спадају у домен сљедећих случајева:

- 1) Једна од измјена у групи је захтјева за нову дозволу за лијек („*extension of the MA*“);
- 2) Једна од измјена у групи је измјена Типа II, све остале измјене у групи су посљедичне измјене, те измјене Типа II;
- 3) Једна од измјена у групи је измјена Типа IB, све остале измјене у групи су измјене које су посљедичне измјене, те измјене Типа IB;
- 4) Све измјене у групи су везане искључиво за административне измјене Сажетка карактеристика лијека, Упутства за пацијента, обиљежавање паковања;
- 5) Све измјене у групи су измјене досијеа о активној супстанци („*Active substance master File*“, *ASMF*), досијеа о плазми („*Plasma Master File*“, *PMF*) или досијеа о антигену за вакцине („*Vaccine Antigen Master File*“, *VAMF*);
- 6) Све измјене у групи су измјене које утичу на квалитет хумане пандемијске инфлуенца вакцине;
- 7) Све измјене у групи су измјене система фармаковигиланце;
- 8) Све измјене у групи су посљедица увођења хитне безбједносне мјере;

- 9) Све измјене у групи везане су за имплементацију хармонизованих информација у оквиру фармакотерапијске групе лијекова („*given class labelling*“);
- 10) Све измјене у групи су посљедица процјене периодичног извјештаја о безбједности „*PSUR*“;
- 11) Све измјене у групи су посљедица постмаркетиншке фармакоепидемиолошке студије која показује разлике у односу корист ризик у примјени лијека, спроведене под надзором носиоца дозволе.

(2) Када се у групи измјена налазе различити типови измјена, пријава и процјена врши се према измјени “највишег” типа.

Члан 50.

(1) У случају више измјена (Тип I или Тип II), а које су посљедица једне измјене, подносилац може поднијети једну пријаву уз навођење свих посљедичних измјена и писано образложење њихове међусобне повезаности.

(2) Посљедичном измјеном сматра се она измјена коју није могуће избјећи и директно произлази из друге измјене.

Члан 51.

(1) Агенција утврђује формално-правну комплетност поднесеног захтјева и документације у складу са одредбама Закона и овог Правилника.

(2) Агенција може у току поступка одобрења измјене писаним путем од подносиоца захтјева затражити да достави додатну документацију, у року који му одреди Агенција, или одговарајуће образложење за што му Агенција такође одређује рок.

(3) Ако подносилац захтјева у року из става (2) овог члана не допуни или исправи захтјев, односно не достави додатну документацију или одговарајуће образложење, Агенција ће захтјев одбацити закључком, против којег није допуштена жалба, већ се против тог закључка може покренути управни спор.

Члан 52.

(1) Образац за пријаву измјене попуњава се одвојено за сваки фармацевтски облик, јачину, врсту и величину паковања, осим у случајевима дефинисаним чланом 49. овог Правилника.

Члан 53.

(1) Уз захтјев за пријаву измјене и попуњени образац прилаже се документација о измјени припремљена у „*CTD*“-облику.

(2) Изузетно, у складу са чланом 6. став (2) овог Правилника, документација из става (1) овог члана може се приложити у „*EU*“-досијеу.

(3) Садржај документације зависи о предложеној измјени.

(4) Документација потребна за пријаву измјена наведена је у Додатку VII овог Правилника, који чини његов саставни дио.

(5) Документација о измјени може бити на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ или на енглеском језику, осим дијелова документације код којих је наведено да требају бити на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ.

(6) Број примјерака документације за измјену одређује Агенција.

Члан 54.

(1) За измјене у документацији које доводе до измјена података у одобреном Сажетку карактеристика лијека, Упутству за пацијента и обиљежавању лијека, подносилац захтјева прилаже приједлог Сажетка карактеристика лијека, Упутства за пацијента и обиљежавања лијека на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ са назначеним измјенама у односу на раније одобрене, потписан од стране лица из члана 5. став (3) овог Правилника.

(2) Број примјерака докумената из става (1) овог члана одређује Агенција.

Члан 55.

Уз захтјев за одобрење веће измјене Тип II, а која се односи на измјену начина издавања лијека на рецепт, у начин издавања без рецепта, потребно је приложити сљедећу документацију:

- а) попуњени образац за пријаву измјене у документацији о лијеку;
- б) клиничко мишљење са критичким освртом предложеног начина издавања лијека без рецепта с обзиром на предложену дозу лијека и индикације, те образложењем из којег је видљиво да лијек има велику терапијску ширину и не представља директну или индиректну опасност при примјени без љекарског надзора, ако се примјењује исправно, односно у складу са одобреним упутством да су ефикасност као и нежељена дјеловања лијека добро позната и не захтијевају даља испитивања, да лијек није намијењен за парентеналну примјену, односно да је давање лијека без рецепта могуће с обзиром на величину паковања, фармацеутски облик, највишу појединачну дозу или дневну дозу или друге услове употребе лијека;
- ц) мишљење о подношљивости лијека засновано на литературним подацима или испитивањима која показују ниску токсичност лијека, као и посебан коментар интеракција лијека и могућих посљедица у примјени, могућих посљедица неисправне примјене лијека с обзиром на дужу употребу од прописане или употребу више дозе од прописане и слично, засноване на праћењу лијека у примјени након стављања у промет клиничким испитивањима и научним подацима;
- д) „*PSUR*“;
- е) податке о потрошњи лијека, те посебно податке који се односе на искуства у примјени тог лијека у другим државама у којима се издаје без рецепта.

Члан 56.

(1) О одобрењу мање измјене (Тип IA_{in} и IB) Агенција обавјештава носиоца дозволе у року од 30 дана, а о одобрењу веће измјене (Тип II) у року од 60 дана од дана пријема формално-правно потпуног захтјева.

(2) Одобрење измјена из става (1) овог члана, које не захтијева измјену рјешења о дозволи за стављање у промет лијека или његових саставних дијелова, Агенција даје писаним обавјештењем (Образац 3).

(3) Одобрење мање измјене (Тип IA_{in} и IB) која захтијева измјену рјешења којим се дозвољава стављање лијека у промет, или његових саставних дијелова, Агенција је обавезна дати или ускратити рјешењем у року од 30 дана од дана пријема формално-правно потпуног захтјева.

(4) О захтјеву за измјену Типа II Агенција доноси одлуку у року од 60 дана од дана пријема формално-правно потпуног захтјева, у форми рјешења које је коначно у управном поступку и против којег није дозвољена жалба, али се може покренути управни спор код надлежног суда.

(5) Рокови из ставова (3) и (4) овог члана престају тећи од дана када Агенција од подносиоца захтјева затражи додатне податке или објашњења и прекид рачунања рока трајања траје до испуњења захтјева Агенције.

(6) У случају пријаве више мањих измјена Типа IA кроз једну пријаву, након процјене документације, Агенција обавјештава носиоца дозволе за лијек које од тих измјена су прихваћене а које се не могу прихватити.

(7) Пријем и евидентирање годишњег извјештаја о измјенама које су прихваћене по процедури „Do and tell“, Агенција ће одобравати потврдом.

(8) У случају непотпуне документације за неку од измјена Типа IA, носилац дозволе мора без одлагања доставити додатну документацију на захтјев Агенције. У супротном, измјена неће бити прихваћена.

(9) У случају неприхватања појединих измјена, носилац дозволе мора без одлагања обуставити њихову примјену.

Члан 57.

Ако у року од 30 дана од дана запримања потпуног захтјева за пријаву мање измјене (Тип IA и IB), Агенција не обавијести подносиоца захтјева о одобрењу измјене, сматра се да је измјена прихваћена.

Члан 58.

У поступку одобрења измјене Агенција може затражити узорке лијека и референтне стандарде са припадајућим сертификатима.

Члан 59.

(1) Након одобрених измјена у документацији лијек произведен и стављен у промет у БиХ, према раније издатој дозволи, може бити у промету до истека рока важења дозволе.

(2) Одредбе из става (1) овог члана се не примјењују уколико се ради о измјенама због ванредних сигурносних мјера, у складу са чланом 43. овог Правилника.

ДИО ЧЕТВРТИ - ОБНОВА ДОЗВОЛЕ

Члан 60.

Носилац дозволе за стављање лијека у промет у БиХ може Агенцији поднијети захтјев за обнову дозволе за стављање лијека у промет најмање шест мјесеци прије истека важења дозволе за стављање лијека у промет, у складу са чланом 41. Закона.

Члан 61.

(1) Уз захтјев за обнову дозволе носилац дозволе обавезан је приложити документацију о лијеку, у складу са одредбама Закона и овог Правилника.

(2) Доказ о уплати трошкова поступка обнове дозволе за стављање лијека у промет носилац дозволе обавезан је приложити како би захтјев био формално-правно потпун.

Члан 62.

(1) Носилац дозволе може уз захтјев за обнову дозволе лијека поднијети истовремено и захтјеве за обнову дозволе другог фармацеутског облика, дозе или врсте и величине/а паковања независно о року важења њихових дозвола, а ради усклађивања свих расположивих података и информација о истом лијеку.

(2) Агенција ће, у случају из става (1) овог члана, независно о року важења дозволе чија се обнова тражи, захтјеве рјешити истовремено и обновити дозволе у складу са Законом и овим Правилником.

Члан 63.

У поступку обнове дозволе, носилац дозволе обавезан је припремити Модул 1 који садржи сљедеће податке и документе према сљедећем редосљеду:

- 1) пропратно писмо са списком лијекова за које се подносе захтјеви;
- 2) копију важеће/их дозволе/а;
- 3) садржај приложене документације;

4) образац захтјева за обнову дозволе са сљедећим додацима:

- а) доказ о уплати трошкова поступка;
- б) доказ о уплаћеној државној такси;
- ц) списак држава у којима се лијек налази у промету;
- д) списак држава у којима лијек има дозволу за стављање у промет или је у поступку давања дозволе (називи под којима је лијек добио дозволу, датум и бројеви дозволе);
- е) хронолошки списак свих пријављених и одобрених измјена и ванредних сигурносних мјера у БиХ у периоду од дана давања (или задње обнове) дозволе за стављање лијека у промет у БиХ, до дана предаје захтјева за обнову дозволе Агенцији, уз кратак опис измјене (у прилогу дати копије одобрених/неодобрених измјена);
- ф) копије важећих производних дозвола за сва пријављена мјеста производње лијека, не старије од пет година;

- г) оригиналне потврде о испуњавању услова добре произвођачке праксе које не смију бити старије од три године од дана подношења захтјева.
- х) Сертификат фармацеутског производа („*CPP*“);
- 5) Сажетак карактеристика лијека, Упутство за пацијента и паковање одобрено у БиХ,
 - 6) важећи Сажетак карактеристика лијека и Упутство за пацијента одобрени у другој држави;
 - 7) посљедњи одобрен Сажетак карактеристика лијека од стране државе чланице ЕУ уколико је лијек добио дозволу за стављање у промет у једној од држава ЕУ;
 - 8) за лијекове који имају дозволу за стављање у промет у државама ЕУ (одобрени централизованим поступком, поступком међусобног признавања или децентрализованим поступком давања дозволе) прилажу се документи из члана 32. овог Правилника;
 - 9) подаци о експертима за процјену саставних дијелова документације (биографски и библиографски подаци, повезаност са предлагачем и потпис експерта), и то:
 - хемијске, фармацеутске и биолошке документације/квалитет активне супстанце и готовог лијека;
 - претклиничке документације;
 - клиничке документације.

Члан 64.

(1) Испуњени образац захтјева за обнову дозволе подноси се за сваки назив, састав, фармацеутски облик, дозу, врсту и величину паковања.

(2) Образац захтјева за обнову дозволе за стављање лијека у промет доставља се на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ.

Члан 65.

(1) У поступку обнове дозволе уз захтјев за обнову могу се, изузетно, пријавити измјене у Сажетку карактеристика лијека, Упутству за пацијента и означавању лијека:

- а) на основу закључка у приложеном „*PSUR*“-у;
- б) ради усклађивања назива за фармацеутски облик и у складу са важећом фармакопејом у БиХ.

(2) За било коју другу измјену мора се поднијети посебан захтјев за измјену у документацији.

Члан 66.

Агенција може тражити да носилац дозволе достави копије добијених дозвола у другим државама и образложење одлуке којом је захтјев за давање дозволе одбијен или је дозвола укинута у некој од држава.

Члан 67.

(1) Уз захтјев за обнову дозволе за стављање лијека у промет носилац дозволе уз документацију прописану за Модул 1, доставља Модул 2 и дио 5.3.6. Модула 5.

(2) Модул 2 треба да садржи допуне одговарајућих експертских извјештаја у којима ће бити наведене и обрађене новине настале у периоду од издавања претходне дозволе, или изјаву/е да наведених новина није било.

(3) Дио 5.3.6. из става (1) ово члана садржи:

- а) податке о искуствима након стављања лијека у промет, ако постоје;
- б) сажетак „*PSUR*“ -а који обухвата период од издавања дозволе за стављање лијека у промет, до подношења захтјева за обнову дозволе.

(4) Изузетно, уз писано образложење носилац дозволе умјесто везног „*PSUR*“ -а, може доставити додатни „*PSUR*“ за вријеме од закључења претходног „*PSUR*“ -а.

(5) Додатни „*PSUR*“ не може обухватити период дужи од 12 мјесеци, а датум закључних података не смије бити старији од 60 дана од дана предаје захтјева за обнову дозволе.

Члан 68.

(1) У поступку обнове, носилац дозволе обавезан је, на захтјев Агенције, доставити цјелокупну документацију о квалитету лијека у облику Модула 3 или Дио II „*EU*“ -досијеа ако није била достављена у претходном поступку давања/обнове дозволе.

(2) Агенција ће затражити документацију и изјаву из става (1) овог члана ако се утврди да недостају битни подаци о квалитету лијека.

Члан 69.

(1) У поступку обнове дозволе, уз документацију прописану чланом 67. овог Правилника, носилац дозволе може доставити обновљену документацију о квалитету лијека у облику Модула 3.

(2) Обновљена документација о квалитету лијека из става (1) овог члана мора бити употпуњена тако да укључује све раније проведене и одобрене измјене од дана добијања дозволе.

(3) Носилац дозволе, у случају из става (1) овог члана, обавезан је приложити изјаву одговорног лица произвођача да достављена документација не садржи друге податке у односу на раније прихваћену, документацију о лијеку.

ДИО ПЕТИ – УКИДАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ НА ЗАХТЈЕВ НОСИОЦА ДОЗВОЛЕ

Члан 70.

(1) Носилац дозволе обавезан је писано обавијестити Агенцију шест мјесеци прије престанка производње, или повлачења лијека с тржишта, осим ако се ради о хитном поступку повлачења.

(2) Писани захтјев за укидање дозволе подноси се посебно за сваки назив лијека, састав, фармацеутски облик, дозу, врсту и величину/е паковања.

(3) Уз захтјев за укидање дозволе за стављање лијека у промет подносилац захтјева обавезан је приложити:

- а) копију важеће дозволе за стављање лијека у промет;
- б) образложење захтјева;
- ц) потврду о уплаћеној државној такси.

Члан 71.

Рјешење о укидању дозволе за стављање лијека у промет Агенција је обавезна дати или ускратити рјешењем у року од 30 дана од дана пријема формално-правно потпуног захтјева, уколико подносилац захтјева није захтијевао други рок.

ДИО ШЕСТИ - ПРЕНОС ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ

Члан 72.

(1) Захтјев за пренос дозволе за стављање лијека у промет на друго правно лице са сједиштем у БиХ подноси се Агенцији уз писани захтјев за сваки назив лијека, састав, фармацеутски облик, дозу, врсту и величину паковања.

(2) Уз захтјев за пренос дозволе подносилац захтјева прилаже:

- а) податке о готовом лијеку за који се тражи пренос дозволе (назив готовог лијека, састав, фармацеутски облик, дозу, врсту и величину паковања);
- б) доказ о упису правног лица са сједиштем у БиХ на које се преноси дозвола за стављање лијека у промет у судски регистар (оригинал или овјерена копија не старија од шест мјесеци од дана подношења захтјева);
- ц) рјешење Министарства спољне трговине и економских односа БиХ којим је уговор о заступању за послове добијања дозволе за стављање лијека у промет верификован;
- д) оригинал изјаве одговорног лица правног лица са сједиштем у БиХ, на коју се преноси дозвола за стављање лијека у промет да прихвата пренос дозвола, права и дужности, одговорности за готов лијек, те да прихвата цјелокупну документацију о лијеку на основу које је дозвола издата као и све одобрене измјене (навести за који готов лијек, на које друго правно лице и друге потребне податке);
- е) доказ о праву заступања – уговор о заступању (оригинал или овјерена копија, ако уговор о заступању није закључен на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ исти мора бити прописно овјерен и преведен од стране овлаштеног судског тумача);

- ф) изјаву одговорног лица правног лица са сједиштем у БиХ, на коју се преноси дозвола да располаже, односно да је одредио одговорно лице за фармаковигиланцу која ће му бити непрекидно на располагању („CV“, адресу, број телефона и телефакса), те опис фармаковигилантног система и по потреби Плана управљања ризиком;
- г) приједлог Сажетка карактеристика лијека, упутства за пацијента и означавања лијека (са подацима о правном лицу на које се преноси дозвола);
- х) потврду о уплаћеној државној такси и плаћеним трошковима поступка.

(3) Рјешење о преносу дозволе за стављање лијека у промет на новог носиоца даје се до истека рока важења дозволе чији се пренос тражио.

Члан 73.

(1) Пренос дозволе за стављање лијека у промет Агенција је обавезна дати или ускратити рјешењем у року од 30 дана од дана пријема уредног захтјева.

(2) Пренос дозволе даје се или ускраћује рјешењем против којег није допуштена жалба, већ се против тог рјешења може покренути управни спор.

ДИО СЕДМИ - ПРЕЛАЗНЕ И ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 74.

Правна лица су дужна своје пословање и организацију усагласити са одредбама овог Правилника у року од 180 дана од дана ступања на снагу овог Правилника.

Члан 75.

У складу са чланом 9. овог Правилника, директор Агенције ће посебном одлуком дефинисати рокове, формат и остале потребне услове за подношење захтјева у облику електронског „CTD“-формата (тзв. „e-CTD“).

Члан 76.

Граматичка терминологија кориштена мушког рода у овом Правилнику подразумијева укључивање оба пола.

Члан 77.

Измјене и допуне овог Правилника вршиће се на начин и по поступку за његово доношење.

Члан 78.

Саставни дио овог Правилника су и Додаци од I до VII и Прилози од 1 до 3.

Члан 79.

(1) Овај Правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у "Службеном гласнику БиХ".

(2) Ступањем на снагу овог Правилника ставља се ван снаге Правилник о поступку и начину давања дозволе за стављање лијека у промет ("Службени гласник БиХ", број 15/10).

Број:
Датум:

МИНИСТАР
Мр Средоје Новић

ДОДАТАК I

ДОКУМЕНТАЦИЈА О ЛИЈЕКУ

1. САДРЖАЈ ЗАЈЕДНИЧКОГ ТЕХНИЧКОГ ДОКУМЕНТА

МОДУЛ 2	САЖЕЦИ ЗАЈЕДНИЧКОГ ТЕХНИЧКОГ ДОКУМЕНТА
2.1	Преглед садржаја документације другог, трећег, четвртог и петог Модула
2.2	Увод
2.3	Извјештај експерата о хемијској, фармацеутској и биолошкој документацији
2.4	Извјештај експерта о претклиничкој документацији
2.5	Извјештај експерта о клиничкој документацији
2.6	Сажетак претклиничке документације
2.6.1	Увод
2.6.2	Сажетак фармаколошких података
2.6.3	Табеларни приказ сажетка фармаколошких података
2.6.4	Сажетак фармакокинетичких података
2.6.5	Табеларни приказ сажетка фармакокинетичких података
2.6.6	Сажетак токсиколошких података
2.6.7	Табеларни приказ сажетка токсиколошких података

2.7	Сажетак клиничке документације
2.7.1	Сажетак биофармацеутских испитивања и одговарајуће аналитичке методе
2.7.2	Сажетак испитивања клиничке фармакологије
2.7.3	Сажетак о клиничкој ефикасности
2.7.4	Сажетак о клиничкој безбједности
2.7.5	Литературни подаци
2.7.6	Кратак садржај појединачних испитивања
МОДУЛ 3	КВАЛИТЕТ
3.1	Преглед садржаја трећег Модула
3.2	Подаци о лијеку
3.2.С	Активна супстанца/е
3.2.С.1	<i>Општи подаци</i>
3.2.С.1.1	Номенклатура
3.2.С.1.2	Структура
3.2.С.1.3	Основна својства
3.2.С.2	<i>Производни поступак</i>
3.2.С.2.1	Произвођач
3.2.С.2.2	Опис производног поступка и процесне контроле
3.2.С.2.3	Контрола квалитета сировина
3.2.С.2.4	Контрола критичних фаза и међупроизвода
3.2.С.2.5	Валидација и/или евалуација производног поступка
3.2.С.2.6	Развој поступка производње
3.2.С.3	<i>Карактеризација активне супстанце</i>
3.2.С.3.1	Потврда структуре и друге особине
3.2.С.3.2	Онечишћења
3.2.С.4	<i>Контрола квалитета активне супстанце</i>
3.2.С.4.1	Захтјеви квалитета
3.2.С.4.2	Аналитички поступци/методе
3.2.С.4.3	Валидација аналитичких поступака/метода
3.2.С.4.4	Резултати анализе производних серија
3.2.С.4.5	Образложење захтјева квалитета
3.2.С.5	<i>Упоредни стандарди или супстанце</i>
3.2.С.6	<i>Унутрашње паковање</i>
3.2.С.7	<i>Стабилност</i>
3.2.С.7.1	Сажетак и закључак испитивања стабилности

3.2.C.7.2	Протокол и планирана испитивања стабилности након добијања дозволе
3.2.C.7.3	Подаци о испитивању стабилности
3.2.П	Готов лијек
3.2.П.1	<i>Опис и састав лијека</i>
3.2.П.2	<i>Фармацеутски развој</i>
3.2.П.2.1	Састав готовог лијека
3.2.П.2.1.1	Активна супстанца
3.2.П.2.1.2	Помоћне супстанце
3.2.П.2.2	Готов лијек
3.2.П.2.2.1	Развој формулације
3.2.П.2.2.2	Предозирање
3.2.П.2.2.3	Физичко-хемијске и биолошке особине
3.2.П.2.3	Развој производног поступка
3.2.П.2.4	Унутрашње паковање
3.2.П.2.5	Микробиолошке особине
3.2.П.2.6	Подаци о компатибилности
3.2.П.3	<i>Производни поступак</i>
3.2.П.3.1	Произвођачи
3.2.П.3.2	Производна рецептура
3.2.П.3.3	Опис производног поступка и процесне контроле
3.2.П.3.4	Контрола критичних фаза и међупроизвода
3.2.П.3.5	Валидација и/или евалуација производног поступка
3.2.П.4	<i>Провјера квалитета помоћних супстанци</i>
3.2.П.4.1	Захтјеви квалитета
3.2.П.4.2	Аналитички поступци/методе
3.2.П.4.3	Валидације аналитичких поступака/метода
3.2.П.4.4	Образложење захтјева квалитета
3.2.П.4.5	Помоћне супстанце људског или животињског поријекла
3.2.П.4.6	Нове помоћне супстанце
3.2.П.5	<i>Контрола квалитета готовог лијека</i>
3.2.П.5.1	Захтјеви квалитета
3.2.П.5.2	Аналитички поступци/методе
3.2.П.5.3	Валидације аналитичких поступака/метода
3.2.П.5.4	Резултати анализе производних серија
3.2.П.5.5	Карактеризација онечишћења

3.2.П.5.6	Образложење постављених захтјева квалитета
3.2.П.6	<i>Упоредни стандарди или супстанце</i>
3.2.П.7	<i>Примарно паковање</i>
3.2.П.8	<i>Стабилност готовог лијека</i>
3.2.П.8.1	Сажетак и закључак испитивања стабилности
3.2.П.8.2	Протокол и обавезе испитивања стабилности након добијања одобрења
3.2.П.8.3	Резултати испитивања стабилности
3.2.А	<i>Додаци</i>
3.2.А.1	Простори и опрема (само за биолошке лијекове)
3.2.А.2	Процјена безбједности контаминације <i>страним супстанцама</i>
3.2.А.3	Помоћне супстанце
3.2.Р	Регионални подаци
	Додатни подаци:
	Шема валидације производног поступка
	Медицински производи за примјену лијека
	Сертификати о усклађености са „ <i>Ph.Eur</i> “.
	Лијекови који садрже или у производном поступку користе супстанце животињског или људског поријекла („ <i>TSE/BSE</i> “ ризик)
3.3	Литературни подаци
МОДУЛ 4	ИЗВЈЕШТАЈИ О ПРЕТКЛИНИЧКИМ ИСПИТИВАЊИМА
4.1	Преглед садржаја четвртог Модула
4.2	Извјештаји о испитивањима
4.2.1	Фармакологија
4.2.1.1	Примарна фармакодинамика
4.2.1.2	Секундарна фармакодинамика
4.2.1.3	Фармакологија безбједности примјене
4.2.1.4	Фармакодинамичке интеракције лијека
4.2.2	Фармакокинетика
4.2.2.1	Аналитичке методе и подаци о валидацији
4.2.2.2	Апсорпција
4.2.2.3	Расподјела
4.2.2.4	Метаболизам
4.2.2.5	Излучивање
4.2.2.6	Фармакокинетичке интеракције (претклиничка)
4.2.2.7	Остала фармакокинетичка испитивања

4.2.3	Токсикологија
4.2.3.1	Токсичност појединачне дозе
4.2.3.2	Токсичност поновљених доза
4.2.3.3	Генотоксичност
4.2.3.4	Канцерогеност
4.2.3.5	Репродуктивна и развојна токсичност
4.2.3.6	Локална подношљивост
4.2.3.7	Остала испитивања токсичности
4.3	Литературни подаци
МОДУЛ 5	ИЗВЈЕШТАЈИ О КЛИНИЧКИМ ИСПИТИВАЊИМА
5.1	Преглед садржаја извјештаја о клиничким испитивањима
5.2	Табеларни приказ свих клиничких испитивања
5.3	Извјештаји о клиничким испитивањима
5.3.1	Извјештаји о биофармацеутским испитивањима
5.3.2	Извјештаји о испитивањима која се односе на фармакокинетику у хуманом материјалу
5.3.3	Извјештаји о фармакокинетичким испитивањима на људима
5.3.4	Извјештаји о фармакодинамичким испитивањима на људима
5.3.5	Извјештаји о испитивањима ефикасности и безбједности
5.3.6	Извјештаји о искуствима након стављања лијека у промет – Периодични извјештај о безбједности
5.3.7	Тест-листе и Индивидуални извјештаји
5.4	Литературни подаци

2. ОСНОВНА НАЧЕЛА И ЗАХТЈЕВИ ЗА ПРИПРЕМУ МОДУЛА 2, 3, 4 и 5 ЗАЈЕДНИЧКОГ ТЕХНИЧКОГ ДОКУМЕНТА

МОДУЛ 2

САЖЕЦИ ЗАЈЕДНИЧКОГ ТЕХНИЧКОГ ДОКУМЕНТА

Сврха овог дијела је приказати сажетке хемијских, фармацеутских и биолошких података, претклиничких података, те клиничких података у Модулима 3, 4 и 5 документације за давање дозволе за стављање лијека у промет, те дати извјештаје/прегледе.

2.1 Садржај документације у Модулу 2, 3, 4 и 5

У Модулу 2 наводи се садржај документације Модула 2 до 5.

2.2 Увод

Потребно је навести податке о фармаколошкој групи, механизам дјеловања и предложено клиничку примјену лијека за који се подноси захтјев за давање дозволе за стављање готовог лијека у промет.

2.3 Извјештаји експерата о хемијској, фармацеутској и биолошкој документацији

Извјештаји треба да садрже преглед података који се односе на хемијску, фармацеутску и биолошку документацију.

Посебна пажња потребна је за кључне/критичне параметре и питања у вези квалитета, а у случају одступања од прописаног потребно је доставити образложење.

Извјештај треба бити урађен у складу са садржајем и обликом одговарајућих података Модула 3.

2.4 Извјештај експерата о претклиничкој документацији

Потребна је цјеловита и критичка оцјена претклиничког испитивања лијека на животињама/“*in vitro*”. При том треба бити обухваћена расправа и оправдање за план тестирања и за одступање од важећих смјерница.

Осим за биолошке лијекове, треба дати оцјену онечишћења и разградних продуката заједно са њиховим потенцијалним фармаколошким и токсиколошким дјеловањима. Потребно је приказати утицај свих разлика у хиралности, хемијском облику и профили онечишћења између састојака кориштених у претклиничким испитивањима и лијека за који се подноси захтјев за давање дозволе за стављање готовог лијека у промет.

За биолошке лијекове треба оцијенити упоредивост материјала кориштених у претклиничким и клиничким испитивањима, и лијека за који се подноси захтјев за давање дозволе за стављање готовог лијека у промет.

За сваку нову помоћну супстанцу потребно је израдити посебну оцјену безбједности.

Карактеристике лијека доказане претклиничким испитивањима требају бити дефинисане и требају приказати утицај резултата на безбједност лијека који код људи има предвиђену клиничку примјену.

2.5 Извјештај експерата о клиничкој документацији

Прегледом клиничке документације даје се критичка анализа клиничких података садржаних у сажетку клиничке документације и Дијелу 5. Потребно је приказати приступ клиничком развоју лијека, укључујући главни план испитивања, као и провођење испитивања.

Треба доставити сажет преглед клиничких сазнања, укључујући важна ограничења као и процјену користи и ризика донесене на основу закључака клиничких испитивања. Потребно је приказати начин на који сазнања о ефикасности и безбједности подупиру предложено дозу и циљне индикације, те процјенити како ће Сажетак карактеристика лијека и други приступи оптимизирати користи и управљати ризицима.

Потребно је објаснити питања ефикасности или безбједности уочене током развоја, као и неријешена питања.

2.6 Сажетак претклиничке документације

Приказ резултата фармаколошких, фармакокинетичких и токсиколошких испитивања проведених на животињама/“*in vitro*“ треба предочити у облику писаних и табеларно приказаних сажетака, који требају бити наведени сљедећим редослиједом:

а) Увод,

- б) Сажетак фармаколошких података,
- ц) Табеларни приказ сажетка фармаколошких података,
- д) Сажетак фармакокинетичких података,
- е) Табеларни приказ сажетка фармакокинетичких података,
- ф) Сажетак токсиколошких података,
- г) Табеларни приказ сажетка токсиколошких података.

2.7 Сажетак клиничке документације

Потребно је дати детаљан чињенични сажетак клиничких података о лијеку који су изнесени у Дијелу 5. Притом треба укључити резултате свих биофармацеутских испитивања, резултате испитивања клиничке фармакологије, те испитивања ефикасности и безбједности. Потребан је и кратак садржај појединачних испитивања.

Сажети клинички подаци требају бити наведени према сљедећем редослиједу:

- а) Сажетак биофармацеутских испитивања и одговарајуће аналитичке методе,
- б) Сажетак испитивања клиничке фармакологије,
- ц) Сажетак о клиничкој ефикасности,
- д) Сажетак о клиничкој безбједности,
- е) Кратки садржај појединачних испитивања.

МОДУЛ 3 **КВАЛИТЕТ**

1. Приложена хемијска, фармацеутска и биолошка документација треба садржавати све релевантне податке о активној супстанци и готовом лијеку и то: податке о фармацеутском развоју и производном поступку, податке о доказивању структуре и осталим карактеристикама активне супстанце, захтјевима и методама испитивања за провјеру квалитета, стабилности, те саставу и облику паковања готовог лијека.
2. Потребно је доставити посебне податке о активној супстанци и готовом лијеку.
3. Потребно је приложити податке о полазним супстанцама и сировинама које се користе у поступцима производње активне супстанце и податке о помоћним супстанцама које су у саставу готовог лијека.
4. Све поступке и методе који се користе у производњи, те провјери квалитета активне супстанце и готовог лијека треба описати са свим појединостима потребним за поновно провођење истих поступака. Све методе и поступци испитивања морају бити у складу са тренутним научним достигнућима, те морају бити валидиране, а резултати проведених испитивања валидације требају бити приложени. У случају да су методе описане у Европској фармакопеји, умјесто описа методе треба навести одговарајућу монографију и опште поглавље Европске фармакопеје.
5. За све супстанце и фармацеутске облике који се налазе у Европској фармакопеји примјењују се одговарајуће монографије Европске фармакопеје. Ако се супстанце које посједују монографију у Европској фармакопеји добијају методама при чему заостају неочишћења која нису описана у монографији Европске фармакопеје, одговорност је корисника супстанце (подносиоца захтјева) да провјери да ли се та неочишћења требају идентификовати/квалификовати зависно о њиховом садржају, природи, максималној дневној дози и релевантном прагу идентификације/квалификације, а у складу са општом

монографијом Европске фармакопеје „Супстанце за фармацеутску употребу (2034)“, дио који се односи на сродне супстанце.

Уколико се контрола новог онечишћења може провести са методом описаном у индивидуалној монографији, потребно је доставити податке о валидацији методе за то онечишћење.

Уколико се метода описана у монографији не може примјенити за контролу новог онечишћења, потребно је описати нову методу са подацима о валидацији.

У случају да захтјев квалитета наведен у монографији Европске фармакопеје није довољан да се утврди квалитет супстанце, Агенција може од подносиоца захтјева затражити постављање прикладнијег захтјева квалитета. Агенција ће о томе обавијестити орган надлежан за фармакопеју, а подносилац захтјева дужан је тај надлежни орган обавијестити о појединостима наведених недостатака, те о уведеним додатним захтјевима.

У том случају орган надлежан за фармакопеју обавјештава Секретаријат Европске фармакопеје и даје приједлог за ревизију наведене монографије.

6. Када активна супстанца и/или полазна супстанца и сировина, или помоћна супстанца посједују монографију у Европској фармакопеји, произвођач може посједовати сертификат који потврђује да је квалитет супстанце у складу са захтјевима дефинисаним у монографији („СЕР“), издат од стране Европског директората за квалитет лијекова и заштиту здравља („ЕДQОМ“). У том случају подносилац захтјева треба приложити важећи сертификат у одговарајући дио документације. Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје („СЕР“) замјењује све релевантне податке за активну супстанцу у одговарајућим дијеловима овог Модула.
7. У случају да полазне супстанце и сировине, активне супстанце или помоћне супстанце нису описане у Европској фармакопеји, може се прихватити удовољавање монографији важеће фармакопеје у некој земљи ЕУ. Када такве монографије не постоје може се прихватити удовољавање монографији важеће фармакопеје из неке од осталих земаља, а у таквим случајевима у документацији треба приложити копију монографије, уз податке о валидацији монографијом прописаних поступака испитивања, те према потреби и превод монографије.
8. За потпуно хемијски дефинисану активну супстанцу произвођач активне супстанце или подносилац захтјева могу затражити да се подаци о:
 - (I) детаљном опису производног поступка,
 - (II) провјери квалитета током производње и
 - (III) валидацији производног поступка,доставе директно Агенцији од произвођача активне супстанце у облику Главне документације о активној супстанци („Active Substance Master File“ ASMF). У том случају произвођач мора подносиоцу захтјева доставити све податке неопходне да подносилац захтјева преузме потпуну одговорност за готов лијек. Произвођач активне супстанце мора писмено потврдити да ће осигурати уједначен квалитет свих произведених серија активне супстанце, те да неће мијењати производни поступак или захтјеве квалитета а да о томе претходно не обавијести подносиоца захтјева. Документација и подаци о таквој измјени требају бити достављени Агенцији, те такође и подносиоцу захтјева, уколико се ради о подацима из отвореног дијела „ASMF“-а.
9. За супстанце које могу бити ризичне с обзиром на пренос животињске спонгиформне енцефалопатије – „TSE/BSE“ (супстанце поријеклом од преживара), прописане су посебне мјере које укључују доказивање неризичности кориштених супстанци у свакој фази

поступка производње, односно усклађеност са општим чланом Европске фармакопеје „Препарати са ризиком преноса агенаса животињске спонгиформне енцефалопатије (1483)“ и општим текстом Европске фармакопеје за биолошке препарате 5.2.8. „Смањење ризика преноса агенаса животињске спонгиформне енцефалопатије путем лијекова“.

Најприкладнији начин за потврду неризичности/усклађености са наведеним је достављање Сертификата о усклађености са поменутом монографијом и текстом Европске фармакопеје издатог од „EDQOM“, или изјаве произвођача сировине о одсуству „BSE/TSE“ са подацима о кориштеној анималној врсти и земљи поријекла.

10. Морају се доставити подаци о процјени ризика од могуће контаминације страним супстанцама, које уобичајено нису присутне у саставу лијека, било да су вирусног или невирусног поријекла како је прописано у „Ph. Eur.“ и одговарајућим Смјерницама ЕУ.
11. Ако се у некој од фаза производног поступка и провјере квалитета готовог лијека користи посебна апаратура или опрема, она треба бити детаљно описана.
12. За медицинско средство које се користи са готовим лијеком потребно је у одговарајућем дијелу документације, ако је то примјењиво, приложити оцјену усклађености медицинског средства у складу са одредбама Закона и правилника донесених на основу овог Закона. Посебну пажњу треба обратити на слjedeће.

3.2.C. Активна супстанца

3.2.C.1. Општи подаци и подаци о полазним супстанцама и сировинама

а) Потребно је доставити податке о номенклатури активне супстанце, укључујући „INN“ назив, назив према важећој фармакопеји у БиХ или Европској фармакопеји уколико постоји, те хемијски назив супстанце.

Такође треба приложити структурну формулу, укључујући и податке о релативној и апсолутној стереохемији, молекулску формулу и релативну молекулску масу. За биотехнолошке лијекове потребно је, уколико је то примјењиво, доставити шематски приказ тока аминокиселина и податке о релативној молекулској маси. Додатно треба приложити списак физичко-хемијских и других битних карактеристика активне супстанце, укључујући податке о биолошкој активности за биолошке лијекове.

б) Полазним супстанцама сматрају се све супстанце од којих се производи или из којих се екстрахује активна супстанца.

За биолошке лијекове полазним супстанцама се сматрају све супстанце биолошког поријекла као што су микроорганизми, органи и ткива биљног или животињског поријекла, ћелије или течности (укључујући плазму и крв) људског или животињског поријекла и биотехнолошке иновативне творевине ћелија (ћелијски супстрати, без обзира да ли су рекомбинантног или другог поријекла, укључујући и примарне ћелије).

Биолошки лијек је лијек чија је активна супстанца биолошког поријекла. Супстанца биолошког поријекла је супстанца која се производи или екстрахује из биолошких извора, а њена карактеризација и провјера квалитета захтијева комбинацију физичко-хемијско-биолошких испитивања, заједно са познавањем производног поступка и његове провјере. Биолошким лијековима сматрају се имунолошки лијекови и лијекови из људске крви или људске плазме. Све друге супстанце које се користе у производњи или екстракцији активних супстанци али из којих активна супстанца не потиче, као што су реагенси, медији за ћелијске културе, фетални говеђи серум, адитиви, те хроматографски пуфери итд., дефинишу се као сировине.

3.2.C.2. Поступак производње активне супстанце

а) За опис производног поступка и провјере квалитета током поступка треба доставити примјерене податке у складу са најновијим научним и техничким достигнућима.

б) Потребно је доставити списак свих супстанци потребних за производњу активне супстанце, уз навођење гдје се која супстанца користи у поступку, те податке о квалитету и провјери тих супстанци. Такође је потребно доставити податке о прикладности наведених супстанци за предвиђену употребу.

Додатно треба доставити списак сировина, укључујући и податке о њиховом квалитету.

Потребно је за све произвођаче приложити и назив, адресу и опис дијела производње за коју је произвођач одговоран, укључујући и уговорне произвођаче, као и списак свих локација/погона за производњу активне супстанце или провјеру квалитета.

ц) За биолошке лијекове потребно је доставити додатне податке о извору/поријеклу полазних супстанци што треба бити описано и документовано, те потврде о „BSE/TSE“ неризичности активне супстанце.

Ако се употребљавају ћелијске банке, потребно је показати да се карактеристике ћелија не мијењају током производње и касније. Сјеменски сојеви, ћелијске банке, пулови серума или плазме и друге супстанце биолошког поријекла, те кад је то могуће и супстанце из којих су добијене, требају бити испитане на присутност страних супстанци.

У случају присуства потенцијално патогених страних супстанци, које се не може избјећи, такве сировине се могу користити само уколико је у даљем поступку производње осигурано уклањање и/или инактивација наведених патогених страних супстанци, што треба потврдити подацима о валидацији.

Кад год је то могуће производња вакцина треба се заснивати на систему сјеменских сојева, те на провјереним ћелијским банкама. За бактеријске и вирусне вакцине карактеристике заразних супстанци требају бити доказане на сјеменским сојевима. Такође, за живе вакцине стабилност атенуацијских карактеристика треба бити доказана на сојевима, а уколико овај доказ није довољан, атенуацијске карактеристике треба доказати у поступку производње.

За лијекове деривате људске крви или плазме потребно је доставити одговарајуће податке о поријеклу, критеријима и поступцима за прикупљање, превозу и складиштењу полазних супстанци, у складу са Додатком II овог Правилника.

Такође је потребно приложити опис производних погона и опреме.

д) Потребно је приложити одговарајуће податке о испитивањима (са наведеним критеријима прихваћања) која се спроводе на свим критичним тачкама производње, податке о квалитету и контроли интермедијера, те податке о валидацији и/или евалуацији производног поступка.

е) У случају да није могуће избјећи присутност потенцијално патогених страних супстанци, такве сировине се могу користити само уколико је у даљем поступку производње осигурано уклањање и/или инактивација наведених патогених страних супстанци, с тим да податке о валидацији оваквог поступка треба приложити у дијелу документације о оцјени безбједности од контаминације вирусима.

ф) Потребно је приложити опис и образложење значајних измјена у производном поступку и/или мјесту производње активне супстанце, проведених током развоја лијека.

г) За лијекове деривате људске крви или плазме потребно је доставити одговарајуће податке о поријеклу, критеријима и поступцима за прикупљање, транспорту и складиштењу полазних супстанци, у складу са Додатком II овог Правилника.

3.2.C.3. Карактеризација активне супстанце

Потребно је приложити податке о структури и другим карактеристикама активне супстанце, односно податке о потврди структуре активне супстанце помоћу физичко-хемијских и/или имунохемијских и/или биолошких метода, те податке о нечишћењима.

3.2.C.4. Провјера квалитета активне супстанце

Потребно је приложити детаљне податке о захтјеву квалитета за редовну провјеру активне супстанце, образложење избора наведених захтјева квалитета, те опис метода испитивања уз податке о валидацији. Такође је потребно доставити резултате провјере квалитета појединих серија активне супстанце произведених у фази развоја.

3.2.C.5. Упоредни стандарди или упоредне референтне супстанце

Упоредни стандарди требају бити утврђени и детаљно описани. Ако је то примјењиво, требају се користити хемијски и биолошки упоредни стандарди Европске фармакопеје.

3.2.C.6. Примарно паковање активне супстанце

Потребно је приложити опис и захтјеве квалитета за примарно паковање за чување активне супстанце.

3.2.C.7. Стабилност активне супстанце

а) Потребно је доставити резиме проведених испитивања стабилности, кориштених протокола, те резултате испитивања;

б) Детаљне резултате испитивања стабилности, укључујући податке о кориштеним аналитичким методама, те податке о валидацији тих метода треба приложити у прописаном формату;

ц) Такође је потребно доставити податке о протоколу и планираним испитивањима стабилности активне супстанце након добијања дозволе за стављање лијека у промет.

3.2.П. Готов лијек

3.2.П.1. Опис и састав готовог лијека

Потребно је доставити опис и састав готовог лијека, што укључује податке о фармацеутском облику и састојцима лијека са наведеном количином по дози и функцијом (улогом у формулацији) и то за:

- активну супстанцу;
- помоћне супстанце без обзира на поријекло и количину, укључујући боје, конзервансе, адјуванте, стабилизаторе, згушњиваче, емулгаторе, појачиваче укуса и ароматске супстанце и друго;
- спољне састојке лијека предвиђене за унос у организам/примјену на пацијенту (тврде и меке капсуле, ректалне капсуле, обложене и филмом обложене таблете и друго).

Ови подаци требају бити допуњени свим релевантним подацима, с обзиром на врсту примарног паковања и начин затварања, укључујући податке о медицинским средствима за кориштење са лијеком или за примјену лијека.

„Уобичајена терминологија“ коју треба користити за опис састојака лијекова у случају када је документација припремљена на:

a) једном од језика који су у службеној употреби у БиХ:

- за супстанце које су обухваћене Европском фармакопејом наводи се главни наслов супстанце и цитира важећа Европска фармакопеја у којој се монографија налази за супстанце које нису обухваћене Европском фармакопејом, а налазе се у другим фармакопејама, наводи се главни наслов супстанце у заглављу монографије, те одговарајућа фармакопеја (уз навођење назива супстанце на једном од језика који су у службеној употреби у БиХ);

- за друге супстанце наводи се међународни незаштићени назив „*INN*“ препоручен од Свјетске здравствене организације или тачан научни назив, а за остале супстанце које немају ништа од наведеног треба навести поријекло и поступак добијања и те податке допунити осталим релевантним;

- за боје треба навести „*E*“ број који је додијељен у ЕУ за боје одобрене за употребу за лијекове и за боје за употребу за храну.

б) енглеском језику:

- за супстанце које су обухваћене Европском фармакопејом наводи се главни наслов супстанце и цитира важећа Европска фармакопеја у којој се монографија налази за супстанце које нису обухваћене Европском фармакопејом а обухваћене су неком другом фармакопејом, наводи се главни наслов супстанце у заглављу монографије, те одговарајућа фармакопеја (уз назив супстанце на енглеском језику);

- за друге супстанце наводи се „*INN*“ препоручен од Свјетске здравствене организације или тачан научни назив, за остале супстанце које немају ништа од наведеног треба навести поријекло и поступак добијања и те податке допунити осталим релевантним;

- за боје треба навести „*E*“ број који је додијељен у ЕУ за боје одобрене за употребу за лијекове, и за боје за употребу за храну.

Приликом навођења квантитативног састава активне супстанци у готовом лијеку неопходно је навести, зависно од фармацеутског облика, масу или број јединица биолошке активности било по дози или по јединици масе или волумена за сваку активну супстанцу. За активне супстанце присутне у облику споја или деривата мора се навести њихова укупна маса, те уколико је потребно и релевантно, маса активног дијела молекуле. За лијекове са новом активном супстанцом квантитативни састав активне супстанце која долази у облику соли или хидрата, треба се системски изражавати као маса активног дијела молекуле. За све накнадно одобрене лијекове, са истом активном супстанцом, квантитативни састав треба се изражавати на исти начин. За супстанце које се не могу молекулски дефинисати треба користити јединице биолошке активности које требају бити међународне јединице према Свјетској здравственој организацији, ако постоје. Ако за ту супстанцу нису дефинисане међународне јединице, биолошка активност треба бити изражена на такав начин да недвосмислено исказује биолошку активност уз употребу јединица Европске фармакопеје, гдје је то могуће.

3.2.П.2. Фармацеутски развој

У овом поглављу потребно је навести податке о испитивањима provedеним да се утврди јесу ли доза, формулација, производни поступак, примарно паковање, микробиолошке карактеристике и упутства за кориштење лијека одговарајући за предвиђену употребу лијека наведену у документацији. Ова испитивања одвојена су од рутинских провјера квалитета према прописаном захтјеву квалитета. Требају се идентификовати и описати критични параметри формулације и производног поступка лијека који могу утицати на репродукцибилност произведених серија лијека, ефикасност лијека и његов квалитет. Додатни подаци, према

потреби, требају се доставити за одговарајуће дијелове Модула 4 и Модула 5 документације.

а) Потребно је доставити доказе о компатибилности активне и помоћних супстанци, те кључне физичко-хемијске карактеристике активне супстанце које могу утицати на ефикасност готовог лијека или на међусобну компатибилност различитих активних супстанци у случају лијекова са комбинацијом активних супстанци;

б) Потребно је образложити избор помоћних супстанци, посебно у односу на њихову предвиђену улогу и количину у саставу лијека;

ц) Потребно је приложити податке о развоју готовог лијека, узимајући у обзир предложени начин примјене и употребу лијека;

д) Свако предозирање у саставу лијека треба бити оправдано/образложено;

е) Треба обратити пажњу и документовати све физичко-хемијске и биолошке параметре битне за ефикасност готовог лијека;

ф) Потребно је приложити податке о избору и побољшањима производног поступка, као и податке о разликама између производног поступка кориштеног за производњу серија намијењених за клиничка испитивања и поступка кориштеног за производњу предложеног готовог лијека, уколико постоје;

г) Потребно је доставити податке о прикладности унутрашњег паковања, те је потребно узети у обзир могућу интеракцију између лијека и унутрашњег паковања;

х) Микробиолошке карактеристике лијека с обзиром на стерилне и нестерилне препарате требају бити у складу са прописаним у Европској фармакопеји;

и) Потребно је приложити податке у сврху доказивања прикладности опремања готовог лијека са растварачем или како би се обезбиједила тачност података који се наводе на означавању лијека.

3.2.П.3. Производни поступак за готов лијек

а) Потребно је приложити одговарајући опис производног поступка на начин који ће приказати преглед и врсту дијелова производног поступка.

Опис мора садржавати сљедеће:

- навођење о свим дијеловима поступка производње, укључујући процесну контролу и одговарајуће захтјеве квалитета тако да се може процијенити да ли би кориштени производни поступак могао довести до нежељених промјена састојака фармацеутског облика;

- у случају континуиране производње, потребно је доставити све детаље који се односе на мјере за осигурање хомогености готовог лијека;

- резултате проведених испитивања валидације производног поступка уколико се користи нестандардни производни поступак или је он критичан за производ;

- за стерилне лијекове, податке о стерилизацији и/или асептичком поступку;

- детаљну производну рецептуру.

Такође је потребно навести назив, адресу и улогу у производњи за све произвођаче, укључујући уговорне произвођаче, као и списак свих локација/погона за производњу или провјеру квалитета.

б) Потребно је укључити податке о испитивањима/провјерама која се спроводе у међуфазама производње (интермедијери) у сврху обезбјеђења конзистентности производног поступка.

Ова испитивања су неопходна за провјеру усклађености готовог лијека са рецептуром, у случају да се користе методе испитивања за готов лијек које не укључују одређивање садржаја свих активних супстанци (или свих помоћних супстанци које имају исте захтјеве као активна супстанца). Исто се односи на случај када квалитет готовог лијека зависи од испитивања која се спроводе у процесној контроли, посебно ако је лијек дефинисан поступком производње.

ц) Потребно је приложити опис, документацију и резултате валидације за критичне дијелове производње или критична испитивања у производном поступку.

3.2.П.4. Провјера помоћних супстанци

а) Потребно је навести све супстанце које се користе за производњу помоћних супстанци уз навођење гдје се која супстанца користи у поступку производње. Додатно је потребно приложити податке који доказују да наведене супстанце задовољавају одговарајуће стандарде за своју предвиђену примјену. Кориштене боје требају испуњавати важеће прописе.

б) За све помоћне супстанце које нису фармакопејске потребно је приложити захтјеве квалитета и образложења, те опис аналитичких метода уз податке о валидацији.

ц) Посебну пажњу треба обратити на помоћне супстанце људског или животињског поријекла. Потребно је приложити доказе о посебним мјерама за спречавање преноса животињске спонгиформне енцефалопатије „TSE/BSE“, односно податке о „TSE/BSE“ неризичности помоћних супстанци.

д) Нове помоћне супстанце:

- за помоћне супстанце које се користе први пут у лијеку или за нови пут примјене лијека потребно је приложити детаљне податке о производњи, карактеризацији и провјери квалитета, уз позивање на податке о безбједности примјене (клиничке и претклиничке).

Такође је потребно доставити документацију са детаљним хемијским, фармацеутским и биолошким подацима за помоћну супстанцу.

Подаци о новим помоћним супстанцама могу се доставити као самосталан документ у истом облику као и остали дијелови документације.

Додатне податке о токсичности нових помоћних супстанци треба приложити у Модулу 4, а податке о клиничким испитивањима у Модулу 5.

3.2.П.5. Провјера квалитета готовог лијека

У сврху провјере квалитета готовог лијека, производном серијом лијека сматра се укупна количина лијека (фармацеутског облика) произведена од исте почетне количине супстанце која је била подвргнута истим условима производње и/или стерилизације, односно у случају континуиране производње, укупна количина лијека произведена у одређеном временском периоду.

Осим у случају оправданог образложења, највеће дозвољено одступање садржаја активне супстанце у готовом лијеку смије бити $\pm 5\%$ у тренутку производње.

Потребно је приложити детаљне податке о захтјевима квалитета (за пуштање лијека у промет и у року употребе), образложење избора захтјева квалитета, опис аналитичких поступака и податке о валидацији.

3.2.П.6. Упоредни стандарди или упоредне супстанце

Потребно је детаљно описати упоредне препарате и стандарде који се користе за провјеру квалитета готовог лијека уколико нису претходно описани у дијелу документације о активnoj супстанци.

3.2.П.7. Паковање готовог лијека

Потребно је доставити опис унутрашњег паковања и начина затварања, укључујући списак свих материјала који долазе у додир са лијеком, те њихове захтјеве квалитета. Захтјеви квалитета морају укључивати хемијски опис и идентификацију наведених супстанци. Према потреби

прилажу се опис и подаци о валидацији нефармакопејских метода.

За нефункционалне материјале спољног паковања потребно је приложити само кратак опис, а за функционалне материјале спољног паковања потребно је приложити и додатне податке.

3.2.П.8. Стабилност готовог лијека

а) Потребно је доставити Сажетак проведених испитивања стабилности (уз податке о врсти испитивања), кориштених протокола, те резултата испитивања;

б) Детаљне резултате испитивања стабилности, укључујући податке о аналитичким поступцима кориштеним за добијање резултата, те податке о валидацији тих метода треба приложити у одговарајућем облику. За вакцине треба доставити податке о кумулативном испитивању стабилности, уколико је то примјенљиво;

ц) Такође је потребно доставити податке о протоколу и планираним испитивањима стабилности након давања одобрења за стављање лијека у промет.

МОДУЛ 4

ИЗВЈЕШТАЈИ О ПРЕТКЛИНИЧКИМ ИСПИТИВАЊИМА

4.1. Облик и приказ

Садржај

Извјештаји о испитивањима

Фармакологија:

- фармакодинамика примарна,
- фармакодинамика секундарна,
- фармакологија безбједности примјене,
- фармакодинамичка интеракција.

Фармакокинетика:

- аналитичке методе и подаци о валидацији,
- апсорпција,
- распоdjела,
- метаболизам,
- излучивање,
- фармакокинетичка интеракција (претклиничка),
- остала фармакокинетичка испитивања.

Токсикологија

- токсичност појединачне дозе,
- токсичност поновљених доза,

- генотоксичност: „*In vitro*“,
- „*In vivo*“ (укључујући потпорне токсиколошко-кинетичке евалуације),
- канцерогеност: дуготрајна испитивања краткотрајна или средње дуга испитивања,
- остала испитивања,
- испитивања токсичног утицаја на репродукцију и развој,
- испитивања утицаја на плодност и рани ембрионални развој,
- испитивања утицаја на ембрио-фетални развој,
- испитивања утицаја на пренатални и постнатални развој,
- испитивања у којима се потомство (младунчад) додатно дозира и/или прати,
- испитивања локалне подношљивости,
- остала испитивања токсичности: антигеност, имунотоксичност, механичка испитивања;
- испитивања зависности, испитивања метаболита, испитивања онечишћења и друга.

Литературни подаци

4.2. Садржај: основни принципи и захтјеви

(1) Посебну пажњу треба обратити на сљедеће:

Фармаколошка и токсиколошка испитивања морају утврдити:

- а) потенцијалну токсичност лијека и било која опасна или нежељена токсична дјеловања која могу настати у предложеним условима примјене код људи, наведено треба процијенити у односу на предметна патолошка стања;
- б) фармаколошке карактеристике лијека, квалитативни и квантитативни аспект предложене примјене код људи, сви резултати испитивања морају бити вјеродостојни и примјењиви. Ако је прикладно, треба употријебити математичке и статистичке поступке обраде у плану експерименталних метода и у врједновању резултата. Осим тога, потребно је дати информацију о терапијском и токсиколошком потенцијалу лијека.

(2) За биолошке лијекове као што су имунолошки лијекови и лијекови добијени из људске крви и плазме, захтјеви могу бити прилагођени појединачном лијеку а програм потребних испитивања мора образложити пријавитељ (подносилац пријаве).

У одређивању програма испитивања мора се узети у обзир да:

- а) сва испитивања која захтијевају поновљену примјену лијека буду тако проведена да се води рачуна о могућој индукцији или интерференцији антитијела;
- б) да испитивања репродуктивне функције, ембрио/феталне и перинаталне токсичности, мутагеног и канцерогеног потенцијала, буду размотрена. Када су остале супстанце (изузев активне супстанце) разлог нежељених дејстава, валидација њиховог уклањања може замијенити друга испитивања.

(3) Токсикологија и фармакокинетика недовољно дефинисане помоћне супстанце које се први пут примјењују, морају бити испитане.

(4) Када постоји могућност значајне разградње током чувања лијека, мора се размотрити токсикологија разградног продукта.

4.2.1. Фармакологија

Фармаколошка испитивања морају слиједити два различита приступа:

- прво, поступке који се односе на предложену терапијску употребу треба примјерено истражити и описати. Ако је могуће, треба изводити признате и валидиране „*in vivo*“ и „*in vitro*“ тестове. Нове експерименталне технике морају бити описане до таквих појединости које омогућавају њихово понављање. Резултате треба изразити квантитативно, користећи нпр. крива доза-учинак, крива вријеме-учинак, итд. Добијене резултате, када је могуће, потребно је упоредити са подацима који се односе на супстанцу или супстанце са сличним терапијским дјеловањем;

- друго, треба испитати могућа нежељена фармакодинамичка дјеловања супстанце на физиолошке функције. Испитивања требају бити изведена у предвиђеном терапијском распону и изнад њега.

Експерименталне технике (осим ако су дио стандардне процедуре) морају бити описане до таквих детаља да се могу поновити, а истраживач мора утврдити њихову ваљаност. Сваку сумњу на промијењени одговор који резултира из поновљене примјене супстанце треба истражити. За фармакодинамичку интеракцију лијекова испитивања комбинација активних супстанци могу бити подстакнута фармаколошком претпоставком и знацима терапијског дјеловања. У првом случају фармакодинамичка испитивања требају показати интеракције које у терапијској примјени могу бити корисне. У другом случају, гдје је научно оправдање за комбинацију тражено кроз терапијско експериментисање, испитивање ће одредити да ли очекивана дјеловања комбинација могу бити предочена на животињама, а значај било којег од упоредних дјеловања потребно је истражити.

4.2.2. Фармакокинетика

Фармакокинетичким испитивањима прати се пут активне супстанце и њених метаболита у организму, а подразумијева испитивања апсорпције, расподеле, метаболизма (биотрансформације) и излучивања наведене супстанце.

Испитивања ових различитих фаза могу бити проведена физикалним, хемијским или биолошким методама, као и проматрањем тренутне фармакодинамичке активности саме супстанце.

Подаци о расподјели и излучивању, неопходни су:

- у случајевима гдје су такви подаци потребни за одређивање дозе код људи;
- за хемотерапијске супстанце (антибиотици и слично);
- за супстанце чија употреба зависи о њиховим нефармакодинамичким ефектима (нпр. бројна дијагностичка средства и слично).

„*In vitro*“ испитивања такође могу бити изведена са предношћу употребе хуманог материјала у поређењу са материјалом животињског поријекла (нпр. везање протеина, метаболизам, интеракција лијек-лијек).

Потребно је фармакокинетичко испитивање свих фармаколошки активних супстанци.

У случају нових комбинација познатих супстанци које су биле испитиване у складу са најновијим научним сазнањима, фармакокинетичка испитивања нису неопходна ако испитивања токсичности и терапијских дјеловања оправдавају њихово изостављање.

Фармакокинетички програм мора бити израђен на начин који ће омогућити поређење и екстраполацију података добијених испитивањима животиња и људи.

4.2.3. Токсикологија

а) Токсичност појединачне дозе

Испитивање токсичности појединачне дозе подразумијева квалитативно и квантитативно испитивање токсичних реакција које могу бити резултат примјене појединачне дозе активне супстанце или више супстанци које се налазе у лијеку, у омјерима и физичко-хемијском стању у којима су присутни у лијеку.

Испитивање токсичности појединачне дозе мора бити изведено у складу са најновијим научним сазнањима у подручју токсикологије.

б) Токсичност поновљених доза

Испитивања токсичности након поновљене дозе требају открити физиолошке и/или анатомско-патолошке промјене изазване поновљеном примјеном испитиване активне супстанце или комбинације активних супстанци, те одредити повезаност промјена са дозирањем.

Потребно је спроводити двострука испитивања: једно краткотрајно које траје двије до четири седмице и друго дуготрајано испитивање.

Трајање дуготрајног испитивања зависиће од услова клиничке примјене, те од најновијих научних сазнања. Његова сврха је описати могућа штетна дјеловања на које треба обратити пажњу у клиничким испитивањима.

ц) Генотоксичност

Сврха испитивања мутагеног и кластогеног потенцијала је открити промјене које супстанца може проузрочити у генетском материјалу појединца или ћелија. Мутагене супстанце могу представљати опасност за здравље будући да излагање истима носи ризик изазивања герминативне мутације, са могућом појавом наслеђених поремећаја, те са ризиком појаве соматских мутација укључујући оне које воде карциному. Ова испитивања су обавезна за сваку нову супстанцу.

д) Канцерогеност

Испитивања за откривање канцерогених дјеловања потребно је спроводити:

1. За сваки лијек чија је очекивана клиничка примјена у сврху продужења живота пацијента, било да се примјењује у континуитету или интермитентно;
2. За лијекове за које постоји сумња о њиховом канцерогеном потенцијалу, нпр. лијекови исте класе или сличне структуре или према испитивањима токсичности поновљених доза;
3. Испитивања спојева којима је доказана генотоксичност нису потребна јер постојећа канцерогеност за више врста сугерише опасност и за људе. Ако се такав лијек намјерава дугорочно примјењивати код људи, дуготрајна испитивања могу бити потребна за откривање раног канцерогеног дјеловања.

е) Репродуктивна и развојна токсичност

Истраживање могућег оштећења мушких или женских репродуктивних функција као и штетних дјеловања на потомство потребно је спроводити прикладним испитивањима.

Ова испитивања обухваћају испитивања (дјеловања) на репродуктивне функције одраслих мушкараца или жена, испитивања токсичних и тератогених дјеловања на свим нивоима развоја, од зачећа до полне зрелости као и скривених дјеловања.

Изостављање ових испитивања мора бити одговарајуће оправдано.

Зависно од индикације лијека могу бити оправдана додатна испитивања која се односе на развој плода током примјене лијека.

Испитивања ембрио-феталне токсичности је потребно спроводити на двије врсте сисара, од којих

једна врста не би требала бити из рода глодара. Перинатална и постнатална испитивања треба спровести на најмање једној врсти. Ако је метаболизам лијека код одређене врсте познат и сличан оном код људи, пожељно је укључити ту врсту у наведено испитивање. Исто тако, пожељно је да је једна од врста иста као она у испитивањима токсичности поновљене дозе. У тренутку подношења захтјева треба узети у обзир обим научних сазнања приликом одређивања плана испитивања.

ф) Локална подношљивост

Сврха испитивања локалне подношљивости је утврдити да ли су лијекови (и активна супстанца и помоћне супстанце) подношљиви на дијеловима тијела који могу доћи у контакт са лијеком као резултат његове примјене у клиничкој употреби. Програм испитивања треба бити такав да се било које механичко дјеловање примјене, или само физичко-хемијско дјеловање лијека може разликовати од токсиколошких или фармакодинамичких дјеловања.

Испитивање локалне подношљивости потребно је спроводити са лијеком који је намијењен за људску употребу, примјењујући исте састојке и/или помоћне супстанце у контролној/контролним групи/групама. Ако је потребно требају се укључити контролне групе са позитивном контролом. План испитивања локалне подношљивости (избор врста, трајање, учесталост и начин примјене, дозе) зависиће од предмета истраживања и предложених услова примјене у клиничкој употреби. Испитивање реверзибилности локалних оштећења треба спровести у случају потребе.

Испитивања на животињама могу бити замијењена валидираним испитивањима у „*in vitro*“ условима чији су резултати упоредивог квалитета и примјењивости у сврху процјене безбједности.

За хемијске супстанце које се примјењују на кожи као и ректално и вагинално, треба се процијенити сензибилизирајући потенцијал најмање једним од расположивих тестова (тест на заморцима или тест лимфних чворова).

МОДУЛ 5

ИЗВЈЕШТАЈИ О КЛИНИЧКИМ ИСПИТИВАЊИМА

5.1. Облик и приказ

Општи концепт дијела 5:

- Преглед садржаја извјештаја о клиничким испитивањима
- Табеларни приказ свих клиничких испитивања
- Извјештаји о клиничким испитивањима
- *Извјештаји о биофармацеутским испитивањима*
- Извјештаји о испитивању биолошке расположивости
- Извјештаји о упоредном/компаративном испитивању биолошке расположивости и биоеквиваленције
- Извјештај о испитивању међусобне зависности корелацији „*in vitro*“ – „*in vivo*“
- Извјештаји о биоаналитичким и аналитичким методама
- *Извјештаји о испитивањима која се односе на фармакокинетику у хуманом материјалу*
- Извјештаји о испитивању везања за протеине плазме
- Извјештаји о испитивањима метаболизма у јетри и испитивањима интеракција
- Извјештаји о испитивањима у којима су кориштени други хумани биоматеријали
- *Извјештаји о фармакокинетичким испитивањима на људима*
- Извјештаји о испитивању фармакокинетику и иницијалне подношљивости на здравим

испитаницима

- Извјештаји о испитивању фармакокинетице и иницијалне подношљивости на болесницима
- Извјештаји о фармакокинетичком испитивању интринзичког фактора
- Извјештаји о фармакокинетичком испитивању екстинзичког фактора
- Извјештаји о фармакокинетичком испитивању на популацији
- *Извјештаји о фармакодинамичким испитивањима на људима*
- Извјештаји о фармакодинамичким и фармакокинетичким/фармакодинамичким испитивањима на здравим испитаницима
- Извјештаји о фармакодинамичким и фармакокинетичким/фармакодинамичким испитивањима на болесницима
- Извјештаји о испитивањима ефикасности и безбједности
- Извјештаји о контролисаним клиничким испитивањима која се односе на тражену индикацију
- Извјештаји о неконтролисаним клиничким испитивањима
- Извјештаји о анализама података из више од једног испитивања, укључујући било коју формално интегрисану анализу, мета-анализу и везану анализу
- Остали Извјештаји о испитивањима
- *Извјештаји о искуствима након стављања лијека у промет*
- Литературни подаци

5.2. Садржај: основна начела и захтјеви

Посебну пажњу треба обратити на следеће:

а) Клинички подаци морају омогућити доношење задовољавајуће основаног и научно ваљаног мишљења да ли лијек задовољава критерије за давање дозволе за стављање лијека у промет. Посљедично, основни захтјев је да треба доставити резултате клиничких испитивања, што значи и повољне и неповољне;

б) Клиничким испитивањима морају увијек претходити адекватна фармаколошка и токсиколошка тестирања која се спроводе на животињама, у складу са захтјевима Модула 4. Испитивач се мора упознати са закључцима произашлим из фармаколошких и токсиколошких испитивања, те стога, подносилац му мора обезбиједити барем упутства за испитивача која садрже све значајне податке познате прије почетка клиничког испитивања укључујући хемијске, фармацеутске и биолошке податке, токсиколошке, фармакокинетичке и фармакодинамичке податке код животиња, те резултате ранијих клиничких испитивања са адекватним подацима којима се може оправдати природа, степен и дужина трајања предложеног испитивања. Потпуни фармаколошки и токсиколошки извјештаји достављају се на захтјев. Све доступне карактеристике материјала хуманог и животињског поријекла требају се истражити прије почетка испитивања, како би се обезбиједило да се не догоди пренос инфективних агенаса.

ц) Носиоци дозволе морају припремити основну документацију о клиничком испитивању (укључујући тест-листе) које власници података морају чувати:

- најмање 15 година након завршетка или прекида испитивања;
- најмање двије године након посљедњег давања одобрења за стављање лијека у промет;
- основаног и научно ваљаног најмање двије године након формалног прекида клиничког развоја испитиваног производа.

Медицинску документацију испитаника треба чувати у складу са Правилником о клиничком испитивању и доброј клиничкој пракси. Наручилац клиничког испитивања, или други власник података, треба чувати сву осталу документацију која припада испитивању толико дуго колико

производ има дозволу за стављање у промет.

Та документација укључује:

- план клиничког испитивања, укључујући логичку подлогу, циљеве, те статистички план и методологију клиничког испитивања са условима под којима је спровођено и управљано, појединости о испитиваном лијеку, употребљеном референтном лијеку и/или плацебу;
- стандардне оперативне процедуре;
- сва писана мишљења о Плану и процедурама;
- упутства за испитивача;
- тест-листе за сваког учесника испитивања;
- завршни извјештај;
- потврду о надзору, ако постоји.

Свака промјена власника података треба бити документована.

Сви подаци и документација требају бити доступни на захтјев, у складу са одредбама Правилника о клиничким испитивањима и у складу са одредбама добре клиничке праксе.

д) Документација сваког клиничког испитивања мора садржавати довољно детаља који омогућавају доношење објективног суда за:

- план клиничког испитивања, укључујући логичку подлогу, циљеве, те статистички план и методологију клиничког испитивања са условима под којима је спровођено и управљано, појединости о примјењеном испитиваном лијеку;
- потврду о надзору ако постоји;
- списак испитивача са сљедећим подацима: име, адреса, квалификације и клинички задаци, стање до којег је испитивање спроведено и сакупљени подаци о сваком поједином пацијенту, укључујући тест-листе за сваког учесника испитивања;
- завршни извјештај потписан од стране испитивача, а за мултицентрична испитивања, од стране свих испитивача или главног испитивача.

е) На захтјев Агенције достављају се појединости горе наведене документације о клиничким испитивањима. Испитивач треба, у својим закључцима а на основу експерименталних доказа, изразити мишљење о безбједности примјене производа под уобичајеним условима, његовој подношљивости, његовој ефикасности и било којем корисном податку везано за индикације и контраиндикације, дозирање и просјечном трајању лијечења, као и било којој посебној мјери опреза коју треба предузети за вријеме лијечења, те клиничким симптомима предозирања. Приликом извјештавања о резултатима код мултицентричног испитивања, главни испитивач треба у свом закључку изразити мишљење о безбједности и ефикасности испитиваног лијека у име свих центара;

ф) Клиничка запажања из сваког испитивања требају бити сажета тако да указују на:

- 1) број и пол лијечених испитаника;
- 2) избор и старосну расподјелу по групама пацијената који су испитивани, те упоредним тест-групама;
- 3) број пацијената преурањено искључених из испитивања, те разлоге за такво искључење;
- 4) податке о контролној групи уколико су проведена контролисана испитивања према горе наведеним условима.

Контролна група:

- није примала терапију,
- примала плацебо,
- примала други лијек познатог дјеловања,

– примала другу терапију.

5) учесталост уочених нежељених дејстава;

6) детаље који се односе на пацијенте који могу имати повећани ризик, нпр. старији, дјеца, жене током трудноће или менструације или они чија физиолошка или патолошка стања захтијевају посебно разматрање;

7) параметре или евалуацијске критерије дјелотворности и резултате под условима тих параметара;

8) статистичку евалуацију резултата када то произлази из дизајна испитивања и укључених промјењивих фактора;

г) Додатно, испитивач увијек треба своја опажања назначити на:

- било којем знаку навикавања, зависности или потешкоћи при престанку лијечења код пацијента;

- било којој интеракцији која је била примјећена са другим лијеком истовремено примјењеним;

- критеријима који одређују искључивање одређених пацијената из испитивања;

- било којем смртном исходу који наступи током испитивања или унутар периода праћења.

х) Подаци о документацији која се односи на нову комбинацију активних супстанци морају бити истовјетни онима потребним за нове лијекове и морају бити поткријепљени доказима о безбједности и ефикасности комбинације;

и) Потпуно или дјеломично изостављање података мора бити образложено. Ако се појаве неочекивани резултати током спровођења испитивања, морају се започети неклиничка (токсиколошка и фармаколошка) испитивања, односно постојећа ревидирати;

ј) Ако је лијек намијењен дуготрајној примјени, требају бити приложени детаљни подаци о било каквој промјени фармаколошког дјеловања након поновљеног давања, као и утемељење дуготрајног дозирања.

5.2.1. Извјештаји о биоеквиваленцији

Извјештаји о испитивању биолошке расположивости, извјештаји о упоредном испитивању биолошке расположивости и биоеквиваленције, извјештаји о „*in vitro*“ и „*in vivo*“ корелацијском испитивању, те биоаналитичке и аналитичке методе требају бити приложени.

5.2.2. Извјештаји о испитивањима која се односе на фармакокинетику у хуманом материјалу

Хумани биоматеријали су протеини, ћелије, ткива и припадајући материјали добијени из хуманих извора који се употребљавају „*in vitro*“ или „*ex vivo*“ за оцјену фармакокинетичких карактеристика супстанци лијека.

С тим у вези требају се дати извјештаји о испитивању везања за протеине плазме, испитивањима метаболизма у јетри и испитивањима интеракција активне супстанце, те испитивањима у којима су кориштени други хумани биоматеријали.

5.2.3. Извјештаји о фармакокинетичким испитивањима на људима

а) Сљедеће фармакокинетичке карактеристике требају бити описане:

1) апсорпција (брзина и обим),

2) расподјела,

3) метаболизам,

4) елиминација.

Клинички значајна обиљежја укључујући импликацију кинетичких података за начин дозирања посебно код пацијената који имају повећани ризик, и разлика између људи и животињских врста употријебљених у претклиничким испитивањима, требају бити описана.

Као додатак стандардним фармакокинетичким испитивањима вишеструких узорака популацијске фармакокинетичке анализе, засноване на ријетким узорцима током клиничког испитивања, могу такође упућивати на питања о доприносима унутрашњих и спољних фактора на расположивост у односу доза-фармакокинетички одговор.

Требају се дати извјештаји о фармакокинетичким и иницијалним испитивањима подношљивости на здравим испитаницима и болесницима, извјештаји о фармакокинетичким испитивањима којима се оцјењује дјеловање интринзичких и екстринзичких фактора, те извјештаји о фармакокинетичким испитивањима на популацији.

б) У случају да се лијек нормално примјењује истовремено са другим лијековима, требају бити приказани подаци о спроведеним тестирањима заједничке примјене како би се показала могућа модификација фармаколошког дјеловања.

Фармакокинетичке интеракције активне супстанце и других лијекова или супстанци, требају бити испитане.

5.2.4. Извјештаји о фармакодинамичким испитивањима на људима

а) Треба бити приказано фармакодинамичко дјеловање у корелацији са дјелотворношћу, укључујући:

- однос дозе и одговора, те његов временски ток,
- оправданост за дозирање и услове примјене,
- механизам дјеловања, ако је могуће.

Фармакодинамичко дјеловање које није повезано са дјелотворношћу треба бити описано.

Опис фармакодинамичких дјеловања код људи није сам по себи довољан за оправдање закључака који се односе на било које посебно потенцијално терапеутско дјеловање.

б) У случају да се лијек нормално примјењује истовремено са другим лијековима, требају бити приказани подаци о спроведеним тестирањима заједничке примјене како би се показала могућа модификација фармаколошког дјеловања.

Фармакокинетичке интеракције активне супстанце и других лијекова или супстанци, требају бити испитане.

5.2.5. Извјештаји о испитивањима ефикасности и безбједности

5.2.5.1. Извјештаји о контролисаним клиничким испитивањима која се односе на тражену индикацију

Уопштено, клиничка испитивања треба спровести као „контролисана клиничка испитивања“ ако је могуће, рандомизована и ако је прикладно, у поређењу са плацебом и у поређењу са лијеком са утврђеном примјеном и доказаном терапијском вриједношћу, било који други дизајн треба бити оправдан. Тестирање контролних група ће се разликовати од случаја до случаја и такође ће зависити о етичким околностима и терапијском подручју. Према томе, у неким случајевима може бити примјереније упоредити ефикасност новог лијека са лијеком са утврђеном примјеном и доказаном терапијском вриједношћу него са дјеловањем плацеба.

1) Што је више могуће, посебно у испитивањима у којима се дјеловање лијека не може

објективно измјерити, треба предузети кораке како би се избјегли пристрасност, укључујући методе случајног избора и сљепоће/маскирања.

2) План испитивања мора садржавати темељит опис статистичких метода које ће се користити, број и разлоге за укључивање пацијената (укључујући прорачуне вриједности испитивања), степен важности, који ће се користити, те опис статистичке јединице. Мјере предузете како би се избјегла пристрасност, посебно методе случајног избора, требају бити документоване.

Укључивање великог броја испитаника у испитивање не смије се сматрати адекватном замјеном за примјерено контролисано испитивање.

Подаци о безбједности примјене требају бити оцијењени са посебном пажњом посвећеном дјеловањима која резултирају промјенама дозе или потребом за истовременим лијечењем озбиљних нежељених дејстава, дјеловања која резултирају изузећем испитаника и смртним исходима. Сваки пацијент или група пацијената са повећаним ризиком требају бити идентификовани и посебну пажњу треба обратити потенцијално осјетљивим пацијентима који могу бити присутни у малим бројевима, нпр. дјеца, труднице, старији, популација са познатим абнормалностима метаболизма или излучивања итд. Импликација евалуације безбједности примјене за могућу примјену лијека, треба бити описана.

5.2.5.2. Извјештаји о неконтролисаним клиничким испитивањима, извјештаји о анализама

Извјештаји о неконтролисаним клиничким испитивањима, извјештаји о анализама података из више од једног испитивања и остали извјештаји о клиничким испитивањима, уколико постоје, требају бити приложени.

5.2.6. Извјештаји о искуствима након стављања лијека у промет

Ако лијек већ има дозволу за стављање у промет у другим државама, требају бити приложени подаци везани за нежељена дјеловања предметног лијека и лијекова који садрже исту активну супстанцу у односу на дозе које се примјењују у пракси.

5.2.7. Тест-листе и списак података о појединим пацијентима из клиничких испитивања

Тест-листе и појединачни спискови података о пацијентима из клиничких испитивања треба да се слажу према истом редослиједу као и извјештаји из клиничких испитивања, те се означавају према испитивању.

ДОДАТАК II

ЗАХТЈЕВИ И САДРЖАЈ ДОКУМЕНТАЦИЈЕ ЗА ПОСЕБНЕ ГРУПЕ ЛИЈЕКОВА

1. Деривати крви и крвне плазме

Садржај Главне документације о плазми мора садржавати сљедеће податке:

1.	Поријекло плазме
(I)	Подаци о центрима или установама сакупљања крви/плазме, укључујући информације о инспекцијама и одобрењима и епидемиолошким подацима о инфекцијама крвљу преносивих болести

(II)	Подаци о центрима или установама у којима се спроводи испитивање појединачних донација плазме и пулова плазме, укључујући податке о инспекцијама и одобрењима
(III)	Критерији за прихваћање/одбијање даваоца крви/плазме
(IV)	Подаци о систему који омогућује праћење сваке донације од центра сакупљања до готовог лијека и обрнуто
2.	Квалитет и безбједности плазме
(I)	Удовољавање захтјевима монографије Европске фармакопеје
(II)	Подаци о испитивањима на донацијама крви/плазме и пуловима која се односе на билеге/маркере заразних болести, који укључују методе испитивања, а у случају испитивања на плазма пулу и валидацијске податке о коришћеним тестовима
(III)	Технички подаци о резервоарима за сакупљање крви или плазме, укључујући податке о растворима – антикоагулансима
(IV)	Услови чувања и превоза плазме
(V)	Подаци о начину вођења евиденције о донацијама и/или периоду карантина
(VI)	Карактеристике пулова плазме (величина пула/број донација)
3.	Подаци о начину сарадње произвођача лијека из крви/плазме са произвођачем сировине/центром за фракционисање/прерадом плазме, односно начину сарадње са центрима или установама за сакупљање и испитивања крви/плазме, који укључују начине сарадње и усаглашене спецификације
	Додатно, „ <i>PMF</i> “ мора да садржи списак деривата крви или крвне плазме за које је примјењив (одобрени лијекови, лијекови у поступку давања одобрења или лијекови у клиничким испитивањима). Лијекови из људске крви или плазме намијењени за испитивања на пацијентима морају имати одобрени „ <i>ODP/PMF</i> “.

2. Вакцине

Садржај Главне документације о антигену вакцине мора садржавати сљедеће податке:

	Активна супстанца
1.	Општи подаци који укључују податке о удовољавању захтјева наведеним у важећој монографији/монографијама Европске фармакопеје
2.	Подаци о производњи активне супстанце: подаци о производном поступку, подаци о почетним супстанцама/изворним супстанцама, сировинама, посебне мјере које се односе на „ <i>TSE</i> “ и случајне агенсе, те подаци о погонима и опреми
3.	Карактеризација активне супстанце
4.	Контрола квалитета активне супстанце

5.	Референтни стандарди и материјали
6.	Резервоар/контактна амбалажа
7.	Стабилност активне супстанце

3. РАДИОФАРМАЦЕУТИЦИ И ПРЕКУРСОРИ

Специфични захтјеви и начела за припрему Модула 3, 4 и 5

2.1 Радиофармацеутици

Модул 3

а) У контексту радионуклидног комплета који се радиообилежава након достављања произвођача, активном супстанцом се сматра онај дио формулације који носи или веже радионуклид. Опис производног поступка радиофармацеутских китова треба укључивати појединости о производњи радионуклидног комплета и о препорученим завршним поступцима којима настаје радиоактивни лијек. Потребни захтјеви радионуклида требају бити описани у складу, гдје је битно, са општом монографијом или посебном монографијом „*Ph.Eur*“. Додатно треба описати све супстанце битне за радиообилежавање. Такође, треба описати структуру радиообилежене супстанце. За радионуклиде треба образложити укључене нуклеарне реакције. У генератору се и „мајка“ и „кћерка“ радионуклида сматрају активним супстанцама;

б) Треба навести појединости о природи радионуклида, идентитету изотопа, могућим онечишћењима, носачу, употреби и специфичној активности;

ц) Полазне сировине укључују циљне супстанце за зрачење;

д) Треба узети у обзир хемијску/радиохемијску чистоћу и њен однос према биорасположивости;

е) Треба описати чистоћу радионуклида, радиохемијску чистоћу и специфичну активност;

ф) За генераторе су потребне појединости о испитивању за „мајку“ и „кћерку“ радионуклида. За генератор-елуате треба навести испитивања за „мајку“ радионуклида и за друге дијелове система генератора.

г) Захтјев да се садржај активне супстанце изрази као маса свих активних супстанци може се примијенити само на радионуклидне комплете. За радионуклиде радиоактивност треба изразити у „*Bekerelema*“ на одређени дан и, уколико је потребно, вријеме са назнаком временске зоне. Треба навести и врсту зрачења.

х) За радионуклидне комплете, захтјев квалитета готовог лијека треба укључивати испитивања карактеристика лијека након радиообилежавања. Треба укључити одговарајућа испитивања радиохемијске и радионуклидне чистоће радиообилежене супстанце. Треба идентификовати и одредити садржај сваке основне супстанце за радиообилежавање.

и) Треба приложити податке о стабилности за генераторе радионуклида, китове радионуклида и радиообилежене лијекове. Такође треба документовати стабилност током примјене радиофармацеутског лијека у вишедозном резервоару.

Модул 4

Сматра се да токсичност може бити повезана са дозом зрачења. У дијагнози то је последица кориштења радиофармацеутика, у терапији то је жељено својство. Процјена безбједности и ефикасности радиофармацеутика према томе треба да обухвати захтјеве за лијек и са гледишта

дозиметрије зрачења. Треба документовати изложеност органа/ткива зрачењу. Процјену абсорбоване дозе зрачења треба израчунати према специфичном, интернационално познатом систему код појединог пута примјене.

Модул 5

Треба навести резултате клиничких испитивања, гдје је примјетиво, или пак у клиничким сажецима оправдати њихово изостављање.

2.2. Радиофармацеутски прекурсори за радиообилежавања

У посебном случају радиофармацеутског прекурсора намијењеног искључиво за радиообилежавања, основна је сврха приложити податке који ће упућивати на могуће посљедице због недовољне ефикасности радиообилежавања или „*in vivo*“ дисоцијације радиообилеженог коњугата, нпр. питања везана уз дјеловање настало код пацијента због слободног радионуклида. Надаље, такође је потребно доставити значајне податке који се односе на професионалне ризике, нпр. изложеност зрачењу болничког особља и околине. Посебно треба навести сљедеће податке уколико је потребно.

Модул 3

У припреми Модула 3 треба примијенити наведено из тачке 2.1. од а) до и) и за радиофармацеутске прекурсоре.

Модул 4

Што се тиче токсичности појединачне и поновљене дозе треба навести резултате испитивања проведених у складу са добром лабораторијском праксом, осим ако није другачије оправдано. Студије испитивања мутагености радионуклида не сматрају се погодним у овом посебном случају. Треба приказати податке који се односе на хемијску токсичност и диспозицију одговарајућег „хладног“ нуклида.

Модул 5

Клинички подаци добијени клиничким студијама у којима се користио прекурсор сам по себи не сматрају се значајнима у специфичним случајевима радиофармацеутског прекурсора намијењеног искључиво за сврху радиообилежавања. Међутим, треба приказати податке који доказују клиничку корисност радиофармацеутског прекурсора када је везан на одговарајуће молекуле носаче.

4. ХОМЕОПАТСКИ ЛИЈЕКОВИ

Модул 3

Специфични захтјеви и начела за припрему Модулу 3 за хомеопатски лијек.

а) Назив

Латински назив хомеопатског извора наведен у документацији поднијетој уз захтјев за давање дозволе мора бити усклађен са латинским насловом монографије у Европској фармакопеји, или у

одсутности исте, у фармакопеји државе чланице Европске Уније. Уколико је битно, наводе се и традиционални/општеприхваћени називи који се користе у свакој земљи чланици.

б) Провјера полазних сировина

Приложени подаци и документи о полазним сировинама, тј. свим кориштеним сировинама, укључујући оне полазне и међупроизводе све до коначног разрјеђења уграђеног у готов производ, требају додатно садржавати податке о хомеопатском извору.

Опште захтјеве квалитета потребно је примијенити на све полазне сировине као и на међукорак поступка производње све до коначног разрјеђења уграђеног у готов производ. Уколико је могуће, потребно је спровести одређивање садржаја ако су присутне токсичне саставнице и ако се квалитет због високог степена разрјеђења не може провјерити на коначном разрјеђењу уграђеном у производ. Сваки корак поступка производње, од полазних сировина до коначног разрјеђења уграђеног у готов производ, у потпуности се мора описати.

У случају присутности разрјеђења, сваки корак разрјеђивања треба спровести у складу са методама хомеопатске производње прописаним важећом монографијом Европске фармакопеје, или у одсутности исте, фармакопејом земље чланице.

ц) Провјера/испитивање готовог производа

Опште захтјеве квалитета потребно је примијенити на хомеопатски лијек, док свако изузеће треба бити добро оправдано од стране подносиоца.

Потребно је спровести идентификацију и одређивање садржаја саставница од токсиколошког значаја. Уколико се може оправдати да идентификација и/или одређивање садржаја саставница од токсиколошког значаја није могуће због њиховог разрјеђења у готовом производу, квалитет треба потврдити кроз цјеловиту валидацију поступка производње и разрјеђивања.

д) Испитивање стабилности

Стабилност готовог производа мора бити предочена. Подаци о стабилности хомеопатских извора углавном су преносиви на добијена разрјеђења/тритурације. Уколико због степена разрјеђења није могуће спровести идентификацију и одређивање садржаја активних супстанци, у обзир се могу узети подаци о стабилности фармацеутског облика.

Модул 4

Специфични захтјеви и принципи за припрему Модулу 4 за хомеопатски лијек.

Свако изостављање података мора бити оправдано, нпр. мора бити приложено оправдање зашто приказ прихватљивог нивоа безбједности примјене може бити подршка (одлучивању) иако нека истраживања недостају.

5. ХЕРБАЛНИ ЛИЈЕКОВИ

Модул 3

Захтјеви за хербалне лијекове треба да садрже потпуну документацију са укљученим сљедећим особеностима:

(1) Биљне супстанце и биљни препарати

Изрази „биљне супстанце и препарати“ треба сматрати истовјетним изразима „биљне дроге и биљни препарати“, у складу са дефиницијом у Европској фармакопеји.

У погледу назива биљне супстанце треба навести биномни научни назив биљке (род, врсте, подврста и аутор) и хемотип, гдје је примјењиво дијелове биљака, опис биљне супстанце, остале

називе (синониме наведене у другим фармакопејама) и лабораторијску ознаку.

У погледу назива биљног препарата треба навести биномни научни назив биљке (род, врста, подврста и аутор) и хемотип, гдје је примјењиво дијелове биљака, опис биљног препарата, однос биљне супстанце према препарату, екстракцијски растварач, остале називе (синониме наведене у другим фармакопејама) и лабораторијску ознаку.

За приказ дијела о грађи биљних дрога и препарата треба приложити, гдје је примјењиво, физички облик, те опис саставница познатог терапијског дјеловања или маркера (молекулска формула и релативна молекулска маса, структурна формула укључујући релативну и апсолутну стереохемију) као и других саставница.

За приказ дијела о производњи биљне дроге треба приложити, гдје је примјерено, назив, адресу и одговорност појединог добављача, укључујући сарадне/уговорне добављаче, и сваког предложеног мјеста или филијале која судјелује у производњи/сакупљању и провјери биљне дроге.

За приказ дијела о производњи биљног препарата треба приложити, гдје је примјерено, назив, адресу и одговорност појединог произвођача, укључујући оне сарадне/уговорне, и сваког предложеног мјеста или филијале која судјелује у производњи и провјери биљног препарата.

У погледу описа поступка производње и процесне контроле за биљну супстанцу, приложени подаци требају на одговарајући начин описати добијање и сакупљање биљне врсте, укључујући географско поријекло љековите биљке, те услове узгоја, прикупљања, сушења и чувања.

У погледу описа поступка производње и процесне контроле за биљни препарат, приложени подаци требају на одговарајући начин описати поступак производње препарата, укључујући опис добијања, растварача и реагенса, фаза прочишћавања и стандардизације.

У погледу развоја поступка производње треба приложити, гдје је примјерено, кратак сажетак који описује развој биљних супстанци и препарата, узимајући у обзир предложени начин примјене и употребу лијека. Треба размотрити, гдје је примјерено, резултате поређења фитохемијског састава биљних дрога и препарата кориштених у пратећим литературним подацима и биљних дрога и препарата садржаних у хербалном лијеку.

У погледу разјашњења структуре и других особина биљне дроге треба приложити податке о ботаничкој, макроскопској, микроскопској и фитохемијској карактеризацији, те ако је потребно и биолошкој активности.

У погледу разјашњења структуре и других особина биљног препарата треба приложити податке о фито и физичко-хемијској карактеризацији, те ако је потребно и биолошкој активности.

Гдје је примјењиво, требају бити приложени захтјеви квалитета и аналитички поступци за испитивање биљних супстанци и препарата. Гдје је примјењиво, у погледу валидације аналитичких поступака треба приложити документацију о аналитичкој валидацији, укључујући експерименталне податке за аналитичке поступке којима се испитују биљне супстанце и биљни препарати.

У погледу анализе серија треба приложити, гдје је примјерено, опис серија и резултате анализе серија биљних супстанци и биљних препарата, укључујући оне за фармакопејске материје.

Гдје је примјењиво, треба приложити оправданост захтјева квалитета биљних супстанци и биљних препарата.

Гдје је примјењиво, треба приложити податке о (поредбеним) референтним супстанцама кориштеним за испитивање биљних супстанци и биљних препарата.

Када је биљна супстанца или биљни препарат описан монографијом Европске фармакопеје, подносилац може поднијети захтјев за добијање „*Certifikata Ph. Eur.*“ о усклађености коју издаје „*EDQOM*“.

(2) Хербални лијекови

У погледу развоја формулације треба приложити, гдје је примјерено, кратак сажетак који описује развој хербалног лијека, узимајући у обзир предложени начин примјене и употребу лијека. Треба размотрити, гдје је примјерено, резултате поређења фитохемијског састава производа кориштеног у пратећим литературним подацима и хербалног лијека за који је поднесен захтјев.

6. ТРАДИЦИОНАЛНИ ЛИЈЕКОВИ

Традиционални лијекови су лијекови намијењени самолијечењу на начин који је наведен у Упутству за употребу, који се користе само за унутрашњу или спољну употребу а за које постоје подаци да се традиционално употребљавају као лијекови најмање 30 година или најмање 15 година у БиХ, или у земљама чланицама ЕУ и чији се фармаколошки ефекти, нешкодљивост и ефикасност претпостављају на основу дугогодишњег искуства.

7. ЛИЈЕКОВИ ЗА НАПРЕДНУ ТЕРАПИЈУ

Лијекови за напредну терапију су базирани на производним поступцима усмјереним на различите биомолекуле добијене трансфером гена и/или биолошки унапријеђене терапеутске модификоване ћелије као активне супстанце или као дијелове активних супстанци.

За ову врсту лијекова потребно је доставити Модуле 1 до 5 документације. С обзиром на опрез од могућег отпуштања генетски модификованих организама у околину, потребно је обратити пажњу на постојаност генетски модификованих организама код примаоца и на могућу репликацију и/или модификацију генетски модификованих организама приликом отпуштања у околину. Податке који се тичу ризика за околину потребно је приложити у додатку.

Модулу 1.

7.1. ЛИЈЕКОВИ ЗА ГЕНСКУ ТЕРАПИЈУ (ЉУДСКИ И КСЕНОГЕНЕТСКИ)

Лијековима за генску терапију сматрају се лијекови добијени помоћу сета производних поступака који се базирају на „*in vivo*“ или „*ex vivo*“ трансферу профилактских, дијагностичких или терапеутских гена (дијелови нуклеинске киселине) у људске или животињске ћелије, те на накнадној генској експресији „*in vivo*“. Механизам трансфера гена укључује експресијски систем садржан у вектору, односно у систему за пренос, који може бити вирусног или невирусног поријекла. Вектор такође може бити инкорпорисан у људске или животињске ћелије.

7.2. ЛИЈЕКОВИ ЗА ТЕРАПИЈУ СОМАТСКИМ ЋЕЛИЈАМА (ЉУДСКИ И КСЕНОГЕНЕТСКИ)

Лијековима за терапију соматским ћелијама сматрају се лијекови који укључују кориштење аутологних (добијени од самог пацијента), алогених (добијени од других људи) или ксеногених (добијени из животиња) живих соматских ћелија чије су биолошке карактеристике значајно измијењене као резултат манипулације наведених ћелија у сврху постизања терапеутског, дијагностичког или превентивног дјеловања, помоћу метаболичких, фармаколошких и имунолошких поступака. Наведена манипулација укључује експанзију или активацију аутологних станица „*ex vivo*“ (адоптивна имунотерапија), те употребу алогених и ксеногених ћелија повезаних са медицинским средствима који се користе „*ex vivo*“ или „*in vivo*“ (нпр. микрокапсуле, интринзичке матрикс форме, биоразградиве или не).

Документацију за лијекове за напредну терапију потребно је припремити у складу са најновијим научним достигнућима.

ДОДАТАК III

САДРЖАЈ СТАНДАРДНОГ ТЕХНИЧКОГ ДОКУМЕНТА („EU-документа“)

ДИО I	САЖЕТАК ДОКУМЕНТАЦИЈЕ
I А	АДМИНИСТРАТИВНИ ПОДАЦИ – ЗАХТЈЕВ ЗА ДАВАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ
I Б	САЖЕТАК ОПИСА КАРАКТЕРИСТИКА ЛИЈЕКА, ОБИЉЕЖАВАЊЕ И УПУТСТВО ЗА ПАЦИЈЕНТА
I Б 1	Сажетак описа карактеристика лијека
I Б 2	Паковање, обиљежавање и Упутство за пацијента
I Б 3	Сажетак описа карактеристика лијека одобреног у земљи, а по потреби и у другим земљама
I Ц	ИЗВЈЕШТАЈИ ЕКСПЕРАТА
I Ц 1	Извјештај експерта о хемијској, фармацеутској и биолошкој документацији
I Ц 2	Извјештај експерта о фармаколошко-токсиколошкој документацији
I Ц 3	Извјештај експерта о клиничкој документацији
ДИО II	ХЕМИЈСКА, ФАРМАЦЕУТСКА И БИОЛОШКА ДОКУМЕНТАЦИЈА
II А	Састав лијека
II А 1	Производна рецептура
II А 2	Унутрашње паковање
II А 3	Састав лијека за клиничка испитивања
II А 4	Развој фармацеутског облика
II Б	Поступак производње
II Б 1	Рецептура производне серије
II Б 2	Производни поступак (са процесном контролом и дијаграмом тока)
II Б 3	Валидација производног поступка
II Ц	Провјера квалитета сировина
II Ц 1	Активна супстанца
II Ц 1.1	Захтјеви квалитета и аналитички поступци
II Ц 1.2	Научни подаци
II Ц 1.2.1	Номенклатура
II Ц 1.2.2	Опис и структурна формула
II Ц 1.2.3	Производни поступак
II Ц 1.2.4	Процесна контрола
II Ц 1.2.5	Развојна хемија

П Ц 1.2.6	Онечишћења
П Ц 1.2.7	Резултати анализе производних серија
П Ц 2	Помоћне супстанце
П Ц 2.1	Захтјеви квалитета и аналитички поступци
П Ц 2.2	Научни подаци
П Ц 3	Унутрашње паковање
П Д	Провјера квалитета интермедијера
П Е	Провјера квалитета готовог лијека
П Е 1	Захтјеви квалитета и аналитички поступци
П Е 1.1	Захтјеви квалитета и аналитички поступци за пуштање лијека у промет
П Е 1.2	Аналитички поступци
П Е 2	Научни подаци
П Е 2.1	Валидација аналитичких поступака и осврт на избор аналитичких поступака и стандарда
П Е 2.2	Резултати анализе производних серија
П Ф	Стабилност
П Ф 1	Испитивање стабилности активне супстанце
П Ф 2	Испитивање стабилности готовог лијека
П Г	Биорасположивост/биоеквиваленција
П Х	Процјена ризика за околину за лијекове који садрже „GMO“
П Q	Остали подаци
ДИО Ш	ФАРМАКОЛОШКО-ТОКСИКОЛОШКА ДОКУМЕНТАЦИЈА
Ш А	Токсичност
Ш А 1	Појединачна доза
Ш А 2	Поновљена доза
Ш Б	Испитивање утицаја на репродукцију
Ш Ц	Ембрио-фетална и перинатална токсичност
Ш Д	Мутагени потенцијал
Ш Е	Канцерогени потенцијал
Ш Ф	Фармакодинамика
Ш Ф 1	Фармакодинамски ефекти у предложеним индикацијама
Ш Ф 2	Општа фармакодинамика
Ш Ф 3	Интеракције
Ш Г	Фармакокинетика
Ш Г 1	Фармакокинетика након једне дозе
Ш Г 2	Фармакокинетика након понављане примјене
Ш Г 3	Расподјела код нормалних и трудних животиња
Ш Г 4	Биотрансформација

III X	Локална подношљивост (токсичност)
III Q	Остали подаци
III P	Процјена ризика за околину за лијекове који не садрже „GMO“
ДИО IV	КЛИНИЧКА ДОКУМЕНТАЦИЈА
IV A	Клиничка фармакологија
IV A 1	Фармакодинамика
IV A 2	Фармакокинетика
IV Б	Клиничка искуства
IV Б 1	Клиничке студије
IV Б 2	Постмаркетиншко искуство
IV Б 3	Објављена и необјављена литература
IV Q	Остали подаци

ДОДАТАК IV

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛИЈЕКА

Сажетак карактеристика лијека садржи наведеним редослиједом сљедеће податке:

1. НАЗИВ ГОТОВОГ ЛИЈЕКА

Назив лијека састоји се од назива готовог лијека којег слиједе доза и фармацеутски облик. Различите дозе истог лијека наводе се на исти начин уз исте јединице. Код лијекова који садрже више активних супстанци по правилу се свака појединачна супстанца изражава истим јединицама.

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАВНИ САСТАВ

Квалитативни састав

Наводе се уобичајена имена тј. према препоруци Свјетске здравствене организације међународна незаштићена имена „INN“ са обликом соли или хидрата, ако је примјењиво, имена према БиХ фармакопеји или у недостатку истих друга уобичајена имена. У недостатку уобичајених имена наводи се тачно научно име или у недостатку научног имена мора се навести на који начин и из којих полазних сировина је припремљена активна супстанца.

Квантитативни састав

Количина активне супстанце мора се изразити по јединичној дози, јединици запремине или јединици масе.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Наводи се према стандардним изразима у БиХ.

Препоручује се навођење изгледа лијека у посебном одјелку као и додатне информације попут „pH“-вриједности, осмолалности и друго.

У случају када се лијек припрема непосредно прије употребе потребно је навести изглед прије припреме.

Изглед лијека припремљеног за употребу наводи се у дијелу 4.2.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Индикације се морају јасно навести и дефинисати циљну болест или стање како би се јасно разликовала индикација лијечења (симптоматско, куративно или лијечење које утиче на модификацију развоја или прогресије болести), индикација превенције (примарна или секундарна), те дијагностичка индикација. Када је прикладно, потребно је дефинисати циљну популацију, посебно у случају постојања ограничења (одрасли, неонатални узраст, одојчад, дјеца, адолесценти, старости x-у година, старија популација).

Резултати из накнадно спроведених испитивања, који пружају додатну дефиницију или податке о одобреној индикацији, могу се навести у дијелу 5.1. Сажетка карактеристика лијека (у даљем тексту: Сажетак).

Обавезни захтјеви везани уз примјену лијека, а који нису наведени у осталим прикладнијим дијеловима Сажетка, могу се навести овдје (нпр. истовремене дијететске мјере, промјене начина живота, примјена других лијекова).

Индикација мора садржавати старосну границу када је лијек индициран за специфичну старосну групу.

4.2. Дозирање и начин примјене

Ако постоје разлике наводи се дозирање за сваку старосну категорију пацијената, за пацијенте са отказивањем бубрега или јетре, за пацијенте са другим болестима.

Ако постоје ограничења примјене лијека, на почетку овог дијела, треба описати стања код којих вриједе ограничења.

Дозирање мора бити јасно наведено за све начине/путеве примјене и за све индикације.

Потребно је прецизирати препоруке за дозирање путем интервала дозирања на прикладан начин (нпр. мг, мг/кг, мг/м²) за сваку старосну групу када је то прикладно.

Кратка, битна упутства за правилну примјену наводе се овдје.

Када је прикладно, потребно је навести сљедеће:

- максимално препоручена појединачна, дневна и/или укупна доза,
- потреба за титрирањем дозе,
- нормално трајање примјене и било каква ограничења трајања, те ако је битно, потреба за постепено смањење дозе или савјет о прекиду примјене,
- савјет о поступку у случају пропуштања једне или више доза,
- савјет о превентивним мјерама како би се избјегла одређена нежељена дјеловања са позивањем на дио 4.4. Сажетка,

- унос лијека у односу на унос хране,
 - савјет о поновљеној примјени са подацима о интервалима између кура лијечења ако је прикладно,
 - интеракције које захтијевају специфично прилагођавање дозе са навођењем одговарајућег дијела Сажетка (нпр. дио 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2).
- Подациона црта на таблети служи за ломљење таблете ради лакшег гутања и не дијели таблету на једнаке дозе.

Додатни подаци о посебним популацијама

Доступни, битни подаци о посебним популацијама, као што су болесници са оштећењем функције бубрега/јетре, старији болесници или педијатријски болесници, требају бити наведени у овом дијелу.

Оштећење функције бубрега/јетре

Прилагођавања доза код специфичних група пацијената морају бити описане, а које се односе на нпр.:

- отказивање бубрега - препоруке за дозирање требају се односити на, што је прецизније могуће искључујуће вриједности биохемијских показатеља бубрежног оштећења, а на бази резултата проведених клиничких испитивања;
- болест јетре - назначена према болесницима укљученим у испитивањима уз дефиниције кориштене у испитивањима (нпр. „*Child-Pugh*“ степен),
- остале конкомитантне болести.

Педијатријска популација

Овај одломак мора бити присутан ако је лијек намијењен примјени код дјете.

Морају се дати подаци о различитим подгрупама дјете.

Старосна ограничења требају одражавати оцјену доступне документације и односити се на старосне групе за које је препоручено различито дозирање. Дати подаци требају се односити на старосне групе за које је показана задовољавајућа ефикасност и безбједности. Ако је неопходно за недоношчад и новорођенчад, наведени подаци требају узети у обзир гестацијску или постконцепцијску старост.

Испитивани и задовољавајући програм дозирања који је био примјењен у клиничком испитивању треба бити описан у овом дијелу. Узимајући у обзир доступне педијатријске формулације, доза може бити повезана са тјелесном тежином или тјелесном површином.

Ако педијатријска индикација није одобрена, препоручује се укључивање следећег текста:

а) <лијек> се не препоручује за примјену код дјете <изнад> <испод> старости < > с обзиром на <мањак> <недостатак> података о безбједности и/или ефикасности (старост је потребно прецизирати) (са могућим позивањем на дио 5.1. и/или 5.2. Сажетка),

б) Искуства код дјете су ограничена. Нема искуства о примјени код дјете. Види дио 4.4. и 5.2. Сажетка,

ц) Примјена код дјете – нема релевантне индикације за примјену код дјете (када индикација није релевантна за ову популацију),

д) <лијек> је контраиндикован код дјете (позивање на дио 4.3. Сажетка).

Ако лијек није испитиван на педијатријској популацији или су подаци на основу којих би се одобрила примјена код дјете недовољни, потребно је истакнути како се не препоручује примјена у педијатријским старосним групама док додатни подаци не буду доступни. Ако су доступне

додатне информације о примјени у педијатријским старосним групама, могу бити укључене у дијелове 4.4., 5.1. или 5.3. Сажетка, те се на њих позива. У изузетним случајевима, када лијек са формулацијом намијењеној одраслима укључује индикацију и начин примјене код дјеце, или укључује барем препоруке за начин примјене код дјеце а адекватна формулација лијека намијењена дјечи се не може произвести научно утемељеним начином, потребна упутства за импровизовани препарат морају се укључити у дио 6.6. Сажетка са позивањем на дио 4.2. Сажетка.

4.3. Контраиндикације

Наводе се стања у којима пацијент не би требао узимати лијек. Уз преосјетљивости на лијек или помоћне супстанце морају се посебно нагласити и остали случајеви када се лијек не смије користити.

У овом дијелу се морају навести ситуације када се лијек не смије примијенити због сигурносних разлога. Такви случајеви могу укључивати одређене клиничке дијагнозе, друге болести, демографске факторе (нпр. пол, годиште) или предиспонирајуће факторе (нпр. метаболичке или имунолошке факторе, пријашње нежељено дјеловање на лијек или класу лијекова). То мора бити јасан, недвосмислен и разумљив преглед таквих случајева.

Морају се навести други лијекови или класе лијекова који се не смију примјењивати истовремено или узастопно а заснивају се на доступним подацима или чврстим теоретским разлозима. Ако је примјењиво, потребно је позвати се на дио 4.5. Сажетка. Уопштено, популације пацијената које нису испитиване у клиничким испитивањима требају се споменути у дијелу 4.4. Сажетка, а не у овом дијелу, осим уколико се могу претпоставити безбједносни исходи приликом узимања лијека (нпр. супстанца која се излучује путем бубрега са уским терапеутским границама код пацијената са отказивањем бубрега). Ако међутим постоје болесници који су током клиничких испитивања били искључени ради тога што је дошло до контраиндикација због развоја озбиљних сигурносних питања, они се у овом дијелу требају споменути. Треба се позвати на дио 4.5. Сажетка, ако је примјењиво.

Само ако је трудноћа строго контраиндикована, треба је навести у овом дијелу, а иначе се наводи у дијелу 4.6. Сажетка у којем се треба позвати на друге дијелове Сажетка и даље податке. Преосјетљивост на било коју помоћну супстанцу или заостатке из поступка производње треба бити наведена, као и контраиндикације на присутне помоћне супстанце наведене у Списку помоћних супстанци (Додатак VI).

За биљне лијекове треба се навести као контраиндикација преосјетљивост и на друге биљке исте породице или друге дијелове исте биљке, када је то примјењиво.

4.4. Посебна упозорења и мјере опреза при употреби

Наводе се мјере опреза које треба предузимати пацијент и лица која примјењује лијек. Редослијед упозорења и мјере опреза требају бити одређене према важности података о безбједности.

Тачан садржај овог дијела ће бити различит за сваки лијек и терапијска стања којима је намијењен. Препоручује се укључити сљедеће дијелове ако су битни за специфични производ.

Групе пацијената код којих је примјена лијека контраиндикована треба се навести само у дијелу 4.3. Сажетка и не понављати у овом дијелу.

Ниже описани дијелови требају бити описани како слиједи:

- стања у којима примјена лијека може бити прихватљива уз услов да су посебни услови за примјену испуњени;
- посебне групе пацијената, као што су старији и дјеца, код којих је вјероватно да ће имати

нежељена дјеловања повезана са лијеком или класом лијекова приликом нормалних стања примјене, нпр. одређене старосне групе, болесници са оштећењем бубрега и јетре (укључујући степен оштећења, као што је благ, умјерен или тежак) или отказивањем срца (укључујући „*NYHA*“ класификацију);

– околности при којима сви болесници имају ризик од развоја одређеног нежељеног дјеловања, али се учесталост и озбиљност разликују у одређеним популацијама;

– озбиљна нежељена дјеловања на која треба упозорити прописивача, ситуације када до њих може доћи, те акције које могу бити потребне, нпр. хитна ресусцитација;

– када је исход нежељеног дјеловања нарочито озбиљан и/или чест, наводом на почетку овог дијела се то може нагласити;

– ако постоје посебни ризици повезани са увођењем лијечења (нпр. ефекти прве дозе) или са престанком лијечења (нпр. ефекти устежања), потребно их је навести у овом дијелу заједно са акцијама које су потребне за њихово спречавање;

– било коју мјеру која се може предузети за идентификовање пацијента са ризиком за спречавање настанка или за откривање раног настанка или погоршавања штетних стања. Ако постоји потреба за свјесношћу о симптомима или знаковима који представљају рано упозорење за озбиљно нежељено дјеловање, навод треба бити укључен. Треба навести било какву потребу за специфичним клиничким или лабораторијским праћењем. Ако је у таквим стањима препоручено смањење дозе, то треба укључити у дио 4.2. Сажетка, и позвати се на овај дио Сажетка;

– клинички значајне интеракције када примјену одређене комбинације лијекова треба избјегавати и позвати се на дио 4.5. Сажетка;

– упозорења за помоћну супстанцу или заостатке из поступка производње лијека.

У изузетним случајевима, посебно важни подаци о безбједности примјене могу бити посебно истакнути и уоквирени.

Било које нежељено дјеловање описано у овом дијелу или које настаје као резултат овдје наведених интеракција, мора такође бити укључено у дио 4.8. Сажетка.

У случају имунолошких лијекова наводи се посебна мјера опреза коју треба предузети лице које рукује са таквим лијеком и примјењује га на пацијенту, као и мјера опреза коју треба предузети пацијент.

Када је прикладно наводи се специфична интеракција са биолошким тестом, нпр. „*Coombsov test*“ и бета-лактамски антибиотици (лажно позитивни или лажно негативни тестови као посљедица узимања лијека).

Описи упозорења и мјера опреза који се односе на трудноћу и дојење, способност управљања возилима и рада на машинама, те други видови интеракција требају бити обрађени у дијеловима 4.6, 4.7., односно 4.5. Сажетка.

4.5. Интеракције са другим лијековима и други облици интеракција

Наводе се интеракције које су запажене или су могуће на основу искуства, а које су, или могу бити клинички значајне.

Овај дио треба пружити податке о потенцијалу за настанак клинички значајних интеракција на основу фармакодинамичких карактеристика и „*in vivo*“ фармакокинетичких испитивања лијека са посебним нагласком на интеракције које резултирају препорукама везаним уз примјену лијека. Прво се требају навести интеракције које утичу на примјену лијека, а затим оне које резултирају клинички значајним промјенама у примјени других лијекова.

Интеракције, које се спомињу у другим дијеловима Сажетка, требају се описати овдје са позивом на остале дијелове истог.

Прво се требају навести контраиндиковане комбинације, када се истовремена примјена не препоручује, па затим остале интеракције.

Сљедеће податке треба навести за сваку клинички значајну интеракцију:

а) препоруке које могу бити сљедеће:

- контраиндикација истовремене примјене (позивање на дио 4.3. Сажетка);
- истовремена примјена није препоручена (позивање на дио 4.4. Сажетка);
- мјере опреза укључујући прилагођавање дозе (позивање на дијелове 4.2. и 4.4. Сажетка), напомињући специфичне ситуације када то може бити потребно за препоруку за дозирање позивање на дио 4.2. Сажетка.

б) било које клиничке манифестације и ефекти на плазматске вриједности и „AUC“ основних супстанци или активних метаболита и/или лабораторијских параметара;

ц) механизам дјеловања ако је познат.

Интеракције које нису испитиване „*in vivo*“ али се могу предвидјети из „*in vitro*“ испитивања или произлазе из других ситуација или испитивања, требају бити описане ако резултирају промјеном примјене лијека, са позивањем на дијелове 4.2. или 4.4. Сажетка.

У овом дијелу треба навести трајање интеракције када се прекине примјена лијека са клинички значајном интеракцијом (нпр. инхибитор или индуктор ензима). Као резултат може бити потребно прилагођавање дозе. Потреба за периодом прекида примјене лијека код узастопне примјене лијекова такође се треба навести.

Подаци о осталим битним интеракцијама, као што су биљни лијекови, храна или фармаколошки активне супстанце које се не употребљавају у медицинске сврхе, такође се требају навести.

Потребно је навести могућност клинички значајног вишеструког дјеловања или додатног, штетног дјеловања у вези са фармакодинамичким дјеловањима.

Резултати који показују одсутност интеракције требају се навести овдје, само ако би могли бити од великог интереса за прописивача.

Ако нису спроведена испитивања интеракција, потребно је јасно навести.

Додатни подаци о посебним популацијама

Ако постоје групе пацијената код којих је утицај интеракција озбиљан или се очекује да ће размјер интеракција бити већи, нпр. болесници са смањеном функцијом бубрега, педијатријски болесници, старији болесници итд, такви подаци се требају овдје навести. Ако је лијек индикован за примјену код дјецe, а испитивања интеракција су спроведена само на одраслима, требају се изнијети подаци заједно са препорукама везаним уз истовремену примјену.

Педијатријска популација

Специфични подаци о посебним старосним групама требају бити овдје наведени.

Уколико постоје интеракције специфичне за дјецу, морају се описати одмах испод поднаслова „педијатријски болесници“. Општи ефекти лијека на ензиме су вјероватно исти код одраслих и дјецe. Но ефекти, односно посљедице изложености и клиничке посљедице фармакокинетичке интеракције могу се разликовати између одраслих и дјецe. Због тога, ако су испитивања интеракција спроведена само код одраслих, навод „Испитивања интеракција су спроведена само код одраслих“ треба укључити ако се сматра важним за прописивача. То је посебно битно ако постоје специфичне препоруке за дозирање. Исто се односи и на фармакодинамичке интеракције. У случају постојања интеракције са храном и посљедичне препоруке везане уз истовремену примјену са obroком или специфичном храном, треба, ако је могуће, назначити да ли је тај податак важећи и за дјецу (посебно новорођенчад и одојчад) чија се прехрана може потпуно

разликовати у поређењу са условима у испитивању на бази којег је дата препорука. Ако нису спроведена испитивања интеракција, то треба јасно навести.

4.6. Трудноћа и дојење

Опште препоруке

„Контраиндикација у трудноћи“ треба бити поткријепљена подацима о утицају на људе (тератогеност или фетотоксичност) или чврстим неклиничким подацима. Контраиндикација примјене у трудноћи и за вријеме дојења се мора укључити у дио 4.3. Сажетка.

Податке које подупиру препоруке везане за примјену лијека у трудноћи као и за вријеме дојења, те код жена репродуктивне доби потребно је додатно навести.

Сљедеће треба споменути.

Жене у репродуктивној доби/Контрацепција

Требају се дати препоруке о примјени лијека код жена у репродуктивној доби када је прикладно спровести тест трудноће, укључити контрацепцију. Када је потребна ефикасна контрацепција код болесница или њихових партнера током лијечења, те током одређеног периода након завршетка лијечења, потребно је образложити потребу за њом.

Трудноћа

Неклинички подаци:

– само закључци репродуктивних испитивања требају бити укључени у овај дио. Остале појединости треба навести у дијелу 5.3. Сажетка;

– закључци неклиничких испитивања токсичности нису неопходни и не требају се спомињати ако је познато да је лијек тератоген за људе или је познато да је безбједан за примјену код људи.

Клинички подаци:

– овај дио треба садржавати свеобухватне податке о значајним нежељеним дјеловањима забиљеженим код ембрија, фетуса, новорођенчади и трудница, када је то прикладно. Учесталост таквих догађаја се може навести када је доступно.

– треба навести обим искуства примјене код људи ако нису забиљежена нежељена дјеловања током трудноће (нема искуства, ограничено искуство).

Овај одломак треба садржавати:

а) клиничке податке из искуства примјене код људи током трудноће са учесталости када је прикладно;

б) закључке развојних испитивања који су важни за оцјену ризика, а везани су за изложеност током трудноће. Само малформирајући, фетотоксични и неонатални ефекти требају бити споменути у овом дијелу. Остале појединости требају бити наведене у дијелу 5.3. Сажетка када је то прикладно.

ц) препоруке за примјену лијека током различитих периода гестације. Потребно је пружити разлоге за те препоруке.

д) препоруке за управљање изложеношћу током трудноће када је прикладно (укључујући важна специфична праћења као што су фетални ултразвук, специфичан биолошки или клинички надзор новорођенчета).

Када је прикладно, може се позвати на дијелове 4.3., 4.4. и 4.8. Сажетка.

Дојење

Ако су доступни, клинички подаци требају се споменути укључујући закључке испитивања прелаза активне супстанце и/или њезиних метаболита у млијеко код људи (позитивно/негативно излучивање, млијеко/серум однос). Остале појединости треба навести у дијелу 5.2. Сажетка. Подаци о нежељеним дјеловањима код одојчади требају бити укључени ако су доступни. Потребно је дати препоруке за прекид или наставак дојења и/или прекид или наставак лијечења у случају када је препоручено прекидање лијечења или дојења. Треба навести разлог препорука. Закључак испитивања на животињама о прелазу активне супстанце и/или њезиних метаболит/а у млијеко треба се приказати само ако нису доступни подаци о људима.

Плодност

Подаци о плодности се не наводе ако нису доступни.

Основни подаци о могућим дјеловањима лијека на мушку и женску плодност морају се укључити у овај дио који садржи:

- а) клиничке податке ако су доступни;
- б) битне закључке неклиничких испитивања токсичности, ако су доступни. Остале појединости треба навести у дијелу 5.3. Сажетка;
- ц) препоруке за примјену лијекова у случају планирања трудноће а када лијечење може утицати на плодност.

Када је потребно и прикладно, може се позвати на дио 4.3. Сажетка.

4.7. Утицај на способност управљања возилима и рада на машинама

На основу фармакодинамичког профила, пријављених нежељених дејстава и/или специфичних испитивања на важној циљној популацији у вези способности управљања возилима и рада на машинама, потребно је јасно навести да ли лијек:

- а) нема утицаја или има занемарив утицај;
- б) има мали или умјерени утицај или
- ц) има значајан утицај на ове способности.

Ефекти саме болести се не наводе.

За наведено у тачкама б) и ц) требају се навести посебна упозорења/мјере опреза.

4.8. Нежељена дјеловања

Наводе се подаци о учесталости и озбиљности. Упозорава се на озбиљнија нежељена дјеловања која су већ запажена или се могу очекивати обзиром на податке из токсиколошких испитивања или претходних клиничких искуства са лијековима исте групе.

Треба дати свеобухватне податке на основу свих нежељених дејстава из клиничких испитивања, испитивања након давања дозволе или спонтаних пријава повезаних са лијеком на основу најмање сумње и оцјене, на основу најбољег доказа свих уочених нежељених дејстава и свих чињеница важних за оцјену повезаности, озбиљности и учесталости.

Сва нежељена дјеловања требају бити укључена у Сажетак ако је узрочно-последична повезаност у најмањем случају могућа, а на основу, нпр. њихове компаративне инциденције у клиничким испитивањима или запажања из епидемиолошких испитивања и/или оцјене повезаности из индивидуалних пријава. Нежељено дјеловање за које није утврђена ни најмања могућа узрочно-последична повезаност, не треба се наводити у Сажетку.

Важно је да цијели дио текста буде прилагођен стручној терминологији и језички прилагођен истом, те да не садржи податке као што су тврдње о одсуству одређених нежељених дејстава, компарацију учесталости осим оне описане ниже, или наводе о општој доброј подношљивости. Наводи о мањку доказа о узрочној повезаности нису корисни и не треба их укључивати.

Како би се пружили јасни и лако доступни подаци, треба слиједити сљедеће препоруке:

а) Општи опис ће бити неопходан за већину лијекова. Требају се навести најозбиљнија и/или најчешћа нежељена дјеловања, и то прије детаљних и посебних података датих у табелама (види ниже б). Овај опис, који треба бити што је могуће краћи, треба почети са процјеном укупног постотка лијечених пацијената за које се процјењује да ће осјетити нежељена дјеловања. Овај податак мора бити у складу са датим вриједностима и не смије садржавати опште тврдње као што су „добро се подноси“, „нежељена дјеловања су обично ријетка“ итд. Прихватљиве су изнимке које се односе на укупну или орган специфичну учесталост циљне популације.

б) Јединствени табеларни приказ нежељених дејстава у складу са класификацијом органских система према „*MedDRA*“. Опис нежељеног дјеловања треба се базирати на најприкладнијем приказу унутар „*MedDRA*“ терминологије. То је обично на нивоу „Назива повлаштеног нивоа“ („*Preferred Level Term*“, *PLT*), иако у неким случајевима може бити прикладно кориштење „Назива најнижег нивоа“ („*Lowest Level Term*“, *LLT*) или изузетно „Назива високог нивоа“ („*High Level Terms*“, *HLT*). Као опште правило било којег нежељеног дјеловања треба бити придружено органском систему („*SOC*“) којем највише одговара, а у вези са циљним органом. Унутар сваке поједине класе органског система, нежељена дјеловања требају бити поредана према учесталости (најучесталије нежељено дјеловање се наводи прво) и то према сљедећим смјерницама:

врло често (≥ 10); често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); мање често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); ријетко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$); врло ријетко ($< 1/10\ 000$), непознато (не може се процијенити из доступних података). Учесталости нежељеног дјеловања унутар сваке групе приказане су у падајућем низу према озбиљности.

Изрази „изоловани/поједини случајеви/пријаве“ се не употребљавају. Ако се за поједино нежељено дјеловање учесталост не може процијенити или се група учесталости не може изабрати, може се додати додатна група учесталости „непознато“.

Одлука о категорији учесталости, којој припада поједино нежељено дјеловање, заснована је на подацима о учесталости добијеним из испитивања (клиничка или епидемиолошка испитивања) која су дизајнирана тако да када се специфична нежељена дјеловања забиљеже код пацијента, слиједи детекција унутар дефинисаног периода праћења, пријављивања и оцјена, као могуће реакције. За то је потребна употреба прикладног прикупљања података и метода оцјене узрочне повезаности. У оваквом случају, могуће је процијенити грубе стопе инциденције, те њезин интервал поузданости употребљавајући стандардне статистичке методе и узимајући у обзир природу податка (нумератор, деноминатор, временска димензија). Процјену треба користити како би се нежељено дјеловање смјестило у категорију учесталости.

Ако се одлука о категорији учесталости заснива на више од једног прикладног испитивања, треба изабрати категорију која представља највећу учесталост, осим у случају примјене специфичније методе детекције нежељеног дјеловања и што је резултирало процјеном јасно веће вриједности, нпр. интегрирана анализа која обухваћа више прикладних испитивања. Категорија одабрана за свако нежељено дјеловање не би требало представљати разлике (израчунате у поређењу са плацебом или другим компаратором), већ процјену грубе стопе инциденције.

Учесталости базирани на стопи спонтаних пријава из система спонтаног пријављивања се не требају ни у којој ситуацији употријебити у избору категорије учесталости. Ако се одлучи укључити детектована спонтаним пријавама, свако прикладно дизајнирано испитивање, гдје је то нежељено дјеловање могло бити детектовано, треба се поново прегледати. Ако се из таквих испитивања не може јасно процијенити стопа инциденције, мора бити класификована као „непознато“. Када су доступни различити фармацеутски облици лијека, одговарајући подаци из

клиничких испитивања за прикладне формулације се могу објединити у циљу оцјене категорија учесталости. Сврха тога је добити јасније резултате. Ако постоје различити путеви примјене потребно их је оцијенити посебно.

Табеларни приказ учесталости нежељеног дјеловања процијењеним из клиничких испитивања, датих као разломак изражен по 1.000 изложених пацијената (стопе инциденције, одговарајући интервали поузданости) који не служе одређивању категорија учесталости, могу се укључити само када су од посебног интереса за пацијента и/или прописивачима како би били обавјештени о одређеним ризицима и одговарајућим процјенама учесталости. У таквим случајевима је препоручљиво да су подаци базирани на удруженим резултатима више студија или великим циљаним студијама која су спроведена у стварним условима у промету.

Када су подаци добијени из плацебо-контролисаних испитивања или испитивања са неизложеном групом и стопа разлике приписива лијеку је мања од стопе инциденције у основним условима, а нежељено дјеловање се сматра важним, позадина инциденције се може објаснити у биљешци на дну странице или се резултати могу презентовати у додатној колони или у посебној табели.

У таквим изузетним случајевима, гдје су дате прецизније учесталости, вриједности се требају протумачити у биљешци на дну странице која описује како су подаци добијени. Начини добијања вриједности су различити, али морају одговарати околностима.

Ако постоји неколико нежељених дејстава, укупни таблични приказ према органским системима може бити непотребан.

Када су додатни детаљи о нежељеним дејстава описани у Дијелу Ц, предметна нежељена дјеловања требају бити истакнута.

ц) Овај дио садржи податке који описују поједина озбиљна нежељена дјеловања и/или она са високом учесталосту или она за које је било пријава посебно озбиљних случајева. Могу бити описани, нпр. реверзибилност или вријеме наступа озбиљности, дужина трајања реакције, механизам настанка (ако је клинички значајно) или зависност о дози. Овдје треба навести било какве разлике између различитих фармацеутских облика у вези нежељеног дјеловања. У случају комбинације активних супстанци потребно је укључити навод којим се указује на то која одређена нежељена дјеловања су повезана са којом компонентом када је познато.

Мјере за спречавање специфичних нежељених дејстава или поступци које треба предузети у случају појаве специфичних нежељених дејстава (ако су од посебног значаја) требају бити наведена у дијелу 4.4. Сажетка и позвати се на наведени дио.

Било које нежељено дјеловање које је директно резултат интеракције треба бити споменуто у овом дијелу, са позивањем на дио 4.5. Сажетка.

д) У овом дијелу треба навести нежељено дјеловање које се односи на разред лијека, има ниску учесталост или одложени наступ симптома које можда још није забиљежено за предметни лијек али се уопштено прихвата јер је приписиво осталим лијековима одређеног разреда. Треба споменути чињеницу да је то приписиво разреду лијека.

Потребно је навести неопходна упозорења о нежељеним дјеловањима везаним за помоћне супстанце или заостатке из поступка производње лијека.

Додатни подаци о посебним популацијама

Подаци посебно забиљежени код осталих посебних популација, нпр. старији болесници, болесници са бубрежном инсуфицијенцијом, болесници са инсуфицијенцијом јетре, друге конкомитантне болести итд.

Педијатријска популација

У овом пододјелу треба дати податке о нежељеним дјеловањима специфично забиљеженим код дјецe или када се она јављају са другачијом учесталошћу код дјецe. Ако се очекује сличан профил безбједности код дјецe као и код одраслих, то се може навести. Могуће је да се за постојеће лијекове не могу испунити захтјеви јер неопходни подаци нису доступни. У осталим случајевима, наведени захтјеви вриједе.

4.9. Предозирање

Наводе се знакови предозирања, поступак у случајевима предозирања, те антитоте ако постоје. Ако нема података треба навести: „Нема података о предозирању“.

Потребно је описати акутне знакове и симптоме, те потенцијалне посљедице различитих доза лијека на бази ненамјерних грешака и покушаја самоубистава од стране пацијента.

Описати збрињавање код предозирања код људи, нпр. у односу на специфичне агонисте/антагонисте или поступке за повећање излучивања лијека (нпр. дијализа).

Додатни подаци о посебним популацијама

Подаци посебно забиљежени код осталих посебних популација, нпр. старији болесници, болесници са бубрежном инсуфицијенцијом, болесници са инсуфицијенцијом јетре, друге конкомитантне болести итд.

Педијатријска популација

Ако постоје специфичне околности везане за педијатријску популацију, треба постојати одјелак са поднасловом „Педијатријски болесници“.

Ако постоји могућност смртног исхода за посебне групе мале дјецe у случају узимања само једне дозе лијека (нпр. тјелесна тежина од 10 кг може се користити као граница) исто је потребно овдје навести. Ради се о посебној ограниченој групи лијекова које треба чувати са посебном пажњом.

5. ФАРМАКОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Дијелови 5.1. – 5.3. Сажетка требају пружити податке који су релевантни за прописивача и друге здравствене раднике, узимајући у обзир одобрену индикацију (индикације) и могућа нежељена дјеловања. Наводи требају бити језгровити и прецизни.

5.1. Фармакодинамичке карактеристике

Наводе се фармакотерапијска група и ознака Анатомско терапијске класификације („АТС“).

Треба описати:

- фармакотерапијску групу („АТС“ ознака). У случају да „АТС“ ознака још није доступна, треба навести „није још прописана“,
- механизам дјеловања (ако је познат),
- фармакодинамичке ефекте,
- клиничку ефикасност и безбједност.

Може бити прикладно пружити ограничене податке важне за прописивача као што су главни резултати (статистички необрадиви и клинички значајни) који се односе на прије одређене циљеве или клиничке исходе великих клиничких испитивања, дајући главне карактеристике популације пацијената. Такви подаци из клиничких испитивања требају бити језгровити, јасни, значајни, усклађени и сажети доказ из релевантних студија које подржавају индикацију.

Податке из анализа подгрупа или „*post hoc*“ анализа, који се сматрају клинички значајнима, треба презентовати и идентификовати на усклађен/уравнотежен начин који рефлектује

ограничену робусност и позитивних и негативних секундарних запажања. Значај дјеловања треба бити описан користећи се релативним и апсолутним бројчаним износима.

5.2. Фармакокинетичке карактеристике

У овом дијелу треба дати фармакокинетичке карактеристике активне супстанце значајне за препоручену дозу, јачину и фармацеутски облик који се налазе на тржишту. Ако ови подаци нису доступни, као алтернатива се могу дати подаци за друге путеве примјене, друге фармацеутске облике или дозе.

Основне, примарне фармакокинетичке параметре, нпр. биорасположивост, клиренс и вријеме полуелиминације треба навести као основне вриједности са мјером за варијабилност.

Фармакокинетички подаци који се могу приказати када су значајни, наведени су ниже.

а) општи увод, податак да ли је лијек про-лијек или има активне метаболите, топивост итд.;

б) основне карактеристике активне супстанце након примјене фармацеутског облика лијека који ће бити на тржишту.

– Апсорпција: потпуна или непотпуна апсорпција; апсолутна и/или релативна биолошка расположивост, дјеловање првог проласка; „Т max“; утицај хране, системска биолошка расположивост у случају лијека који се примјењује локално.

– Расподјела: везање за протеине плазме, величина расподјеле, концентрација у ткиву и/или плазми, наглашена расподјела у више одјељака.

– Биотрансформација: степен метаболизирања, метаболити, активност метаболита, ензими укључени у метаболизам, мјесто метаболизирања, резултати „in vitro“ испитивања интеракција који указују да ли нова супстанца може индуцирати/инхибирати метаболичке ензиме.

– Излучивање: вријеме полуизлучивања, укупни клиренс, варијабилност код појединца и/или варијабилност међу испитаницима укупног клиренса, путеви излучивања непромијењене материје и метаболита.

– Линеарност/нелинеарност: линеарност/нелинеарност фармакокинетике нове материје у односу на дозу и/или вријеме ако је фармакокинетика нелинеарна у односу на дозу и/или вријеме разлог нелинеарности, који је у подлози, треба приказати.

Додатне битне податке треба оvdје навести.

ц) карактеристике код пацијената

– разлике у односу на факторе, као што су годиште, пол, пушење, полиморфизам метаболизма, те конкомитантне патолошке ситуације, као што су застој бубрега, инсуфицијенција јетре, укључујући степен оштећења. Ако се утицај на фармакокинетiku сматра клинички значајним, треба се оvdје квантитативно описати (са позивањем на дио 4.2. Сажетка када је примјењиво).

д) фармакокинетички/фармакодинамички однос

– однос између дозе/концентрације/фармакокинетичких параметара и дјеловања (или основни циљ, валидирани сурогатни (замјенски) циљ испитивања или нежељена дјеловања).

– допринос дјеловању од стране метаболита, ако их има.

5.3. Неклинички подаци о безбједности примјене

Требају бити приказани подаци о било каквим налазима неклиничких испитивања који могу бити значајни за прописивача у препознавању профила безбједности лијека који се примјењује у одобреној индикацији/индикацијама, те који већ није укључен у друге релевантне дијелове Сажетка карактеристика лијека.

Ако се резултати неклиничких испитивања не надовезују на податке потребне прописивачу, не требају се укључивати у Сажетак карактеристика лијека (било позитивни, било негативни).

Налази неклиничких испитивања требају бити описани језгровито, квалитативним наводима како је ниже описано у примјерима:

– неклинички подаци не показују посебан ризик за људе на основу конвенционалних испитивања безбједносне фармакологије, токсичности поновљених доза, генотоксичности, канцерогеног потенцијала и репродуктивне токсичности;

– дјеловања из неклиничких испитивања су забиљежена само код излагања дозама које су веће од максимално дозвољених код људи, те индицирају малу важност за клиничку примјену.

– нежељена дјеловања нису забиљежена у клиничким испитивањима, али су запажена код животиња при вриједностима изложености сличним клиничким вриједностима изложености и са посљедичном важности за клиничку примјену.

Закључци оцјене ризика лијека за околину се требају укључити када је значајно, са позивањем на дио 6.6. Сажетка.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Списак помоћних супстанци

Називи помоћних супстанци наводе се квалитативно према Европској фармакопеји или се наводе уобичајена имена тј. међународна незаштићена имена („*INN*“) која је препоручила Свјетска здравствена организација, или у недостатку истих друга уобичајена имена.

Наводе се све помоћне супстанце без обзира на присутне количине.

Свака помоћна супстанца наводи се појединачно у посебном реду.

Скраћени називи помоћних супстанци нису дозвољени.

Подаци о квалитету помоћне супстанце се не наводе.

“*E*“ бројеви, ако су додијељени, наводе се у загради иза пуног назива помоћне супстанце.

Састојци мјешавине која улази у састав лијека као помоћна супстанца морају се посебно навести.

Препоручује се посебно навођење помоћних супстанци према дијеловима лијека (нпр. омотач и језгра филмом обложене таблете).

6.2. Инкомпатибилности

Наводе се подаци о физичким и хемијским инкомпатибилностима са другим производима са којима је могуће лијек мијешати или употребљавати.

6.3. Рок трајања:

– рок трајања у оригиналном паковању,

Ако је примјењиво посебно се морају навести слједећи подаци:

– рок трајања након растварања, реконституције или разрјеђивања према упутствима;

– рок трајања након првог отварања резервоара.

6.4. Посебне мјере при чувању лијека

Наводи се температурни распон или највиша дозвољена температура за чување лијека изражено у степенима °Ц.

Ако је примјењиво, везано уз тачку 6.3. овог Додатка морају се навести и посебне мјере чувања лијека након отапања, реконституције или разрјеђивања према упутствима, те након првог отварања резервоара.

Ако је лијек подложен промјенама изазваним свјетлошћу и влагом потребно је истакнути

упозорење да лијек треба чувати у добро затвореном оригиналном резервоару.
Упозорење о чувању изван дохвата и погледа дјецe се не наводи.

6.5. Врста и садржај унутрашњег паковања резервоара

Наводи се примарни резервоар у складу са стандардним изразима – резервоари према БиХ фармакопеји и материјали од којих је израђен (нпр. „PVC“/алуминијски блистер, „HDPE“ бочица).

Наводе се и сви други саставни дијелови паковања уколико је садржано (нпр. игле, одмјерне кашике, итд.)

Резервоар за растварач такође мора бити описан.

Морају се навести све величине паковања, а прикладно исказати број јединица, број доза, укупну тежину или запремину лијека у примарном резервоару. Мора се навести укупан број примарних резервоара у спољном паковању.

6.6. Упутства за употребу и руковање и посебне мјере за уклањање неискориштеног лијека или отпадних материјала који потичу од лијека

Уколико је потребно упозорити о посебним мјерама за уклањање неискориштеног лијека или отпадних материјала који потичу од лијека као што су нпр. цитостатици, лијекови биолошког поријекла морају се навести „Сав неискоришћен лијек или отпадни материјал треба збринути у складу са прописима за збрињавање опасног медицинског отпада“.

Ако нема посебних мјера за уклањање неискориштеног лијека или отпадних материјала који потичу од лијека потребно је изјавом навести „Нема посебних захтјева“.

Ако је примјењиво потребно је описати поступак припреме готовог лијека.

6.7. Режим издавања

7. НАЗИВ И АДРЕСА ПРОИЗВОЂАЧА (административно сједиште), ПРОИЗВОЂАЧ ГОТОВОГ ЛИЈЕКА (мјесто пуштања лијека у промет) И НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ГОТОВОГ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ

8. БРОЈ И ДАТУМ РЈЕШЕЊА О ДОЗВОЛИ ЗА СТАВЉАЊЕ ГОТОВОГ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ

Број и датум прве дозволе за стављање у промет или обнове дозволе.

Потребно је навести класу и датум прве дозволе за стављање готовог лијека у промет, те број и датум рјешења о задњој обнови дозволе за стављање готовог лијека у промет и то како слиједи:

- број и датум прве дозволе за стављање лијека у промет,
- број и датум задње обнове дозволе за стављање лијека у промет.

9. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ САЖЕТКА КАРАКТЕРИСТИКА ЛИЈЕКА

Податак наводи носилац дозволе.

Не наводи се приликом давања прве дозволе за стављање у промет готовог лијека.

Наводи се датум ревизије Сажетка након одобрених измјена које су узроковале промјену података у тексту Сажетка, или након ревизије текста од стране Агенције у поступку обнове дозволе за стављање лијека у промет, или након нових спознаја о лијеку.

10. РАДИОФАРМАЦЕУТИЦИ

За радиофармацеутике потпуни подаци о дозама унутрашњег зрачења.

Упутства за припрему радиофармацеутика, ако је примјењиво.

Додатна детаљна упутства за непосредну припрему и контролу квалитета таквог лијека, те по потреби, најдуже дозвољено вријеме чувања у којем ће међупроизвод као што је елуат или готов лијек одговарати захтјевима квалитета.

ДОДАТАК V

УПУТСТВО ЗА ПАЦИЈЕНТА

Упутство за пацијента по правилу треба бити штампано величином фонта и са размаком дефинисаним Правилником о садржају и начину означавања спољног и унутрашњег паковања лијека.

Пажњу треба обратити избору штампарске боје тако да се текст јасно истиче на подлози.

За дугачка упутства величина папира треба бити А4/А5, а тежина папира не смије бити мања од 40g/m².

Упутство мора бити јасно, разумљиво и прилагођено кориснику („*patient friendly*“).

На почетку упутства након назива документа „Упутство за пацијента“ наводи се назив готовог лијека са јачином и фармацеутским обликом, те се наводе уобичајена имена активних супстанци. Иза назива готовог лијека мора стајати упозорење кориснику да прије примјене лијека мора пажљиво прочитати упутство, те се морају навести најважнија упозорења везана уз примјену лијека.

Упутство треба припремити према одвојеним и истакнутим главним поглављима према сљедећем редослиједу:

1. Шта је ИМЕ ЛИЈЕКА и за шта се користи
2. Прије него почнете узимати ИМЕ ЛИЈЕКА
3. Како узимати ИМЕ ЛИЈЕКА
4. Могућа нежељена дјеловања
5. Како чувати ИМЕ ЛИЈЕКА
6. Додатне информације

Садржај упутства са називима поглавља треба навести прије првог поглавља.

Поглавље Шта је ИМЕ ЛИЈЕКА и за шта се користи

Наводи се фармацеутски облик и садржај, те на пацијенту разумљивом језику фармакотерапијска група или начин дјеловања, те терапијске индикације.

Поглавље Прије него почнете узимати ИМЕ ЛИЈЕКА

Наводе се информације којима је неопходно упознати корисника прије узимања лијека. Поглавље по правилу садржи сљедеће дијелове са њиховим називима и сљедећим редослиједом:

- Немојте узимати ИМЕ ЛИЈЕКА

Наводе се информације директно везане за све (не само оне најчешће или најзначајније) контраиндикације укључујући оне интеракције које су клинички значајне. Ако контраиндикације произлазе из помоћних супстанци које готов лијек садржи, овдје треба навести и те

контраиндикације.

- Будите опрезни са ИМЕ ЛИЈЕКА

Наводе се информације о мјерама опреза, посебним упозорењима и могућим интеракцијама са другим лијековима на начин разумљив лаику. Навести стања у којима је посебно потребан опрез при узимању лијека, нпр. ренална инсуфицијенција, инсуфицијенција јетре и слично. Навести интеракције са лабораторијским резултатима, утицај спољних фактора нпр. фототоксичност и слично.

- Узимање других лијекова са ИМЕ ЛИЈЕКА

Навести могуће интеракције.

- Узимање хране и пића са ИМЕ ЛИЈЕКА

Навести могуће интеракције.

- Трудноћа и дојење

Препоруке за узимање лијека током трудноће и дојења.

- Управљање возилима и машинама
- Остала упозорења

Поглавље Како узимати ИМЕ ЛИЈЕКА

Наводе се информације којима је неопходно упознати корисника како узимати лијек.

Поглавље по правилу садржи сљедеће дијелове са њиховим називима и сљедећим редослиједом:

- Ако узмете више ИМЕ ЛИЈЕКА него што сте требали

Дати савјет шта учинити, описати их тако да се могу слиједити (нпр. редом их навести).

- Ако сте заборавили узети ИМЕ ЛИЈЕКА

Дати савјет шта учинити ако је пацијент заборавио узети лијек (када узети сљедећу дозу...)

- Ако престанете узимати ИМЕ ЛИЈЕКА

Описати симптоме који могу настати након прекида узимања лијека.

Навести да подиона црта на таблети служи за ломљење таблете ради лакшег гутања и не дијели таблету на једнаке дозе.

Ово поглавље потребно је завршити наводом „У случају било каквих нејасноћа или питања у вези са примјеном ИМЕ ЛИЈЕКА обратите се свом љекару или фармацеуту“.

Поглавље Могуће нежељена дјеловања

Ово поглавље потребно је започети наводом „Као и сви други лијекови ИМЕ ЛИЈЕКА може изазвати“.

Ако је могуће и ако су подаци доступни у Сажетку карактеристика лијека и овдје треба навести учесталост појављивања појединих нежељених дејстава, те у складу са Сажетком карактеристика лијека саставити табелу очекиване фреквенције појединих нежељених дејстава.

Могу се такође навести по органским системима. Нагласити која се нежељена дјеловања могу очекивати на почетку терапије, а која уколико се лијек дуготрајно узима (касна нежељена дејства).

Ово поглавље потребно је завршити наводом „Ако примјетите било које нежељено дејство потребно је обавијестити љекара или фармацеута“.

Поглавље Како чувати ИМЕ ЛИЈЕКА

Ово поглавље потребно је започети наводом „ИМЕ ЛИЈЕКА морате чувати ван домашаја и погледа дјеце“.

Наводе се информације којима је неопходно упознати корисника како чувати лијек. Наводи се

температурни распон или највиша температура на којој се смије чувати лијек.
 Наводе се посебни услови неопходни за чување лијека и рок трајања лијека у примјени“.
 Ово поглавље потребно је завршити наводом „ИМЕ ЛИЈЕКА се не смије користити после истека рока употребе наведеног на паковању“.
 Рок трајања лијека је ____ од датума производње који је назначен на паковању лијека.

Поглавље Додатне информације

Поглавље у правилу садржи сљедеће дијелове са њиховим називима и сљедећим редослиједом:

- шта ИМЕ ЛИЈЕКА садржи;
- за сваку дозу лијека потребно је навести квантитативни састав активних супстанци наведених према уобичајеним именима, те потпуни квалитативни састав активних и помоћних супстанци;
- како ИМЕ ЛИЈЕКА изгледа и садржај паковања;
- за сваку дозу лијека потребно је навести фармацеутски облик, укратко описати изглед лијека, навести садржај у тежини, запремини или јединицама дозирања, укратко описати паковање;
- име и адресу носиоца дозволе за стављање у промет готовог лијека;
- име и адресу произвођача (административно сједиште) лијека;
- произвођача готовог лијека (мјесто пуштања лијека у промет);
- режим издавања лијека;
- датум ревизије упутства.

ДОДАТАК VI

СПИСАК ПОМОЋНИХ МАТЕРИЈА КОЈЕ СЕ МОРАЈУ НАВЕСТИ НА ПАКОВАЊУ И УПУТСТВУ О ЛИЈЕКУ

НАЗИВ ПОМОЋНЕ МАТЕРИЈЕ	ПУТ ПРИМЈЕНЕ	ГОРЊИ ПРАГ ДОЗЕ	ПОДАТАК КОЈИ ТРЕБА НАВЕСТИ У УПУТСТВУ	НАПОМЕНЕ
Апротинин	Код локалне примјене	нула	Може проузроковати реакције преосјетљивости или тешке алергијске реакције.	Под локалном примјеном у овом случају подразумијева се примјена код које постоји могућност да лијек доспије у крвоток (нпр. ране, тјелесне шупљине и сл.)
Кикирикијево уље	Увијек	нула	Овај лијек садржи уље од кикирикија. Ако сте алергични на кикирики или соју немојте узети овај лијек.	Прочишћено уље од кикирикија може да садржи протеин кикирикија. (У монографији Европске фармакопеје није прописан тест на остатне протеине). У „SmPC“-у: навести као контраиндикацију.
Аспартам (E951)	Код оралне примјене	нула	Садржи извор фенилаланина. Може бити штетан код лица са фенилкетонуријом.	

Азо боје на примјер: E 102 тартразине E 110 „sunset yellow FCF“ E 122 azorubine, carmoisine E123 amaranth E 124 „ponceau 4R red“, cochineal redA E151 „brilliant black BN, black PN“	Код оралне примјене	нула	Може проузроковати алергијски тип реакција.	
Перуански балзам	Код локалне примјене	нула	Може проузроковати кожне реакције	
Бензалконијум-хлорид	Код офталмолошке примјене Код локалне примјене дисајних система	нула нула 10 µg/на мјесту дјеловања	Може надражити очи. Избегавајте контакт са меким контактним сочивима. Контактна сочива треба извадити прије укапавања лијека, а поново се могу ставити 15 минута након укапавања лијека. Мијења боју меких контактних сочива. Иритира, може узроковати кожне реакције. Може проузроковати bronхоспазам.	
Бензоатна киселина и бензоати на примјер: E 210 бензоатна киселина E 211 натријум-бензоат E 212 калијум-бензоат	Код локалне примјене Код парентералне примјене	нула нула	Благо надражује кожу, очи и слузокожу. Може повећати ризик од појаве жутице код новорођенчади.	
Бензилни алкохол	Код парентералне примјене Код парентералне примјене	не прелази 90 mg/kg/дан 90 mg/kg/дан	Не смије се давати недоношчади и новорођенчади. Може проузроковати токсичне реакције и алергијске реакције код одојчади и мале дјеце до три године. Не смије се давати недоношчади и новорођенчади. Због опасности од фаталне токсичне реакције усљед излагања бензил алкохолу у дози	„SmPC“: „алергијски“ треба бити назначен као „анафилактоидни“. Количина бензил алкохола изражен у мг/<запремина> треба бити назначена у упути и у „SmPC“-у. Количина бензил алкохола изражена у мг/вол треба бити назначена у упутству и у „SmPC“-у.

			која прелази 90/mg/kg/дан овај лијек се не треба давати одојчади и малој дјечи до три године.	
Бергамотово уље Бергаптен	Код локалне примјене	нула	Може повећати осјетљивост на УВ зрачење (природно и вјештачко).	Не односи се на случајеве кад је бергаптен уклоњен из уља.
Бронопол	Код локалне примјене	нула	Може узроковати локалне кожне реакције (тј. контактни дерматитис).	
Бутилирани хидроксианизол (Е320)	Код локалне примјене	нула	Може узроковати локалне кожне реакције (тј. контактни дерматитис) или надражити очи и слузокожу.	
Бутилирани хидрокситолуен (Е321)	Код локалне примјене	нула	Може узроковати локалне кожне реакције (тј. контактни дерматитис) или надражити очи и слузокожу.	
Полиоксил рицинусово уље и полиоксил рицинусово уље, хидрогенирано	Код парентералне примјене Код оралне примјене Код локалне примјене	нула	Може узроковати озбиљне алергијске реакције. Може узроковати желудачане тегобе и пролив. Може узроковати кожне реакције.	
Цетостеарилни алкохол укључујући и цетилни алкохол	Код локалне примјене	нула	Може узроковати локалне кожне реакције (тј. контактни дерматитис).	
Клорокрезол	Код локалне примјене Код парентералне примјене	нула	Може узроковати алергијске реакције.	
Диметилсулфоксид	Код локалне примјене	нула	Може иритирати кожу.	
Етанол	Код оралне и парентералне примјене Код оралне и	појединачна доза мања од 100 mg појединачна	Овај лијек садржи малу количину етанола (алкохола), мање од 100 mg по „дозе“ ...	Овом изјавом обавјештавају се родитељи и дјеца на малу количину алкохола у лијеку.

	парентералне примјене	доза износи од 100 mg до 3 g 3 g по појединачној дози	<p>Овај лијек садржи ... запр% етанола (алкохола) тј. до... mg по једној дози, што одговара ... ml пива, ... ml вина по дози.</p> <p>Штетно за алкохоличаре. Треба узети у обзир примјену код трудница или дојиља, дјеце и код пацијената са високим ризиком, као што су болесници са оштећењем јетре или епилептичари.</p> <p>Овај лијек садржи... запр% етанола (алкохола) тј. до ... mg по једној дози, што одговара...ml пива, ... ml вина по дози.</p> <p>Штетно за алкохоличаре. Треба узети у обзир примјену код трудница или дојиља, дјеце, код пацијената са високим ризиком као што су пацијената са оштећењем јетре или епилепсијом.</p> <p>Количина алкохола у овом лијеку може промијенити дјеловање других лијекова.</p> <p>Количина алкохола у овом лијеку може утицати на вашу способност управљања моторним возилима или машинама.</p>	У упутству треба назначити одговарајућу запремину пива и вина рачунато према 5% вол и 12% зап. етанола. Потребна упозорења могу бити наведена у различитим дијеловима упутства.
Формалдехид	Код локалне примјене. Код оралне примјене.	нула нула	Може узроковати локалне кожно реакције (тј. контактни дерматитис). Може узроковати желудачне тегобе и пролив.	
Фруктоза	Код оралне и парентералне примјене. Код оралне и парентералне примјене. Код примјене оралног раствора, пастила и	нула 5g нула	<p>Ако Вам је лекар рекао да имате болест неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек, посавјетујете се са својим лекаром.</p> <p>Овај лијек садржи g фруктозе у једној дози.</p>	<p>„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђеним неподношењем фруктозе не би требали узимати овај лијек.</p> <p>Упозорење треба навести само када је лијек намијењен за хроничну терапију, нпр. двије</p>

	таблета за жвакање.		О томе треба водити рачуна код пацијената који имају шећерну болест. Може оштетити зубе.	седмице или дуже.
Галактоза	Код парентералне примјене Код оралне примјене Код оралне и парентералне примјене	нула нула 5g	Ако Вам је лекар рекао да имате болест неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Овај лијек садржи....g галактозе у једној дози. О томе треба водити рачуна код пацијената који имају шећерну болест.	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења галактозе, тј. галактоземије не би требали узимати овај лијек. „SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења галактозе, тј. галактоземијом, или глукоза-галактоза малапсорпцијом не би требали узимати овај лијек.
Глукоза	Код оралне примјене Код оралне и парентералне примјене Код примјене оралног раствора, пастила и таблета за жвакање	нула 5g нула	Ако Вам је лекар рекао да имате болест неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Овај лијек садржи....g глукозе у једној дози. О томе треба водити рачуна код пацијената који имају шећерну болест. Може оштетити зубе.	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем глукоза-галактоза малапсорпција не би требали узимати овај лијек. Упозорење треба навести само када је лијек намијењен за хроничну терапију, нпр. двије седмице или дуже.
Глицерол	Код оралне примјене Код ректалне примјене	10 g/доза 1 g	Може узроковати главобољу, желудачне тегобе и пролив. Може имати благо лаксативно дјеловање.	
Хепарин (као помоћна супстанца)	Код парентералне примјене	нула	Може узроковати алергијске реакције и пореметити крвну слику, што може утицати на згрушавање крви. Пацијенти који у анамнези имају хепарином узроковане алергијске реакције, требају избјегавати лијекове који садрже	

			хепарин.	
Хидрогенирани глюкозни сируп (или малтитол, текући)	Код оралне примјене	нула 10 g	Ако Вам је лекар рекао да имате болест неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Може имати благо лаксативно дјеловање. Калоријска вриједност 2, 3 kcal/g хидрогенираног глюкозног сирупа.	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења фруктозе не би требали узимати овај лијек.
Инвертни шећер	Код оралне Примјене Код примјене оралног раствора, пастила и таблета за жвакање	нула 5 g нула	Ако Вам је лекар рекао да имате болест неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Овај лијек садржи...g глюкозе и...g фруктозе по једној дози. О томе треба водити рачуна код пацијената који имају шећерну болест. Може оштетити зубе.	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења фруктозе или глюкоза-галактоза малапсорпцијом не би требали узимати овај лијек. Упозорење треба навести само када је лијек намијењен за хроничну терапију, нпр. двије седмице или дуже.
Лактитол (E966)	Код оралне примјене	нула 10 g	Ако Вам је лекар рекао да имате болест неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Може имати благо лаксативно дјеловање. Калоријска вриједност 2, 1 kcal/g лактитола.	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења фруктозе, галактозе, галактоземијом или глюкоза-галактоза малапсорпцијом не би требали узимати овај лијек.
Лактоза	Код оралне примјене	нула 5g	Ако Вам је лекар рекао да имате болест неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Овај лијек садржи...g лактозе (x/2 g глюкозе и x/2 g галактозе) по једној	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења галактозе, недостатком „Lapp laktaze“ или глюкоза-галактоза малапсорпцијом не би требали узимати овај лијек.

			доза. О томе треба водити рачуна код пацијената који имају шећерну болест.	
Ланолин	Код локалне примјене	нула	Може изазвати локалне кожне реакције (тј. контактни дерматитис).	
Латекс (гума природног поријекла)	Увијек	нула	Резервоар готовог лијека садржи латекс. Може узроковати озбиљне алергијске реакције.	Није типична помоћна супстанца али сматра се да је упозорење потребно.
Малтитол (Е965) и Изомалтитол (Е953) Малтитол, текући (види хидрогенирани глукозни сируп)	Код оралне примјене	нула 10 g	Ако Вам је лекар рекао да имате болест неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Може имати благо лаксативно дјеловања. Калоријска вриједност 2, 3 kcal/g малтитола (или изомалтитола).	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења фруктозе не би требали узимати овај лијек.
Манитол (Е421)	Код оралне примјене	10 g	Може имати благо лаксативно дјеловања.	
Органски спојеве живе нпр.: тиомерсал фенилживин нитрат, ацетат, борат	Код офталмичке примјене Код локалне примјене Код парентералне примјене	нула нула нула	Може узроковати алергијске реакције. Може узроковати локалне кожне реакције (нпр. контактни дерматитис) и дисколорацију. Овај лијек садржи тиомерсал као конзерванс што може узроковати алергијске реакције код Вас/Вашег дјетета. Обавијестите Вашег лекара ако Ви или Ваше дијете имате било коју алергију. Обавијестите Вашег лекара ако сте Ви или Ваше дијете имали здравствених тегоба код ранијих вакцинација.	Додатни подаци који морају бити наведени ако је ријеч о вакцинама.

Парахидроксибензоати и њихови естери на примјер: E214 етилхидроксибензоат E216 пропилхидроксибензоат E217 натријум-пропилхидроксибензоат E218 метилхидроксибензоат E219 натријум-метилхидроксибензоат	Код оралне, офталмичке и локалне примјене Код парентералне примјене Код дисајног система	нула нула	Може узроковати алергијске реакције (могуће и реакције одгођене преосјетљивости). Може узроковати алергијске реакције (могуће и реакције одгођене преосјетљивости), изузетно бронхоспазам.	
Фенилаланин	Увијек	нула	Овај лијек садржи фенилаланин. Може бити штетан за лица са фенилкетонуријом.	
Калијум	Код парентералне примјене Код парентералне и оралне примјене. Код парентералне-интравенске примјене.	мање од 1 mmol по дози 1 mmol по дози 30 mmol/l	Овај лијек садржи калиј, мање од 1 mmol (39 mg) по једној дози, у основи не садржи калиј Овај лијек садржи x mmol (ор у mg) калија по једној дози. О томе треба водити рачуна код пацијената који имају смањену функцију бубрега или код пацијената са ограниченим уносом калија. Може проузроковати бол на мјесту примјене.	Податак се односи на праг везан за укупну количину K^+ у лијеку. Овај податак од посебне је важности за лијекове који се користе у педијатријским дозама и за које је важно да прописивачи и родитељи имају податак о количини K^+ у лијеку.
Пропиленгликол и естери	Код локалне примјене. Код оралне и парентералне примјене.	нула 400 mg/kg одрасли 200 mg/kg дјеца	Може надразжити кожу. Може узроковати алкохолу сличне симптоме.	
Сусамово уље	Увијек	нула	У ријетким случајевима може узроковати озбиљне алергијске реакције.	
Натријум	Код парентералне примјене. Код оралне и парентералне примјене.	мање од 1 mmol по дози 1 mmol по дози	Овај лијек садржи натриј, мање од 1 mmol (23 mg) по једној дози, у основи не садржи натриј. Овај лијек садржи x ммол (или у мг) натрија по једној дози. О томе треба водити рачуна код пацијената са	Податак се односи на праг везан уз укупну количину Na^+ у лијеку. Овај податак од посебне је важности за лијекове који се користе у педијатријским дозама и за које је важно да прописивачи и родитељи

			ограниченим уносом натрија.	имају податак о количини Na^+ у лијеку.
Сорбатна киселина и соли	Код локалне примјене	нула	Може узроковати локалне кожне реакције (нпр. контактни дерматитис)	
Сорбитол (E420)	Код оралне и парентералне примјене. Код оралне примјене.	Нула 10 g	Ако Вам је лекар рекао да имате болест тзв. неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Може имати благо лаксативно дјеловања. Калоријска вриједност 2, 6 kcal/g сорбитола.	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења фруктозе не би требали узимати овај лијек.
Сојино уље (и хидрогенирано сојино уље)	Увијек	нула	Овај лијек садржи сојино уље. Ако сте алергични на кикирики или соју немојте узимати овај лијек.	Треба бити у складу са означавањем за уље од кикирикија У „SmPC“-у: навести као контраиндикацију.
Стеарилни алкохол	Код локалне примјене	нула	Може проузроковати локалне кожне реакције (нпр. контактни дерматитис)	
Сахароза	Код оралне примјене. Код примјене оралног раствора, пастила и таблета за жвакање	нула 5g нула	Ако Вам је лекар рекао да имате болест тзв. неподношења неких шећера, прије него што почнете узимати овај лијек посавјетујте се са својим лекаром. Овај лијек садржи...г сахарозе у једној дози. О томе треба водити рачуна код пацијената који имају шећерну болест. Може оштетити зубе.	„SmPC“: Болесници са ријетким наслеђним поремећајем неподношења фруктозе, глукоса-галактоза малапсорпцијом или сахароза-изомалтаза инсуфицијенцијом не смију узимати овај лијек. Упозорење треба навести само када је лијек намијењен за хроничну терапију, нпр. двије седмице или дуже.
Сулфити укључујући метабисулфите На примјер: E220 сумпор-диоксид E221 натријум-сулфит E222 натријум-бисулфит E223 натријум-метабисулфит	Код оралне, парентералне примјене и дисајних система	нула	Ријетко може узроковати тешке реакције преосјетљивости и бронхоспазам.	

E224 калијум-метабисулфит E228 калијум-бисулфит				
Пшенични скроб	Код оралне примјене	нула	Може се корисити код лица са целијакијом. Болесници који су алергични на пшеницу (различито од целијакије) не смију узимати овај лијек.	Пшенични скроб може садржавати глутен, али само у траговима, те се због тога сматра безбједним за примјену код пацијента са целијакијом. (У монографији „ <i>Ph.Eur.</i> “ прописан је тест на укупне протеине који ограничава количину глутена у пшеничном скробу).
Ксилитол	Код оралне примјене	10g	Може имати лаксативно дјеловања. Калоријска вриједност је 2.4. kcal/g ксилитола.	

ДОДАТАК VII

ПРИЛОГ 1.

АДМИНИСТРАТИВНЕ ПРОМЈЕНЕ

Административне промјене могу бити:

A.1 Измјена назива и/или адресе носиоца дозволе за лијек	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1, 2	IA _{in}
Услови			
1. Носилац дозволе за лијек остаје исто правно лице.			
Документација			
1. Званична потврда од релевантног надлежног органа у којој се помиње нови назив или нова адреса.			
2. Ажуриране информације о производу.			
A.2 Измјена назива лијека	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) За лијекове који су већ добили дозволу по Централизованом поступку	1	1, 2	IA _{in}
б) За лијекове који су добили дозволу према Националном поступку		2	IB
Услови			
1. Провјера прихватљивости новог назива коју је извршила „ЕМА“ је завршена и позитивна.			
Документација			
1. Копија писма о прихватању новог назива од стране „ЕМА“.			
2. Ажуриране информације о производу.			
A.3 Измјена назива активне супстанце	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1	IA _{in}
Услови			
1. Активна супстанца остаје иста.			
Документација			
1. Доказ о прихватању од стране SZO или копија „INN“ листе. За биљне лијекове изјава да је назив у складу са смјерницом: „<i>Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Product</i> и са Смјерницом: <i>Guideline on declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in (traditional) herbal medicinal products</i>“.			
2. Ажуриране информације о производу.			
A.4 Измјена назива и/или адресе произвођача (укључујући, по потреби, релевантна мјеста контроле квалитета) или добављача активне супстанце, полазног материјала, реагенса или интермедијера који се користе у	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене

производњи активне супстанце (ако је наведено у досијеу производа) у случају када Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје није дио одобреног досијеа.			
	1	1, 2, 3	IA

Услови

1. Мјесто производње и сви производни процеси остају исти.

Документација

1. Званична потврда од релевантног надлежног органа у којој се помиње нови назив или нова адреса.

2. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја).

3. У случају промјене назива носиоца дозволе за досије о активnoj супстанци („Active Substance Master File Holder“), ažurirano pristupno pismo („letter of access“).

A.5 Измјена назива и/или адресе произвођача, укључујући мјеста контроле квалитета	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Произвођач одговоран за пуштање серије у промет	1	1, 2	IA _{in}
б) остали	1	1, 2	IA

Услови

1. Мјесто производње и сви производни процеси остају исти.

Документација

1. Копија измјењене дозволе за производњу, уколико је доступна; или званична потврда од релевантног надлежног органа у којој се помиње нови назив и/или нова адреса.

2. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући ажуриране информације о производу, ако је применљиво.

A.6 Измјена „ATC“-кода	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1, 2	IA

Услови

1. Измјена након додјеле или измјене и допуне „ATC“ кода од стране „SZO“.

Документација

1. Доказ о прихватању (од стране „SZO“) или копија листе „ATC“ кодова.

2. Ажуриране информације о производу.

A.7 Укидање производних мјеста (укључујући мјеста производње активне супстанце, интермедијера или готовог производа, мјеста на којем се врши паковање, произвођача одговорног за пуштање серије у промет, мјеста гдје се врши контрола серије, или добављача полазног материјала, реагенса или ексципијенса (када се помиње у досијеу)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1, 2	1, 2	IA

Услови

1. Треба да остане најмање једно мјесто/произвођач, који је претходно одобрен, гдје се обавља иста функција као и она/оне које се укидају.

2. Укидање не смије настати због кључних недостатака везаних за производњу.

Документација

1. У захтјеву за измјену треба јасно назначити “садашње” и “предложене” произвођаче

како је наведено у обрасцу пријаве измјене/захтјева за измјену већ одобрене документације.

2. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „*EU-CTD*“ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући ажуриране информације о производу, ако је примјењиво.

ПРИЛОГ 2.

ПРОМЈЕНЕ КОЈЕ СЕ ОДНОСЕ НА КВАЛИТЕТ

Промјене које се односе на квалитет могу бити:

Б.1 АКТИВНА СУПСТАНЦА

Б.1. а) Производња

Б.1.а.1 Измјена произвођача полазног материјала/реагенса/интермедијера који се користи у процесу производње активне супстанце или измјена произвођача (укључујући, гдје је релевантно, мјесто контроле квалитета) активне супстанце, у случају када Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје није дио одобреног досијеа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Предложени произвођач је дио исте фармацеутске групе као и тренутно одобрени произвођач	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA _{in}
б) Увођење новог произвођача активне супстанце који има досије о активној супстанци („ <i>Active Substance Master File</i> “, <i>ASMF</i>)			II
ц) Предложени произвођач користи значајно различите начине синтезе или услове производње, што потенцијално може да измијени важне карактеристике квалитета активне супстанце, као што је квалитативни и/или квантитативни профил онечишћења који захтијева квалификацију, или физичко-хемијске карактеристике које утичу на биорасположивост			II
д) Нови произвођач материјала за кога је неопходна процјена безбједности на вирусе и/или „ <i>TSE</i> “ ризика			II
е) Измјена се односи на биолошки активну супстанцу или полазни материјал/реагенс/интермедијер који се користи у производњи биолошког/имунолошког производа			II
ф) Измјене које се тичу контроле			

квалитета активне супстанце-замјена или додавање мјеста на коме се врши контрола/испитивање серије	2, 4	1, 5	IA
Услови			
1. За полазне супстанце и реагенсе, спецификације (укључујући контролу у току процеса производње, методе анализе свих материјала), су идентичне са већ одобреним. За интермедијере и активне супстанце, спецификације (укључујући контролу у току процеса производње, методе анализе свих материјала), начин припреме (укључујући величину серије) и детаљни процес синтезе су идентични са већ одобреним.			
2. Активна супстанца није биолошка/имунолошка супстанца или је стерилна.			
3. Када се у процесу користе супстанце хуманог или животињског поријекла, произвођач не користи новог добављача за кога је обавезна процјена безбједности на вирусе или усклађености са важећим препорукама смјернице „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “.			
4. Поступак преноса из старог у ново мјесто производње је успјешно обављен.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја), ако је примјењиво.			
2. Изјава носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активној супстанци („ <i>ASMF</i> “), гдје је, да су поступак синтезе (или у случају биљних лијекова, гдје је, метод припреме, географско поријекло, производња супстанце биљног поријекла и поступак производње), контрола квалитета и спецификације активне супстанце и полазног материјала/реагенса/интермедијера у процесу производње активне супстанце (уколико је неопходно) исти као и већ одобрени.			
3. „ <i>TSE Ph. Eur.</i> “ Сертификат о усклађености за било који нови извор материјала или, гдје је, документ који потврђује да је извор супстанце, који је „ <i>TSE</i> “ ризичан, претходно испитан од стране надлежне институције и да је у сагласности са важећим препорукама смјернице „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “. Информације треба да садрже сљедеће: назив произвођача, врсте и ткива од којих материјал потиче, земљу поријекла животиња, употребу супстанце и претходно одобрење. За централизовану процедуру ова информација требала би бити укључена у ажурирану „ <i>TSE</i> “ табелу А (и Б, ако је примјењиво).			
4. Подаци о испитивању квалитета серије (у облику упоредне табеле) за најмање двије серије (величине минимум пилот серије) активне супстанце произведене на постојећем и предложеном мјесту производње.			
5. У захтјеву за измјену треба прецизно навести “садашње” и “предложене” произвођаче на начин назначен у обрасцу пријаве измјене/захтјева за измјену већ одобрене документације.			
6. Изјава Квалификоване особе („ <i>QP</i> “) сваког носиоца дозволе за лијек наведеног у захтјеву, гдје се активна супстанца користи као полазни материјал, и изјава Квалификоване особе („ <i>QP</i> “) сваког носиоца дозволе за лијек наведеног у захтјеву одговорног за пуштање серије лијека у промет. У тим изјавама потребно је навести да произвођач(и) активне супстанце наведени у захтјеву раде у складу са препорукама смјерница за добру произвођачку праксу полазних материјала. У одређеним околностима може се прихватити једна изјава – видјети напомену везану за измјену бр. Б.П.б.1.			
7. Гдје је потребно, изјава произвођача активне супстанце којом се обавезује да обавијести носиоца дозволе за лијек о свакој измјени производног процеса, спецификација и поступака испитивања активне супстанце.			
Б.1.а.2 Измјене процеса производње активне супстанце	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мање измјене процеса производње активне супстанце	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA

б) Значајне измјене процеса производње активне супстанце које могу да имају значајан утицај на квалитет, безбједност или ефикасност лијека.			II
ц) Измјена се односи на биолошку / имунолошку супстанцу или употребу различитих супстанци хемијског поријекла у производњи биолошког/имунолошког лијека и није везана за протокол.			II
д) Измјена се односи на биљни лијек и дошло је до измјене било чега од сљедећег: географског поријекла, производње или поступка производње.			II
е) Мања измјена затвореног („ <i>restricted</i> “) дијела досијеа о активnoj супстанци („ <i>ASMF</i> “).		1, 2, 3, 4	IB
Услови			
1. Нема негативних (нежељених) промјена у квалитативном и квантитативном профилу очистишења или у физичко-хемијским дјеловањима.			
2. Поступак синтезе остаје неизмјењен, тј. интермедијери остају неизмјењени и нема нових реагенаса, катализатора или растварача који се користе у процесу. У случају биљних лијекова, географско поријекло, производња супстанце биљног поријекла и процес производње остају исти.			
3. Спецификације активне супстанце или интермедијера остају неизмјењени.			
4. Измјена је у потпуности описана у отвореном („ <i>applicant's</i> “) дијелу досијеа о активnoj супстанци („ <i>ASMF</i> “), ако је примјењиво.			
5. Активна супстанца није биолошка/имунолошка супстанца.			
6. Измјена се не односи на географско поријекло, процес производње или производњу биљног лијека.			
7. Измјена се не односи на затворени („ <i>restricted</i> “) дио досијеа о активnoj супстанци („ <i>ASMF</i> “).			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја, и одобреног досијеа о активnoj супстанци „ <i>ASMF</i> “ (ако је примјењиво), укључујући директно поређење садашњег процеса и новог процеса.			
2. Подаци о испитивању квалитета серије у облику упоредне табеле за најмање двије серије, величине минимум пилот серије активне супстанце произведене у складу са одобреним и предложеним процесом.			
3. Копија одобрених спецификација активне супстанце.			
4. Изјава носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активnoj супстанци („ <i>ASMF</i> “), гдје је, да нема промјена у квалитативном и квантитативном профилу очистишења или у физичко-хемијским својствима, поступак синтезе остао исти и да су спецификације активне супстанце или интермедијера остале неизмјењене.			
Напомена: За Б.1.а.2.б: За хемијски активне супстанце, ово се односи на значајне промјене поступка синтезе или услова производње који потенцијално могу да измијене важне карактеристике квалитета активне супстанце, као што су квалитативни и/или квантитативни профил очистишења, за које је неопходна квалификација, или физичко-хемијска својства која утичу на биорасположивост.			
Б.1.а.3 Измјене величине серије (укључујући обиме величина серија) активне супстанце или интермедијера	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Уколико је величина серије увећана до 10 пута у поређењу са тренутно одобреном величином серије	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA

б) Смањење величине серије у поређењу са тренутно одобреном величином серије.	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
ц) Измјена која захтијева процјену упоредивости биолошке/имунолошке активне супстанце.			II
д) Уколико је величина серије увећана више од 10 пута у поређењу са тренутно одобреном величином серије		1, 2, 3, 4	IB
е) Величина серије биолошке/имунолошке активне супстанце је повећана/смањена без промјене процеса (нпр. удвостручавање линије).		1, 2, 3, 4	IB
Услови			
1. Све промјене начина производње су само оне које су условљене повећањем или смањењем величине серије, нпр. употребом опреме различитог капацитета.			
2. За предложену величину серије неопходно је обезбиједити резултате испитивања за најмање двије серије у складу са спецификацијама.			
3. Производ није биолошки/имунолошки лијек.			
4. Измјена нема негативан утицај на репродуктивност процеса.			
5. Измјена не смије да буде посљедица нежељених дејстава која су се десили у току производње или због проблема везаних за стабилност.			
6. Спецификације активне супстанце/интермедијера остају исте.			
7. Активна супстанца није стерилна.			
8. Тренутно одобрена величина серије није одобрена преко измјене Типа IA.			
Документација			
1. Измјена и допуна релевантног дијела/дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја).			
2. Бројеви серија које су испитане, а чија величина одговара предложеној величини серије.			
3. Подаци о испитивању квалитета серије (у облику упоредне табеле) на најмање једној производној серији активне супстанце или интермедијера, у зависности од конкретног случаја, произведеној у тренутно одобреној и предложеној величини серије. Податке о испитивању квалитета двије наредне производне серије, носилац дозволе за лијек треба да достави, на захтјев Агенције, односно да обавијести Агенцију када су резултати изван спецификација (са предложеним мјерама корекције).			
4. Копија одобрених спецификација активне супстанце (и интермедијера, ако је примјењиво).			
5 Изјава носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активној супстанци („ASMF“), у зависности од конкретног случаја, да су промјене начина производње само оне које су условљене повећањем или смањењем величине серије, нпр. употребом опреме различитог капацитета, да промјена не утиче негативно на репродуктивност процеса, да промјена није посљедица нежељених дејстава која су се десила у току производње или проблема везаних за стабилност и да су спецификације активне супстанце/интермедијера остале непромјењене.			
Б.1.а.4 Измјене у тестовима процесне контроле или граничним вриједностима које се односе на процес производње активне супстанце	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Сужавање граничних вриједности параметара процесне контроле	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Додавање нових тестова и граничних вриједности параметара процесне контроле	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA

ц) Укидање безначајних тестова процесне контроле	1, 2	1, 2, 5	IA
д) Ширење одобрених граничних вриједности тестова процесне контроле који могу да имају значајан утицај на квалитет активне супстанце			II
е) Укидање тестова процесне контроле који могу да имају значајан утицај на квалитет активне супстанце			II
ф) Додавање или замјена теста процесне контроле као посљедица сазнања везаних за квалитет или безбједност		1, 2, 3, 4, 6	IB

Услови

1. Измјена није посљедица обавезе из претходне процјене да се изврши преглед спецификацијских лимита (нпр. настале током поступка издавања дозволе за стављање лијека у промет или поступка измјене Типа II).

2. Измјена није посљедица нежељених дејстава која су се десили у току производње, нпр. нова неквалификована онечишћења, промјена захтјева за укупна онечишћења.

3. Све измјене морају да буду у оквирима тренутно одобрених граничних вриједности.

4. Поступак испитивања остаје исти, или постоје мање промјене поступка испитивања.

5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које се користе на нов начин.

6. Нов метод испитивања није биолошки/имунолошки/имунохемијски метод или метод у коме се користи биолошки реагенс за биолошку активну супстанцу (не укључује стандардне фармакопејске микробиолошке методе).

Документација

1. Измјена и допуна релевантног дијела/дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја).

2. Упоредна табела садашњих и предложених тестова процесне контроле.

3. Детаљни подаци о новој нефармакопејској методи анализе и подаци о валидацији.

4. Подаци о испитивању квалитета двије производне серије (3 производне серије за биолошке активне супстанце, осим ако је другачије оправдано) активне супстанце за све спецификацијске параметре.

5. Образложење/процјена ризика од стране носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активној супстанци („ASMF“) у зависности од конкретног случаја који показују да параметар није значајан.

6. Потврда оправданости од стране носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активној супстанци („ASMF“) у зависности од конкретног случаја за нове тестове процесне контроле и граничне вриједности.

Б.1.а.5 Промјене активне супстанце сезонске, пријепандемијске или пандемијске вакцине против хуманог грипа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Замјена соја/сојева у сезонској, пре-пандемијској или пандемијској вакцини против хуманог грипа			II

Б.1.б) Контрола активне супстанце

Б.1.б.1 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности за активну супстанцу, полазни материјал/интермеђер/реагенс који се користи у процесу производње активне супстанце	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене

а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности за лијекове који подлијежу званичном пуштању серије лијека у промет („ <i>Official Batch release</i> “)	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{in}
б) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
ц) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
д) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	1, 2	1, 2, 6	IA
е) Укидање спецификацијског параметра који може да има значајан утицај на квалитет активне супстанце и/или готовог производа			II
ф) Измјена изван одобрених обима спецификацијских граничних вриједности за активну супстанцу			II
г) Проширење одобрених спецификацијских граничних вриједности за полазни материјал/интермедијере, који могу да имају значајан утицај на квалитет активне супстанце и/или готовог производа			II
х) Додавање или замјена (искључујући биолошке или имунолошке супстанце) спецификацијског параметра као резултат сазнања везаних за безбједност или квалитет		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Услови

1. Измјена није посљедица обавезе из претходне процјене да се изврши преглед спецификацијских граничних вриједности (нпр. настале током поступка издавања дозволе за лијек или поступка измјене Типа II).
2. Измјена није посљедица нежељених дејстава која су се десила у току производње, нпр. нова неквалификована онечишћења, промјена захтјева за укупна онечишћења.
3. Све измјене морају да буду у оквирима тренутно одобрених граничних вриједности.
4. Поступак испитивања остаје исти, или постоје мање промјене поступка испитивања.
5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које се користе на нов начин.
6. Нови метод испитивања није биолошки/имунолошки/имунохемијски метод или метод у коме се користи биолошки реагенс за биолошку активну супстанцу (не укључује стандардне фармакопејске микробиолошке методе).
7. Измјена није везана за генотоксично онечишћење.

Документација

1. Измјена и допуна релевантног дијела/дијелова досијеа (приказаних у „*EU-CTD*“ формату, у зависности од конкретног случаја).
2. Упоредна табела садашњих и предложених спецификација.
3. Детаљни подаци о новој методи анализе и подаци о валидацији.
4. Подаци о испитивању квалитета двије производне серије (3 производне серије за биолошке активне супстанце, осим ако је другачије оправдано) активне супстанце за све спецификацијске параметре.
5. Треба доставити податке о упоредном прегледу брзине ослобађања активне супстанце за готов производ на најмање једној пилот серији која садржи активну супстанцу која

одговара параметрима одобрене и предложене спецификације. За биљне лијекове могу се прихватити и упоредни подаци о распадљивости.			
6. Образложење/процјена ризика од стране носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активној супстанци („ <i>ASMF</i> “), у зависности од конкретног случаја, који показују да параметар није значајан.			
7. Потврда оправданости од стране носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активној супстанци („ <i>ASMF</i> “), у зависности од конкретног случаја, за нове спецификацијске параметре и граничне вриједности.			
Б.1.б.2 Измјена поступка испитивања активне супстанце или полазног материјала/реагенса/интермедијера који се користе у производњи активне супстанце	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мање измјене претходно одобреног поступка испитивања	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Укидање поступка испитивања активне супстанце или полазног материјала/реагенса/интермедијера, уколико је алтернативни поступак испитивања већ одобрен.	7	1	IA
ц) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање) реагенса, који нема значајан утицај на квалитет активне супстанце.	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
д) Измјена (замјена) методе биолошког/имунолошког/имунохемијског испитивања или методе у којој се користи биолошки реагенс за биолошку активну супстанцу нпр. пептидна мапа, глуко-мапа, итд.			II
е) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање) активне супстанце или полазног материјала/интермедијера		1, 2	IB
Услови			
1. Одговарајуће валидације су изведене у складу са релевантним смјерницама и показују да је ажурирани поступак испитивања најмање еквивалентан претходном поступку.			
2. Није дошло до промјене захтјева за укупна онечишћења, нису детектована нова неквалификована онечишћења.			
3. Аналитичка метода мора да остане иста (нпр. промјена дужине колоне или температуре, али не и врсте колоне или метода).			
4. Метода испитивања није биолошка/имунолошка/имунохемијска метода, или метода у којој се користи биолошки реагенс за биолошку активну супстанцу (не укључује стандардне фармакопејске микробиолошке методе).			
5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандартне или стандардне технике које се користе на нов начин.			
6. Активна супстанца није биолошка/имунолошка.			
7. Алтернативан поступак испитивања је већ одобрен за спецификацијски параметар и тај поступак није додат кроз пријаву измјене IA/IA _(in) .			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући опис аналитичке методологије, сажете податке о валидацији, ревидиране спецификације за онечишћења (ако је примјењиво).			
2. Упоредни резултати валидације или, ако је оправдано, упоредни резултати анализе који показују да су садашње испитивање и предложено испитивање еквивалентни. Овај			

захтјев се не примјењује у случају додавања новог поступка испитивања.

Б.1.ц) Систем затварања резервоара

Б.1.ц.1 Измјена унутрашњег паковања активне супстанце	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Квалитативни и/или квантитативни састав	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
б) Квалитативни и/или квантитативни састав за стерилне и незамрзнуте биолошке/имунолошке активне супстанце			II
ц) Течне активне супстанце (нестерилне)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Услови

1. Предложени материјал за паковање мора бити најмање еквивалентан одобреном материјалу у погледу својих релевантних својстава.

2. Испитивање стабилности је започето у складу са „*ICH*“ условима и извршена процјена релевантних параметара стабилности за најмање двије пилот или производне серије, и у тренутку имплементације подносилац захтјева мора да има на располагању задовољавајуће податке о стабилности за период од најмање три мјесеца. Међутим, уколико је предложено паковање отпорније од постојећег паковања, није неопходно да подаци о стабилности за период од три мјесеца буду расположиви. Та испитивања морају бити завршена, а подаци се без одлагања достављају надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају рока употребе/ретест периода (са предложеним мјерама корекције).

3. Стерилне, течне и биолошке/имунолошке активне супстанце су искључене.

Документација

1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „*EU-CTD*“ формату, у зависности од конкретног случаја).

2. Одговарајући подаци о новом паковању (нпр. упоредни подаци о пропустљивости нпр. за O₂, CO₂, влаге), укључујући потврду да је материјал у складу са релевантним фармакопејским захтјевима или захтјевима ЕУ о пластичним материјалима и предметима који долазе у додир са храном.

3. Неопходно је доставити доказ да не долази до интеракције између садржаја и материјала паковања (нпр. нема миграције компоненти предложеног материјала у садржај или губитка компоненти производа у паковању), укључујући потврду да је материјал у складу са релевантним фармакопејским захтјевима или захтјевима ЕУ о пластичним материјалима и предметима који долазе у додир са храном.

4. Изјава носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о лијеку („*ASMF*“), у зависности од конкретног случаја, да су започета испитивања стабилности у складу са „*ICH*“ условима (са знаком бројева серија) и да су, по потреби, потребни минимални подаци о задовољавајућој стабилности на располагању подносиоца захтјева у тренутку имплементације и да расположиви подаци не указују на постојање проблема. Такође је неопходно дати гаранцију да ће испитивања бити завршена и да ће подаци без одлагања бити достављени надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним мјерама корекције).

5. Резултати испитивања стабилности у складу са „*ICH*“ условима, за релевантне параметре стабилности, за најмање двије пилот или производне серије, за период од најмање три мјесеца, и гаранција да ће испитивања бити завршена, и да ће подаци без одлагања бити достављени надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним мјерама корекције).

6. Поређење спецификација постојећег и предложеног унутрашњег паковања, ако је примјењиво.			
Б.І.ц.2 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности унутрашњег паковања активне супстанце	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
ц) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	1, 2	1, 2, 5	IA
д) Додавање или замјена спецификацијског параметра као резултат сазнања везаних за безбједност или квалитет		1, 2, 3, 4, 6	IB
Услови			
1. Измјена није посљедица обавезе из претходне процјене да се изврши преглед спецификацијских лимита (нпр. настале током поступка издавања дозволе за стављање лијека у промет или поступка измјене Типа II), осим ако је претходно процијењена и одобрена као дио мјера даљег праћења.			
2. Измјена није посљедица нежељених дејстава која су се десила у току производње материјала за паковање или складиштења активне супстанце.			
3. Све измјене морају да буду у оквирима тренутно одобрених граничних вриједности.			
4. Поступак испитивања остаје исти, или постоје мање промјене поступка испитивања.			
5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које се користе на нов начин.			
Документација			
1. Измјена и допуна релевантног дијела/дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја).			
2. Упоредна табела садашњих и предложених спецификација.			
3. Детаљни подаци о новом методу анализе и подацима о валидацији.			
4. Подаци о испитивању квалитета двије серије унутрашњег паковања за све спецификацијске параметре.			
5. Образложење/процјена ризика од стране носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активној супстанци („ <i>ASMF</i> “), у зависности од конкретног случаја, који показују да параметар није значајан.			
6. Потврда оправданости од стране носиоца дозволе за лијек или носиоца дозволе за досије о активној супстанци („ <i>ASMF</i> “), у зависности од конкретног случаја, новог параметра у спецификацији и граничним вриједностима.			
Б.І.ц.3 Измјена поступка испитивања унутрашњег паковања активне супстанце	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	1, 2, 3	1, 2	IA
б) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање)	1, 3, 4	1, 2	IA
ц) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни поступак испитивања	5	1	IA
Услови			
1. Одговарајуће валидације су изведене у складу са релевантним смјерницама и показују да је ажурирани поступак испитивања најмање еквивалентан претходном			

поступку.
2. Метода анализе остаје иста (нпр. промјена дужине колоне или температуре, али не и различита врста колоне или метода).
3. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које се користе на нов начин.
4. Активна супстанца/готов производ није биолошка(и)/имунолошка(и).
5. Још увек постоји поступак испитивања регистрован за спецификацијски параметар и тај поступак није додат кроз пријаву измјене Типа IA/IA _(in) .
Документација
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући опис аналитичке методологије, сажети приказ података о валидацији.
2. Упоредни резултати валидације или, уколико је оправдано, упоредна анализа резултата која показује да су садашње испитивање и предложено испитивање еквивалентни. Овај захтјев се не примјењује у случају додавања новог поступка испитивања.

Б.1.д) Стабилност

Б.1.д.1 Измјена периода реанализе („re-test period“) / периода чувања или услова чувања активне супстанце у случају када не постоји Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје („CEP“) који покрива период реанализе, као дио одобреног досијеа.	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Период реанализе/период чувања			
1. Скраћење	1	1, 2, 3	IA
2. Продужење периода реанализе у случају да екстраполација података о стабилности није у складу са „ICH“ смјерницама*			II
3. Продужење периода чувања биолошке/имунолошке активне супстанце није у складу са одобреним протоколом за испитивање стабилности.			II
4. Продужење или увођење периода реанализе/периода чувања на основу података студија стабилности која обухвата предвиђени временски период („real time data“)		1, 2, 3	IB
б) Услови чувања			
1. Увођење строжијих услова чувања активне супстанце	1	1, 2, 3	IA
2. Измјена услова чувања биолошких/имунолошких активних супстанци у случају када није извршено испитивање стабилности у складу са тренутно одобреним протоколом о испитивању стабилности			II
3. Измјена услова чувања активне супстанце		1, 2, 3	IB
Услови			

1. Измјена не смије да буде посљедица нежељених дејстава која су се десила у току производње или због проблема везаних за стабилност.
Документација
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја). Мора да садржи резултате одговарајућих испитивања стабилности за предвиђени временски период („ <i>real time stability studie</i> “), извршених у складу са релевантним смјерницама за испитивање стабилности на најмање двије (три за биолошке лијекове) пилот или производне серије активне супстанце у одобреном паковању које покривају предложени период реанализе или предложене услове чувања.
2. Потврда да су испитивања стабилности извршена у складу са тренутно одобреним протоколом о испитивању стабилности. Испитивања морају да покажу да су задовољене релевантне спецификације.
3. Копија одобрених спецификација активне супстанце.
* Напомена: период реанализе се не примјењује на биолошке/имунолошке активне супстанце

Б.1.е) *DESIGN SPACE*

Б.1.е.1 Увођење новог „ <i>design space</i> “ или проширење одобреног „ <i>design space</i> “ за активну супстанцу:	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Једана производна операција/појединачна операција у производном поступку (поступку синтезе) активне супстанце укључујући и измјене у процесној контроли и/или у поступцима испитивања		1, 2, 3	II
б) Поступци испитивања за полазне супстанце/реагенсе/интермедијере и/или активне супстанце		1, 2, 3	II
Документација			
1. „ <i>Design space</i> “ је развијен у складу са релевантним европским и међународним научним смјерницама. Резултати (подаци) добијени (сакупљени) из студија спроведених током развоја производа, процеса и аналитичких метода (нпр. неопходно је испитати интеракцију различитих параметара који чине „ <i>design space</i> “, укључујући процјену (анализу) ризика и мултиваријантне студије/испитивања мултиваријанти, у зависности од конкретног случаја) показују, гдје је релевантно да је остварено систематско механистичко разумијевање утицаја својстава (карактеристика) материјала и процесних параметара на кључне карактеристике квалитета активне супстанце.			
2. Табеларни приказ „ <i>design space</i> “, укључујући промјенљиве (карактеристике материјала и процесни параметри у зависности од конкретног случаја) и њихов предложени обим.			
3. Измјене и допуне релевантних дијелова документације (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја).			
Б.1.е.2 Увођење протокола за управљање измјенама везаним за активну супстанцу	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1, 2	II
Документација			
1. Детаљан опис предложене измјене.			
2. Протокол о управљању измјенама везаним за активну супстанцу.			
Б.1.е.2 Укидање протокола за управљање измјенама везаним за активну супстанцу након одобрења	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене

	1	1	IA _{in}
Услови			
1. Укидање одобреног протокола о управљању измјенама везаних за активну супстанцу није последица нежељених дејстава или добијених резултата ван спецификацијских граница у току имплементације измјене/измјена описаних у протоколу.			
Документација			
1. Образложење за предложено укидање.			

Б.П. ГОТОВ ПРОИЗВОД

Б.П.а) Опис и састав

Б.П.а.1 Измјене или додавање натписа, отисака или других ознака укључујући замјену или додавање боја које се користе за обиљежавање производа.	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Измјене натписа, отисака или других ознака	1, 2, 3	1, 2	IA _{in}
б) Измјене ознака („ <i>scoring</i> “)/подионих црта намијењених за подјелу на једнаке дозе		1, 2, 3	ИБ
Услови			
1. Спецификације за пуштање серије лијека у промет и спецификација у року употребе лијека нису измијењене (осим за изглед).			
2. Све боје морају бити у складу са релевантним фармацеутским регулативама.			
3. Ознака („ <i>scoring</i> “)/подиона црта нема за циљ подјелу на једнаке дозе.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући детаљан цртеж или писани опис садашњег и новог изгледа, и укључујући ажуриране информације о производу, у зависности од конкретног случаја.			
2. Узорци готовог производа, ако је (видјети <i>NTA</i> , „ <i>Requirements for samples in the Member States</i> “).			
3. Резултати одговарајућих „ <i>Ph. Eur.</i> “ испитивања који показују упоредивост карактеристика/тачног дозирања.			
Б.П.а.2 Измјена облика или димензија фармацеутског облика	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Таблете, капсуле, супозиторије и вагиторије са тренутним ослобађањем активне супстанце	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{in}
б) Гастрорезистентни фармацеутски облици, или фармацеутски облици са модификованим или продуженим ослобађањем активне супстанце и таблете са подионом цртом чија је намјена подјела таблете на једнаке дозе		1, 2, 3, 4, 5	ИБ
Услови			
1. Уколико је, профил ослобађања активне супстанце код преформулисаног производа, упоредив је са старим профилом. За биљне лијекове, код којих се ослобађање активне супстанце не може одредити, упоредни приказ времена распадљивости новог и старог производа.			
2. Спецификације за пуштање серије лијека у промет и спецификација у року употребе лијека нису измијењене (осим за димензије).			

3. Квалитативни или квантитативни састав и просјечна маса морају остати неизмјењени.			
4. Измјене се не односе на таблете са подионим цртама чији је циљ подјела на једнаке дозе.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EУ-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући детаљан цртеж постојеће и предложене ситуације, и укључујући ажуриране информације о производу, у зависности од конкретног случаја.			
2. Упоредни подаци о ослобађању активне супстанце за најмање једну пилот серију производа одобрених и предложених димензија. За биљне лијекове могу се прихватити упоредни подаци о распадљивости.			
3. Потврда оправданости за изостављање новог испитивања биоеквиваленције у складу са релевантним смјерницама за испитивање биорасположивости.			
4. Узорци готовог производа гдје је (видјети NTA, „Requirements for samples in the Member States“).			
5. Резултати одговарајућих „Ph. Eur.“ испитивања који показују упоредивост карактеристика/тачног дозирања.			
Б.П.а.3 Промјене у саставу (ексципијенаса) готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Промјене ароме или боје			
1. Додавање, укидање или замјена	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA_{in}
2. Повећање или смањење	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
б) Остали ексципијенси			
1. Све мање измјене квантитативног састава готовог производа везано за ексципијенсе	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Квалитативне или квантитативне измјене у једном или више ексципијенаса које могу имати значајан утицај на безбједност, квалитет или ефикасност лијека.			II
3. Измјене које се односе на биолошки/имунолошки производ			II
4. Сви нови ексципијенси који укључују употребу материјала хуманог или животињског поријекла за које су потребни подаци о процјени безбједности на вирусе или „TSE“ ризике.			II
5. Измјене које су подржане студијом биоеквиваленције.			II
6. Замјена једног ексципијенса упоредивим ексципијенсом са истим функционалним карактеристикама и на сличном нивоу.		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
Услови			
1. Нема измјена функционалних карактеристика фармацеутског облика, нпр. вријеме распадљивости, профил ослобађања активне супстанце.			
2. Све мање измјене формулације ради одржавања укупне масе морају се извршити преко ексципијенса који тренутно чини већи дио формулације готовог производа.			
3. Спецификације готовог производа могу бити ажуриране само у погледу			

изгледа/мириса/укуса и, ако је примјењиво, укидањем теста идентификације.
4. Студије стабилности су започете у складу са „ <i>ICH</i> “ условима (са наведеним бројевима серија) и извршена је процјена релевантних параметара стабилности за најмање двије пилот или производне серије и подносилац пријаве има на располагању задовољавајуће резултате стабилности за најмање три мјесеца (у тренутку имплементације за Тип IA и у тренутку пријаве измјене Типа IB) и профил стабилности је сличан ономе који је тренутно одобрен. Постоји гаранција да ће та испитивања бити довршена и да ће подаци без одлагања бити достављени надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама). Додатно, гдје је примјењиво, треба извршити испитивање фотостабилности.
5. Све нове предложене компоненте морају бити у складу са релевантним Директивама (нпр. Директива 94/36/ЕС и 2008/128/ЕС за боје које се користе у намирницама и Директива 88/388/ЕЕС за ароме).
6. Нове компоненте не укључују употребу материјала хуманог или животињског поријекла за које је потребна процјена безбједности на вирусе или усклађености са важећим препорукама смјернице „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “.
7. Измјене не утичу на разликовање јачина и немају негативан утицај на прихватљивост ароме за формулације које се користе у педијатрији.
8. Профил ослобађања активне супстанце код новог производа утврђен на најмање двије пилот серије упоредив је са старим профилем. За биљне лијекове, вријеме распадљивости новог производа је упоредиво са старим.
9. Измјена није последица проблема везаних за стабилност и/или не смије да доведе до потенцијалних проблема везаних за безбједност тј. разликовање јачина.
10. Производ није биолошки/имунолошки лијек.
Документација
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући методу идентификације за било коју нову боју, и укључујући ажуриране информације о производу, у зависности од конкретног случаја.
2. Изјава да су започета испитивања стабилности у складу са „ <i>ICH</i> “ условима (са наведеним бројевима серија) и да су, уколико је потребно, захтјевани минимални подаци о задовољавајућој стабилности на располагању подносиоцу захтјева у тренутку имплементације и да расположиви подаци не указују на постојање проблема. Такође је неопходно дати гаранцију да ће испитивања бити завршена и да ће подаци без одлагања бити достављени надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним мјерама корекције).
3. Резултати испитивања стабилности која су спроведена у складу са „ <i>ICH</i> “ условима, за релевантне параметре стабилности, на најмање двије пилот или производне серије, који покривају период од најмање 3 мјесеца, и гаранција да ће та испитивања бити завршена, и да ће се подаци без одлагања доставити надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).
4. Узорак новог производа, гдје је примјењиво (видјети „ <i>Notice to Applicants Requirements for Samples in the Member States</i> “).
5. Сертификат о усклађености са монографијом „ <i>Ph.Eur.</i> “ за сваку нову супстанцу која потиче од „ <i>TSE</i> “ ризичних животиња или, уколико је неопходно, документ који потврђује да је извор супстанце, који је „ <i>TSE</i> “ ризичан, претходно испитан од стране надлежног органа и да је у сагласности са препорукама важеће смјернице „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “. За такав материјал неопходно је доставити сљедеће податке: назив произвођача, врсту и ткива од којих материјал потиче, земљу поријекла животиња и његову употребу.
За производе регистроване централизованом процедуром ова информација треба да се

укључи у ажурирању „TSE“ табелу А (и Б, ако је примјењиво).			
6. Подаци који потврђују да нови ексципијенс не интерферира са методом испитивања у спецификацији готовог производа, уколико је неопходно.			
7. Потврда оправданости за измјену/избор ексципијенса, итд., „ <i>must be given by appropriate development pharmaceutis</i> “ (укључујући аспекте стабилности и антимикуробне заштите, гдје је примјењиво).			
8. Код чврстих фармацеутских облика, упоредни профил ослобађања активне супстанце из најмање двије пилот серије готовог производа у новом и старом саставу. Код биљних лијекова, могу се прихватити и упоредни подаци о распаљивости.			
9. Потврда оправданости за изостављање новог испитивања биоеквиваленције у складу са препорукама важеће смјернице „ <i>Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> “.			
Б.П.а.4 Измјена масе слоја за облагање фармацеутског облика за оралну употребу или измјена масе омотача капсуле	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Чврсти фармацеутски облици за оралну употребу	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Гастрорезистентни фармацеутски облици, или фармацеутски облици са модификованим или продуженим ослобађањем активне супстанце код којих је слој за облагање кључни фактор у механизму ослобађања активне супстанце			II
Услови			
1. Профил ослобађања активне супстанце код новог производа утврђен на најмање двије пилот серије упоредив је са старим профилом. Код биљних лијекова код којих се ослобађање активне супстанце не може утврдити, вријеме распаљивости новог производа је упоредиво са старим.			
2. Слој за облагање није кључни фактор у механизму ослобађања активне супстанце.			
3. Спецификација готовог производа је ажурирана само у погледу масе и димензија, ако је примјењиво.			
4. Започета су испитивања стабилности у складу са важећим смјерницама на најмање двије пилот или производне серије и подносилац захтјева у тренутку имплементације има на располагању задовољавајуће податке о стабилности за период од најмање три мјесеца и гаранцију да ће испитивања бити завршена. Подаци ће без одлагања бити достављени надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја).			
2. Изјава да су започета испитивања стабилности у складу са „ <i>ICH</i> “ условима (са наведеним бројевима серија) и да су, уколико је потребно, захтјевани минимални подаци о задовољавајућој стабилности на располагању подносиоцу захтјева у тренутку имплементације и да расположиви подаци не указују на постојање проблема. Такође је неопходно дати гаранцију да ће испитивања бити завршена и да ће подаци без одлагања бити достављени надлежним органима уколико су изван спецификација, или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним мјерама корекције). Додатно, ако је потребно, треба извршити испитивање фотостабилности.			
Б.П.а.5 Измјене у концентрацији једнодозног парентералног препарата за једнократну примјену, гдје количина активне супстанце по једној дози (тј.	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене

јачина) остаје иста.			
			II
Б.П.а.6 Укидање резервоара са растварачем/разблаживачем из паковања	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1, 2	IB
Документација			
1 Потврда оправданости за укидање, укључујући изјаву о алтернативном начину за добијање растварача/разблаживача потребног за безбједну и ефикасну употребу лијека.			
2. Ажуриране информације о производу.			

Б.П.б) Производња

Б.П.б.1 Замјена или додавање производног мјеста за дио производног процеса или за цијели процес производње готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мјесто секундарног паковања	1, 2	1,3, 8	IA _{in}
б) Мјесто примарног паковања	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{in}
ц) Мјесто гдје се обављају било који производни процеси, осим пуштања серије лијека у промет, контроле серије лијека, секундарног паковања за биолошке/имунолошке лијекове.			II
д) Мјесто које захтијева иницијалну инспекцију или инспекцију за одређени производ.			II
е) Мјесто гдје се обављају било који производни процеси, осим пуштања серије лијека у промет, контроле серије, примарног и секундарног паковања, за нестерилне лијекове.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
ф) Мјесто гдје се обављају било који производни процеси, осим пуштања серије лијека у промет, контроле серије и секундарног паковања, за стерилне лијекове који су произведени асептичним поступком, искључујући биолошке/имунолошке лијекове.		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Услови

1. Одговарајућа инспекција у посљедње 3 године од стране надлежне установе једне од држава чланица „ЕЕА“ или земље у којој постоји споразум о међусобном признавању („Mutual recognition Agreement“, MRA) Добре произвођачке праксе („GMP“) између тих земаља и ЕУ.

2. Производно мјесто има одговарајућу дозволу (за производњу одређеног фармацеутског облика или производа).

3. Производ није стерилан.

4. Гдје је примјенљиво, на примјер код суспензија и емулзија, постоји валидациона шема или је успјешно извршена валидација производње на новој локацији у складу са важећим протоколом на најмање три производне серије.

5. Производ није биолошки/имунолошки лијек.

Документација

1. Доказ да предложено мјесто има одговарајућу производну дозволу за производњу одређеног фармацеутског облика или производа, тј.:

За производно мјесто унутар „ЕЕА“: копија важеће дозволе за производњу. Упућивање на „EudraGMP“ базу података када постане оперативна, је прихватљиво;

За производно мјесто изван „ЕЕА“, гдје постоји споразум о међусобном признавању (МРА) Добре произвођачке праксе („GMP“) између тих земаља и ЕУ: „GMP“ сертификат издат у претходне 3 године од стране релевантног надлежног органа;

За производно мјесто изван „ЕЕА“ гдје не постоји такав споразум: „GMP“ сертификат издат у претходне 3 године од стране службе инспекције једне од држава чланица „ЕЕА“. Упућивање на „Eudra GMP „ базу података када постане оперативна, је прихватљиво.

2. Гдје је примјењиво, треба навести бројеве серија, одговарајуће величине серија и датум производње серија (≥ 3) коришћених у процесу валидације и приказати податке о валидацији, или доставити протокол о валидацији (шему).

3. У захтјеву за измјену треба јасно навести “садашње” и “предложене” произвођаче готовог лијека, како је наведено у обрасцу пријаве измјене/захтјева за измјену већ одобрене документације.

4. Копија одобрене спецификације при пуштању серије лијека у промет и спецификације у року употребе лијека, ако је примјењиво.

5. Подаци о испитивању квалитета на једној производној серији и двије пилот серије које симулирају производни процес (или двије производне серије) и упоредни подаци за посљедње три серије са претходног производног мјеста; подаци о испитивању квалитета за наредне двије производне серије морају бити доступни на захтјев или пријављени уколико су изван спецификација (са предложеним корективним мјерама).

6. Код получврстих и течних формулација у којима је активна супстанца присутна у нерастворном облику, одговарајући подаци о валидацији укључујући микроскопски приказ расподјеле честица по величини и морфологију.

7. i) Уколико се на новом производном мјесту користи активна супстанца као полазни материјал – изјава од Квалификованог лица („QP“) на мјесту одговорном за пуштање серије лијека у промет да је активна супстанца произведена у складу са смјерницама о доброј произвођачкој пракси за полазни материјал, које је усвојила ЕУ.

ii) Додатно, уколико се ново производно мјесто налази у оквиру „ЕЕА“ и користи активну супстанцу као полазни материјал – изјава од Квалификованог лица („QP“) на новом производном мјесту да је активна супстанца произведена у складу са смјерницама о доброј произвођачкој пракси за полазни материјал, које је усвојила ЕУ.

8. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формата, у зависности од конкретног случаја).

9. Уколико се производно мјесто и мјесто примарног паковања разликују, неопходно је доставити спецификацију и валидацију услова транспорта и складиштења балка.

Напомене

У случају измјене постојеће или нове производне локације у земљи изван “ЕЕА” у којој не постоји „GMP“ споразум о узајамном признавању са ЕУ, препорука је да се носиоци дозволе за лијек консултују са релевантним надлежним органима прије достављања пријаве и да доставе информације о евентуалним претходним „ЕЕА“ инспекцијама у претходне 2-3 године и/или о планираним „ЕЕА“ инспекцијама, укључујући датуме инспекције, категорију производа која је предмет инспекције, надзорни орган и друге релевантне информације. То ће омогућити да се организује „GMP“ инспекција од стране инспекцијске службе једне од држава чланица, уколико је потребно.

„QP“ Изјаве везане за активне супстанце

Носиоци дозволе су дужни да користе као полазни материјал само оне активне супстанце које су произведене у складу са „GMP“, тако да је очекивана и одговарајућа изјава сваког носиоца дозволе који користи ту активну супстанцу као полазни

материјал. Поред тога, с обзиром да („QP“) одговорна за издавање сертификата преузима комплетну одговорност за сваку серију, очекује се додатна изјава од стране („QP“) одговорне за издавање сертификата када се мјесто пуштања у промет разликује од мјеста производње.

У највећем броју случајева постоји само један носилац дозволе и тада се захтијева само једна изјава. Уколико постоји више од једног носиоца дозволе за производњу, прихватљива је једна изјава потписана од стране једног квалификованог лица („QP“), уколико је задовољено:

- На изјави је јасно назначено да је потписана у име свих укључених квалификованих лица („QP“);

- Уговори су засновани на техничком договору како је описано у поглављу 7 „GMP“ смјернице и квалификовано лице („QP“) које даје изјаву је оно које је договором одређено да преузима одговорност за „GMP“ усаглашеност произвођача активне супстанце.

Напомена: Уговори су предмет инспекције надлежне институције.

Квалификовано лице („QP“) је на располагању носиоцу дозволе у складу са чланом 41. Директиве 2001/83/ЕС и чланом 45. Директиве 2001/82/ЕС и налази се унутар „ЕЕА“. Из тог разлога, изјаве запослених код произвођача из земаља „трећег свијета“, укључујући и оне гдје постоји споразум о међусобном признавању „GMP“ са ЕУ, нису прихватљиве.

У складу са чланом 46а (1) Директиве 2001/83/ЕС и чланом 50а (1) Директиве 2001/82/ЕС, производња укључује комплетну или дјелимичну производњу, увоз, расподјелу серије, паковање или презентацију која претходи његовој инкорпорацији у медицински производ, укључујући препакивање или поновно означавање од стране дистрибутера.

Изјава није потребна за крв или компоненте крви који подлијежу захтјевима наведеним у Директиви 2002/98/ЕС.

Б.П.б.2 Измјене услова пуштања серије лијека у промет и испитивања квалитета готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Замјена или додавање мјеста на којем се врши контрола/испитивање серије	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
б) Замјена или додавање произвођача одговорног за пуштање серије лијека у промет			
1. Не укључује контролу/испитивање серије	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Укључује контролу/испитивање серије	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
3. Укључује контролу/испитивање серије за биолошке/имунолошке лијекове и један од метода испитивања на том мјесту је биолошки/имунолошки/имунохемијски метод.			II

Услови

1. Произвођач одговоран за пуштање серије лијека у промет мора да се налази унутар „ЕЕА“.

2. Мјесто има одговарајућу дозволу.

3. Производ није биолошки/имунолошки лијек.

4. Трансфер метода са старог на ново мјесто или нову контролну лабораторију је успјешно извршен.

Документација			
1. За производно мјесто у оквиру „ <i>EEA</i> “: Копија дозволе за производњу или, уколико дозвола за производњу не постоји, „ <i>GMP</i> “ сертификат издат у претходне 3 године од стране релевантног надлежног органа.			
За производно мјесто изван „ <i>EEA</i> “ гдје постоји „ <i>GMP</i> “ споразум о узајамном признавању („ <i>MRA</i> “) „ <i>GMP</i> “ са ЕУ: „ <i>GMP</i> “ сертификат, издат у претходне 3 године од стране релевантног надлежног органа.			
У земљама гдје не постоји „ <i>GMP</i> “ споразум о узајамном признавању, сертификат издат у претходне 3 године од стране надлежног органа „ <i>EU/EEA</i> “.			
2. У захтјеву за измјену треба јасно навести “садашње” и “предложене” произвођаче готовог производа како је наведено у обрасцу пријаве измјене/захтјева за измјену већ одобрене документације.			
3. Само за централизовану процедуру: контакт подаци нове контакт особе у “ <i>EEA</i> ” за неисправност и повлачење производа, ако је примјениво.			
4. Изјава од стране Квалификованог лица („ <i>QP</i> “) одговорног за сертификацију серије у којој се наводи да произвођач(и) активне супстанце који су наведени у дозволи за стављање лијека у промет раде у складу са смјерницама добре произвођачке праксе за полазни материјал. Под одређеним околностима може се прихватити једна изјава – видјети Напомену код Измјене бр. Б.П.б.1			
5 Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући ажуриране информације о производу, ако је потребно.			
Б.П.б.3 Измјена процеса производње готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мања измјена процеса производње чврстог фармацеутског облика за оралну употребу са тренутним ослобађањем активне супстанце или оралног раствора	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
б) Значајна измјена процеса производње која може да има значајан утицај на квалитет, безбједност и ефикасност лијека			II
ц) Производ је биолошки/имунолошки лијек и измјена захтјева процјену упоредивости			II
д) Увођење нестандардног метода завршне стерилизације			II
е) Увођење или повећање количине активне супстанце додате у вишку („ <i>overage</i> “)			II
ф) Мања измјена процеса производње водене оралне суспензије		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB
Услови			
1. Нема измјена у квалитативном и квантитативном профилу онечишћења или физичко-хемијских својстава.			
2. Производ није биолошки/имунолошки или биљни лијек.			
3. Производни принципи, укључујући појединачне фазе производње, остају исти, нпр. производни интермедијери и нема промјена било ког растварача који се користи у производном процесу.			
4. Тренутно регистрован процес мора да буде контролисан примјеном релевантне процесне контроле и не захтијевају се њихове промјене (проширење или укидање			

граничних вриједности процесне контроле).			
5. Спецификације готовог производа или интермеђијера су неизмјењене.			
6. Нови процес мора да резултира идентичном производу у погледу свих аспеката квалитета, безбједности и ефикасности.			
7. Релевантна испитивања стабилности у складу са релевантним смјерницама су започета на најмање једној пилот или производној серији и подносилац захтјева има на располагању податке о стабилности који покривају период од најмање три мјесеца. Такође постоји гаранција да ће та испитивања бити завршена и да ће се подаци без одлагања доставити надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући директно поређење садашњег и новог процеса.			
2. Код получврстих и течних фармацеутских облика код којих је активна супстанца присутна у нераствореном облику: одговарајућа валидација измјена, укључујући микроскопски приказ честица ради провјере видљивих морфолошких промјена; упоредни подаци о расподели честица различите величине добијени одговарајућом методом.			
3. Код чврстих облика: подаци о ослобађању активне супстанце за једну репрезентативну производну серију и упоредни подаци за посљедње три серије из претходног процеса; подаци о наредне двије производне серије морају бити доступни на захтјев или пријављени уколико су изван спецификација (са предложеним корективним мјерама). Код биљних лијекова може се прихватити упоредни приказ података о распаљивости.			
4. Потврда оправданости за изостављање новог испитивања биоеквиваленције у складу са релевантним смјерницама о биорасположивости.			
5. У случају измјене процеса стерилизације, неопходно је доставити податке о валидацији.			
6. Копија одобрених спецификација при пуштању серије лијека у промет и спецификације у року употребе лијека.			
7. Подаци о испитивању квалитета серије (у облику упоредне табеле) за најмање једну производну серију произведену одобреним и предложеним процесом. Подаци о испитивању квалитета серије из наредне двије производне серије, морају бити доступни на захтјев и пријављени од стране носиоца одобрења за стављање у промет уколико су изван спецификација (са предложеним корективним мјерама).			
8. Изјава да су започета испитивања стабилности у складу са „ICH“ условима (са наведеним бројевима серија) и да је извршена процјена одговарајућих параметара стабилности на најмање једној пилот или производној серији и да подносилац захтјева има на располагању задовољавајуће податке о стабилности који покривају период од најмање три мјесеца у вријеме подношења пријаве као и да је профил стабилности сличан ономе који је тренутно важећи. Постоји гаранција да ће та испитивања бити завршена и да ће се подаци без одлагања доставити надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).			
Б.П.б.4 Измјена величине серије готовог производа (укључујући опсеге величина серија)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Уколико је величина серије увећана до 10 пута у поређењу са одобреном величином серије.	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
б) Уколико је величина серије смањена до 10 пута у поређењу са одобреном величином серије.	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
ц) Измјена захтјева за процјену			II

упоредивости биолошког/имунолошког лијека			
д) Измјена се односи на све друге фармацеутске облике који су произведени комплексним производним процесима			II
е) Уколико је величина серије повећана више од 10 пута у поређењу са одобреном величином серије за производе са тренутним ослобађањем активне супстанце		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
ф) Величина серије биолошког/имунолошког лијека је повећана/смањена без промјене процеса производње (нпр. удвостручавање линије)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Услови			
1. Измјена не утиче на репродуктивност и/или конзистентност производа.			
2. Измјена се односи на стандардне оралне фармацеутске облике са тренутним ослобађањем активне супстанце или нестерилне течне фармацеутске облике.			
3. Било која измјена начина производње и/или процесне контроле су само оне које су условљене измјенама у величини серије, нпр. употребом опреме различитог капацитета.			
4. Шема валидације процеса производње је доступна или је успјешно извршена у складу са важећим протоколом на најмање три серије у предложеној новој величини серије, у складу са релевантним смјерницама.			
5. Производ није биолошки/имунолошки лијек.			
6. Измјена није последица нежељених дејстава која су се десила у току производње или проблема везаних за стабилност.			
7. Тренутно одобрена величина серије није одобрена кроз измјену Типа IA.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја).			
2. Подаци о испитивању квалитета серије (у облику упоредне табеле) на најмање једној производној серији у тренутно одобреној и предложеној величини. Подаци о испитивању квалитета серије за наредне двије производне серије морају бити доступни на захтјев и пријављени од стране носиоца дозволе за лијек уколико су изван спецификација (са предложеним корективним мјерама).			
3. Копија одобрене спецификације при пуштању серије лијека у промет и спецификације у року употребе лијека.			
4. Гдје је примјењиво, морају бити наведени бројеви серија, величине серија и датуми њихове производње (≥ 3) коришћених при валидацији или достављен протокол (шема) валидације.			
5. Неопходно је доставити резултате валидације.			
6. Резултати испитивања стабилности у складу са „ICH“ условима за одговарајуће параметре стабилности на најмање једној пилот или производној серији који покривају период од најмање три мјесеца и гаранција да ће та испитивања бити завршена као и да ће се подаци без одлагања доставити надлежним органима уколико су изван спецификација, или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама). За биолошке/имунолошке лијекове: изјава да процјена упоредивости није потребна.			
Б.П.б.5 Измјене у тестовима процесне контроле или граничним вриједностима које се односе на процес производње лијека	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Сужавање граничних вриједности	1, 2, 3, 4	1, 2	A

параметара процесне контроле			
б) Додавање нових тестова и граничних вриједности параметара процесне контроле	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
ц) Укидање безначајних тестова процесне контроле	1, 2	1, 2, 6	IA
д) Укидање теста процесне контроле који може имати значајан утицај на квалитет лијека			II
е) Ширење одобрених граничних вриједности тестова процесне контроле, који могу да имају значајан утицај на квалитет лијека			II
ф) Додавање или замјена теста процесне контроле као последица сазнања везаних за квалитет или безбједност		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Услови

1. Измјена није последица обавезе из претходне процјене да се изврши преглед спецификацијских лимита (нпр. настале током поступка издавања дозволе за лијек или поступка измјене Типа II).
2. Измјена није последица нежељених дејстава која су се десила у току производње, нпр. ново неквалификовано онечишћење, промјена захтјева за укупно онечишћење.
3. Све измјене морају да буду у оквирима тренутно одобрених граничних вриједности.
4. Поступак испитивања остаје исти, или постоје мање промјене поступка испитивања.
5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које се користе на нов начин.
6. Нов метод испитивања није биолошки/имунолошки/имунохемијски метод или метод у коме се користи биолошки реагенс за биолошку активну супстанцу (не укључује стандардне фармакопејске микробиолошке методе).

Документација

1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја).
2. Упоредна табела садашњих и предложених тестова процесне контроле и граничних вриједности.
3. Детаљни подаци о свим новим аналитичким методама и подаци о валидацији, гдје је примјењиво.
4. Подаци о испитивању квалитета двије производне серије (3 производне серије за биолошке лијекове, осим ако је другачије оправдано) лијека за све спецификацијске параметре.
5. Гдје је примјењиво, упоредни подаци о ослобађању активне супстанце за готов производ за најмање једну пилот серију која је произведена уз примјену постојећег и новог процесног испитивања. За биљне лијекове, могу се прихватити упоредни подаци о распаљивости.
6. Образложење/процјена ризика у коме се показује да параметар није значајан.
7. Потврда оправданости нових тестова процесне контроле и граничних вриједности.

Б.П.ц) Контрола ексципијенаса

Б.П.ц.1 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности за ексципијенсе	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA

одговарајућом методом испитивања			
ц) Брисање безначајног спецификацијског параметра (нпр. брисање застарјелог параметра)	1, 2	1, 2, 7	IA
д) Измјене изван одобреног обима граничних вриједности у спецификацији			II
е) Брисање спецификацијског параметра који може да има значајан утицај на квалитет готовог производа			II
ф) Додавање или замјена (искључујући биолошки или имунолошки производ) спецификацијског параметра као посљедица сазнања везаног за безбједност или квалитет		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Услови

1. Измјена није посљедица обавезе из претходне процјене да се изврши преглед спецификацијских граничних вриједности (нпр. настале током поступка издавања дозволе за лијек или поступка измјене Типа II).
2. Измјена није посљедица нежељених дејстава која су се десила у току производње, нпр. ново неквалификовано онечишћење, промјена захтјева за укупно онечишћење.
3. Све измјене морају да буду у оквирима тренутно одобрених граничних вриједности.
4. Поступак испитивања остаје исти, или постоје мање промјене поступка испитивања.
5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које се користе на нов начин.
6. Метод испитивања није биолошки/имунолошки/имунохемијски метод или метод у коме се користи биолошки реагенс за биолошку активну супстанцу (не укључује стандардне фармакопејске микробиолошке методе).
7. Измјена није везана за генотоксично онечишћење.

Документација

1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја).
2. Упоредна табела садашњих и предложених спецификација.
3. Детаљни подаци о новим аналитичким методама и подаци о валидацији, гдје је примјењиво.
4. Подаци о испитивању квалитета за двије производне серије (3 производне серије за биолошке ексципијенсе) ексципијенаса за све спецификацијске параметре.
5. Гдје је примјењиво, упоредни профил ослобађања активне супстанце код готовог производа на најмање једној пилот серији која садржи ексципијенс који је у складу са тренутном и предложеном спецификацијом. За биљне лијекове, могу се прихватити упоредни подаци о распаљивости.
6. Потврда оправданости за изостављање новог испитивања биоеквиваленције у складу са релевантним смјерницама за испитивање биорасположивости, ако је примјењиво.
7. Образложење/процјена ризика у коме се показује да параметар није значајан.
8. Потврда оправданости новог спецификацијског параметра и граничних вриједности.

Б.П.ц.2 Измјена поступка испитивања ексципијенса	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни поступак испитивања	5	1	IA
ц) Замјена биолошког/имунолошког/имунохемијског метода испитивања или метода у коме се користи биолошки реагенс			II
д) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање)		1, 2	IB
Услови			
1. Одговарајуће валидације су извршене у складу са релевантним смјерницама и показују да је ажурирани поступак испитивања најмање еквивалентан претходном поступку испитивања.			
2. Није дошло до промјене захтјева за укупна онечишћења, нису откривена нова неквалификована онечишћења.			
3. Метод анализе остаје исти (нпр. промјена дужине колоне или температуре, али не и различита врста колоне или метода).			
4. Метод испитивања није биолошки/имунолошки/имунохемијски метод или метод у коме се користи биолошки реагенс (не укључује стандардне фармакопејске микробиолошке методе).			
5. Алтернативни поступак испитивања је већ одобрен за спецификацијски параметар и тај поступак није додат кроз пријаву измјене IA/IA _{in} .			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући опис аналитичке методологије, Сажетак података о валидацији, ревидиране спецификације за онечишћења (ако је примјењиво).			
2. Упоредни резултати валидације или, уколико је оправдано упоредна анализа резултата која показује да су тренутно испитивање и предложено испитивање еквивалентни. Овај захтјев се не примјењује у случају додавања новог поступка испитивања.			
Б.П.ц.3 Измјене „TSE“ ризичног извора ексципијенса или реагенса	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Промјена са „TSE“ ризичног материјала на материјал биљног или синтетског поријекла			
1. За ексципијенсе или реагенсе који се не користе у производњи биолошке/имунолошке активне супстанце или биолошког/имунолошког лијека	1	1	IA
2. За ексципијенсе или реагенсе који се користе у производњи биолошке/имунолошке активне супстанце или биолошког/имунолошког лијека		1, 2	IB
б) Измјене или увођење „TSE“ ризичног материјала или замјена „TSE“ ризичног			II

материјала другачијим „TSE“ ризичним материјалом који није покривен „TSE“ сертификатом о усклађености			
Услови			
1. Спецификације ексципијенса и готовог производа при пуштању у промет и у року употребе остају непромијењене.			
Документација			
1. Изјава произвођача или носиоца дозволе за стављање у промет материјала да је материјал искључиво биљног или синтетског поријекла.			
2. Испитивање упоредивости материјала и његов утицај на производњу финалног материјала и утицај на понашање (нпр. карактеристике брзине ослобађања) готовог производа.			
Б.П.ц.4 Измјена у синтези или приносу („recovery“) нефармакопејског ексципијенса (уколико је описано у досијеу)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мање измјене у синтези или приносу („recovery“) нефармакопејског ексципијенса	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
б) Постоји утицај на спецификације или измјене физичко-хемијских својстава ексципијенса које могу да утичу на квалитет готовог производа			II
ц) Ексципијенс је биолошка/имунолошка супстанца			II
Услови			
1. Начин синтезе и спецификације су идентични и нема промјена у квалитативном и квантитативном профилу онечишћења (искључујући резидуалне раствараче, под условом да су они контролисани у складу са (V) „ICH“ лимитима, или у физичко-хемијским својствима.			
2. Адјуванси су искључени.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формата, у зависности од конкретног случаја)			
2. Подаци о испитивању квалитета серије (у облику упоредне табеле) за најмање двије серије (величине минимум пилот серије) ексципијенса произведеног у складу са старим и новим процесом.			
3. Гдје је примјењиво, упоредни профил ослобађања активне супстанце код готовог производа на најмање двије серије (величине минимум пилот серије). За биљне лијекове могу се прихватити упоредни подаци о распадљивости.			
4. Копија одобрених и нових (ако је примјењиво) спецификација ексципијенаса.			

Б.П.д) Контрола готовог производа

Б.П.д.1 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Сужавање спецификацијских граничних вриједности за лијекове који подлијежу званичном пуштању серије лијека у промет („Official Batch release“)	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{in}
ц) Додавање новог спецификацијског	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA

параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања			
д) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	1, 2	1, 2, 6	IA
е) Измјена изван одобрених обима спецификацијских граничних вриједности			II
ф) Укидање спецификацијског параметра који може да има значајан утицај на квалитет готовог производа			II
г) Додавање или замјена (искључујући биолошке или имунолошке производе) спецификацијског параметра као резултат сазнања везаних за безбједност или квалитет		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Услови			
1. Измјена није посљедица обавезе из претходне процјене да се изврши преглед спецификацијских граничних вриједности (нпр. настале током поступка издавања дозволе за лијек или поступка измјене Типа II).			
2. Измјена није посљедица нежељених дејстава која су се десила у току производње, нпр. нова неквалификована онечишћења, промјена захтјева за укупна онечишћења.			
3. Све измјене морају да буду у оквирима тренутно одобрених граничних вриједности.			
4. Поступак испитивања остаје исти, или постоје мање промјене поступка испитивања.			
5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које се користе на нов начин.			
6. Метода испитивања није биолошка/имунолошка/имунохемијска метода или метода у којој се користи биолошки реагенс за биолошку активну супстанцу.			
7. Измјена није везана за генотоксичну онечишћење.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формата, у зависности од конкретног случаја).			
2. Упоредна табела садашњих и предложених спецификација.			
3. Детаљни подаци о новој методи анализе и подацима о валидацији, гдје је примјењиво.			
4. Подаци о испитивању квалитета двије производне серије (3 производне серије за биолошке лијекове, осим ако је другачије оправдано) готовог производа за све спецификацијске параметре.			
5. Гдје је примјењиво, треба доставити податке о упоредним профилима брзине ослобађања активне супстанце за готов производ на најмање једној пилот серији у складу са параметрима одобрене и предложене спецификације. За биљне лијекове могу се прихватити и упоредни подаци о распаљивости.			
6. Образложење/процјена ризика у коме се показује да параметар није значајан.			
7. Потврда оправданости новог спецификацијског параметра и граничне вриједности.			
Б.П.д.2 Измјена поступка испитивања готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	1, 2, 3, 4	1,2	IA
б) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни метод	4	1	IA
ц) Замјена биолошког/имунолошког/имунохемијског метода испитивања или метода у коме се			II

користи биолошки реагенс			
д) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање)		1, 2	ІБ
Услови			
1. Извршене су одговарајуће валидације у складу са релевантним смјерницама и показују да је ажурирани поступак испитивања најмање еквивалентан претходном поступку испитивања.			
2. Није дошло до промјене захтјева за укупна онечишћења, нису утврђена нова неквалификована онечишћења.			
3. Методе анализе остају исте (нпр. промјена дужине колоне или температуре, али не и различита врста колоне или метода).			
4. Метода испитивања није биолошка/имунолошка/имунохемијска метода или метода у којој се користи биолошки реагенс (не укључује стандардне фармакопејске микробиолошке методе).			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у “ <i>EU-CTD</i> ” формата, у зависности од конкретног случаја), укључујући опис аналитичке методологије, Сажетак података о валидацији, ревидиране спецификације за онечишћења (ако је примјењиво).			
2. Упоредни резултати валидације или, уколико је оправдано, упоредна анализа резултата која показује да су садашње и предложено испитивање еквивалентни. Овај захтјев се не примјењује у случају додавања новог поступка испитивања.			
Б.П.д.3 Измјене везане за увођење параметарског пуштања („ <i>real-time release</i> “ или „ <i>parametric release</i> “) у производњи готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
			II
Документација			

Б.П.е) Систем затварања резервоара

Б.П.е.1 Измјене примарног паковања готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Квалитативни и квантитативни састав			
1. Чврсти фармацеутски облици	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	ІА
2. Получврсти и нестерилни течни фармацеутски облици		1, 2, 3, 5, 6	ІБ
3. Стерилни лијекови и биолошки/имунолошки лијекови.			II
4. Измјена се односи на паковање са мањом заштитом гдје су укључене промјене услова складиштења и/или смањења рока употребе.			II
б) Врста резервоара			
1. Чврсти, получврсти и нестерилни течни фармацеутски облици		1, 2, 3, 5, 6, 7	ІБ
2. Стерилни медицински производи и биолошки/имунолошки лијекови.			II
Услови			
1. Измјена се само односи на исту врсту паковања/резервоара (нпр. једна врста блистера се замјењује другом).			
2. Предложени материјал за паковање мора да буде најмање еквивалентан одобреном материјалу у погледу својих одговарајућих својстава.			

3. Започета су испитивања стабилности у складу са „*ICH*“ условима и процјене одговарајућих параметара стабилности на најмање двије пилот или производне серије; подносилац захтјева има на располагању задовољавајуће податке о стабилности који покривају период од најмање три мјесеца, у вријеме имплементације. Међутим, уколико је предложено паковање отпорније од постојећег паковања, нпр. дебље блистер паковање, није неопходно да буду доступни подаци о стабилности који покривају период од три мјесеца. Та испитивања морају бити завршена и подаци се морају без одлагања доставити надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).

Документација

1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „*EU-CTD*“ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући ажуриране информације о производу, ако је примјењиво.

2. Одговарајући подаци о новом паковању (упоредни подаци о пропустљивости, нпр. за O₂, CO₂ влагу).

3. Гдје је примјењиво, неопходно је доставити доказ да нема интеракције између садржаја и материјала за паковање (нпр. не долази до миграције компоненти предложеног материјала у садржај и не долази до губитка компоненти производа у паковање), укључујући потврду да је материјал у складу са релевантним фармакопејским захтјевима или регулативом ЕУ везаним за пластичне материјале и предмете који долазе у додир са храном.

4. Изјава да су започета испитивања стабилности у складу са „*ICH*“ условима (са наведеним бројевима серија) и да, по потреби, подносилац захтјева има на располагању задовољавајуће податке о стабилности у вријеме имплементације, као и да расположиви подаци не указују на постојање проблема. Такође, постоји гаранција да ће та испитивања бити завршена и да ће се подаци без одлагања доставити надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).

5. Резултати студије стабилности која је извршена у складу са „*ICH*“ условима, за одговарајуће параметре стабилности, за најмање двије пилот или производне серије, и та испитивања покривају период од најмање три мјесеца, и постоји гаранција да ће та испитивања бити завршена и да ће подаци без одлагања бити достављени надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).

6. Упоредна табела са спецификацијама постојећег и предложеног примарног паковања, уколико је примјењиво.

7. Узорци новог резервоара/затварача, гдје је примјењиво (видјети *NTA*, „*Requirements for samples in the Member States*“/ЕМА).

Напомена: Напомиње се подносиоцима пријава Б.П.е.1.б) да је у случају измјена чија је посљедица “нови фармацеутски облик” неопходно подношење захтјева за издавање нове дозволе за лијек.

Б.П.е.2 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности примарног паковања готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
ц) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	1, 2	1, 2, 5	IA
д) Додавање или замјена		1, 2, 3, 4, 6	IB

спецификацијског параметра као посљедица сазнања везаног за безбједност или квалитет			
Услови			
1. Измјена није посљедица обавезе из претходне процјене да се изврши преглед спецификацијских граничних вриједности (нпр. настале током поступка издавања дозволе за лијек или поступка измјене Типа II).			
2. Измјена није посљедица неочекиваних догађаја који су се десили у току производње.			
3. Све измјене морају да буду у оквирима тренутно одобрених граничних вриједности.			
4. Поступак испитивања остаје исти, или постоје мање промјене поступка испитивања.			
5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандартне или стандардне технике које се користе на нов начин.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја).			
2. Упоредна табела садашњих и предложених спецификација.			
3. Детаљни подаци о новој методи анализе и подаци о валидацији, гдје је примјењиво.			
4. Подаци о испитивању квалитета серије на двије серије примарног паковања за све спецификацијске параметре.			
5. Образложење/процјена ризика у коме се показује да параметар није значајан.			
6. Потврда оправданости новог спецификацијског параметра и граничне вриједности.			

Б.П.е.3 Измјена поступка испитивања примарног паковања готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	1, 2, 3	1, 2	IA
б) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање)	1, 3, 4	1, 2	IA
ц) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни поступак испитивања	5	1	IA
Услови			
1. Извршена је одговарајућа валидација у складу са релевантним смјерницама и валидација показује да је ажурирани поступак испитивања најмање еквивалентан претходном поступку испитивања.			
2. Метода анализе остаје иста (нпр. промјена дужине колоне или температуре, али не и различита врста колоне или метода).			
3. Нове методе испитивања не укључују нове нестандартне или стандардне технике које се користе на нов начин.			
4. Активна супстанца/готов производ није биолошка(и)/имунолошка(и).			
5. Алтернативни поступак испитивања је већ одобрен за спецификацијски параметар и тај поступак није додат кроз пријаву измјене IA/IA _{in} .			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући опис аналитичке методологије, Сажетак података о валидацији.			
2. Упоредни резултати валидације или, уколико је оправдано, упоредна анализа резултата која показује да су постојеће и предложено испитивање еквивалентни. Овај захтјев се не примјењује у случају додавања новог поступка испитивања.			
Б.П.е.4 Измјене облика или димензија резервоара или затварача (примарно паковање)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене

а) Нестерилни лијекови	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
б) Измјена облика или димензија везана је за фундаментални дио материјала за паковање, који може да има значајан утицај на достављање, употребу, безбједност или стабилност готовог производа			II
ц) Стерилни лијекови		1, 2, 3, 4	IB
Услови			
1. Нема измјене квалитативног или квантитативног састава резервоара.			
2. Измјена није везана за фундаментални дио материјала за паковање, који утиче на достављање, употребу, безбједност или стабилност готовог производа.			
3. У случају промјене запремине слободног простора у резервоару („ <i>headspace</i> “) или промјене односа између површине и запремине, започета су испитивања стабилности у складу са препорукама релевантних смјерница и процијењени одговарајући параметри стабилности за најмање двије пилот серије (три за биолошке/имунолошке лијкове) или производне серије; подносилац захтјева треба да има на располагању податке о стабилности за најмање три мјесеца (шест мјесеци за биолошке/имунолошке лијекове). Постоји гаранција да ће та испитивања бити завршена и да ће подаци без одлагања бити достављени надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући опис, детаљан цртеж и састав резервоара или затварача, и укључујући ажуриране информације о производу, у зависности од конкретног случаја.			
2. Узорци новог резервоара/затварача, гдје је примјењиво (видјети „ <i>NTA, Requirements for samples in the Member States</i> “).			
3. Извршена је ревалидација у случају терминално стерилисаних стерилних производа. Треба навести бројеве серија које су се користиле у ревалидацији, гдје је примјењиво.			
4. У случају промјене запремине слободног простора у резервоару („ <i>headspace</i> “) или промјене односа између површине и запремине, треба доставити изјаву да су започета испитивања стабилности у складу са „ <i>ICH</i> “ условима (са наведеним бројевима серија) и да, по потреби, подносилац захтјева има на располагању минималне задовољавајуће податке о стабилности лијека у моменту имплементације измјене Типа IA и у моменту пријаве измјене Типа IB, и да расположиви подаци не указују на постојање проблема. Такође постоји гаранција да ће та испитивања бити завршена и да ће се подаци без одлагања доставити надлежним органима уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мјерама).			
Б.П.е.5 Измјена величине паковања готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Измјена броја јединица (нпр. таблете, ампуле, итд.) у паковању			
1. Измјена у оквиру обима тренутно одобрених величина паковања	1, 2	1, 3	IA _{in}
2. Измјена изван обима тренутно одобрених величина паковања		1, 2, 3	IB
б) Укидање величине/а паковања	3	1, 2	IA
ц) Измјена масе пуњења/запремине пуњења стерилних вишедозних (или, у случају једнодозних производа за парцијалну употребу („ <i>single-dose, partial use</i> “) производа за парентералну			II

употребу, и биолошких/имунолошких парентералних вишедозних лијекова			
д) Измјена масе пуњења/запремине пуњења вишедозних производа који нису за парентералну употребу (или, у случају једнодозних производа за парцијалну употребу („ <i>single-dose, partial use</i> “))		1, 2, 3	ІБ
Услови			
1. Нова величина паковања мора бити у складу са дозирањем и дужином трајања лијечења као што је одобрено у Сажетку карактеристика лијека.			
2. Материјал примарног паковања остаје исти.			
3. Преостала/е величина/е паковања (карактеристике „ <i>PRODUCT PRESENTATIONS</i> “ производа морају бити у складу са упутствима за дозирање и дужини трајања лијечења како је наведено у Сажетку карактеристика лијека.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја) укључујући ажуриране информације о производу, у зависности од конкретног случаја.			
2. Образложење за нове/преостале величине паковања, којим се показује да је нова/преостала величина у складу са режимом дозирања и дужином трајања лијечења као што је одобрено у Сажетку карактеристика лијека.			
3. Изјава да ће испитивање стабилности бити извршено у складу са релевантним смјерницама, за производе код којих је могућ утицај на параметре стабилности. Подаци се пријављују само уколико су изван спецификација (са предложеним корективним мјерама).			
Напомена: Напомиње се подносиоцима пријава Б.П.е.5. ц) и д) да је у случају било какве промјене „јачине“ лијека неопходно подношење захтјева за издавање нове дозволе за лијек.			
Б.П.е.6 Измјене било којег дијела материјала (примарног) паковања који не долази у контакт са готовим производом (као што је боја затварача, боја прстена на ампули, штитник за игле – (друга врста пластике).	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Измјена која утиче на информације о производу	1	1	ІA _{in}
б) Измјена која не утиче на информације о производу	1	1	ІА
Услови			
1. Измјена није везана за дио материјала за паковање који утиче на достављање, употребу, безбједност или стабилност готовог производа.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја), укључујући ажуриране информације о производу, у зависности од конкретног случаја.			
Б.П.е.7 Промјена добављача компоненти паковања или медицинског средства (када се помиње у досијеу)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Укидање добављача	1	1	ІА
б) Замјена или додавање добављача	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	ІА
ц) Измјена добављача средства за дозирање код инхалатора			ІІ
Услови			
1. Не укључује укидање компоненте паковања или медицинског средства.			

2. Квалитативни и квантитативни састав компоненте паковања/медицинског средства и спецификација дизајна остају исти.
3. Спецификације и метод контроле квалитета су најмање еквивалентни.
4. Метод и услови стерилизације стају исти, ако је примјењиво.
Документација
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у зависности од конкретног случаја).
2. Када су у питању медицинска средства за лијекове за хуману употребу, доказ о посједовању „CE“ знака.
3. Упоредна табела садашњих и предложених спецификација, ако је примјењиво.

Б.П.ф) Стабилност

Б.П.ф.1 Измјена рока употребе или услова чувања готовог производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Скраћење рока употребе готовог производа			
1. Паковања које је у продаји	1	1, 2, 3	IA _{in}
2. Послије првог отварања	1	1, 2, 3	IA _{in}
3. Послије разблажења или реконституције	1	1, 2, 3	IA _{in}
б) Продужење рока употребе готовог производа			
1. Паковања које је у продаји (са подацима који се односе на предложени рок употребе, „real time data“)		1, 2, 3	IB
2. Послије првог отварања (са подацима који се односе на предложени рок употребе, „real time data“)		1, 2, 3	IB
3. Послије разблажења или реконституције (са подацима који се односе на предложени рок употребе „real time data“)		1, 2, 3	IB
4. Продужење рока употребе на основу екстраполације података о стабилности који нису у складу са „ICH“ смјерницама*			II
5. Продужење рока употребе биолошког/имунолошког лијека у складу са одобреним протоколом о стабилности.		1, 2, 3	IB
ц) Измјене услова чувања за биолошке лијекове, када испитивања стабилности нису извршена у складу са одобреним протоколом о стабилности.			II
д) Измјене услова чувања готовог производа или разблаженог/реконституисаног производа		1, 2, 3	IB
Услови			
1 Измјена није последица неочекиваних догађаја који су се десили у току производње или проблема везаних за стабилност.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формату, у			

зависности од конкретног случаја). Потребно је да буду уврштени резултати одговарајућих испитивања стабилности за цјелокупан рок употребе („*real time stability studies*“), која су извршена у складу са релевантним смјерницама везаним за стабилност на најмање двије пилот серије¹ готовог производа у одобреном материјалу за паковање и/или после првог отварања или реконституције, у зависности од конкретног случаја; гдје је примјењиво, треба укључити резултате одговарајућих микробиолошких испитивања.

¹Могу се прихватити пилот серије са гаранцијом да ће се верификовати рок употребе на производним серијама.

2. Ажуриране информације о производу.

3. Копија одобрене спецификације у року употребе готовог производа и, ако је примјењиво, спецификација након разблажења/реконституције или после првог отварања.

*Напомена: екстраполација се не примјењује на биолошке/имунолошке лијекове

Б.П.г) „*DESIGN SPACE*“

Б.П.г.1 Увођење новог „ <i>design space</i> “ или проширење одобреног „ <i>design space</i> “ за готов производ, осим за биолошке производе:	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Једна или више појединачних операција у процесу производње готовог производа укључујући и процесну контролу и/или поступке испитивања		1, 2, 3	II
б) Поступци испитивања за ексципијенсе/интермедијере и/или готов производ		1, 2, 3	II
Документација			
1. Резултати (подаци) добијени (сакупљени) из студија спроведених током развоја (формулације) производа и процеса (укључујући процјену (анализу) ризика и мултиваријатне студије (испитивања мултиваријанти), у зависности од конкретног случаја) показују, гдје је релевантно, да је остварено систематско механистичко разумијевање утицаја својстава (карактеристика) материјала и процесних параметара на кључне карактеристике квалитета готовог производа.			
2. Табеларни приказ „ <i>design space</i> “, укључујући промјенљиве (карактеристике материјала и процесни параметри, у зависности од конкретног случаја) и њихов предложени обим.			
3. Измјене и допуне релевантних дијелова документације (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја).			
Б.П.г.2 Увођење протокола за управљање измјенама везаним за готов производ	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1, 2	II
Документација			
1. Детаљан опис предложене измјене.			
2. Протокол о управљању измјенама везаним за готов производ.			
Б.П.г.3 Укидање одобреног протокола за управљање измјенама везаним за готов производ	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1	IA _{in}
Услови			

1. Укидање одобреног протокола за управљање измјенама везаним за готов производ није последица неочекиваних догађаја или добијених резултата изван спецификацијских граница у току имплементације измјене(а) описаних у протоколу.

Документација

1. Потврда оправданости за предложено укидање.

Б.III „СЕР/TSE“/МОНОГРАФИЈЕ

Б.III.1 Достављање новог или ажурираног Сертификата о усклађености са монографијом „Ph. Eur.“:	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
- за активну супстанцу - за полазни материјал/реагенс / интермедијер који се користи у процесу производње активне супстанце - за ексципијенс			
а) Сертификата о усклађености са релевантном монографијом „Ph. Eur.“			
1. Нови сертификат већ одобреног произвођача	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Ажурирани сертификат већ одобреног произвођача	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Нови сертификат новог произвођача (замјена или додавање)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
б) „TSE“ Сертификат о усклађености са монографијом „Ph. Eur.“ за активну супстанцу/полазни материјал/реагенс/ интермедијер/или ексципијенс			
1. Нови сертификат за активну супстанцу новог или већ одобреног произвођача	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Нови сертификат за полазни материјал/реагенс/интермедијер/или ексципијенс новог или већ одобреног произвођача	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Ажурирани сертификат већ одобреног произвођача		1, 2, 3, 4, 5	IA
Услови			
1. Спецификација за пуштање серије лијека у промет и спецификација у року употребе лијека остају исте.			
2. Неизмјењене (искључујући сужавање) додатне (у односу на „Ph. Eur.“) спецификације за нечистоће (искључујући резидуалне раствараче, под условом да су у складу са „ICH“) и посебне захтјеве везане за производ (нпр. профил величина честица, полиморфни облик), ако је примјенљиво.			
3. Процес производње активне супстанце, полазног материјала/реагенса/интермедијера не укључује употребу материјала хуманог или животињског поријекла за које је потребна процјена безбједности на вирусе.			
4. Само за активне супстанце, испитивање ће бити извршено непосредно прије употребе уколико период реанализе („retest period“) није укључен у Сертификат о усклађености са монографијом „Ph. Eur.“ или уколико подаци о периоду реанализе већ нису садржани у досијеу.			
5. Активна супстанца/полазни материјал/реагенс/интермедијер/ексципијенс нису стерилни.			
6. За биљне активне супстанце: процес производње, физички облик, растварач за екстракцију и однос између дроге и екстракта („Drug Extract Ratio“, DER) остају исти.			

Документација			
1. Копија постојећег (ажурираног) Сертификата о усклађености са монографијом „ <i>Ph. Eur.</i> “			
2. У случају додавања производне локације, у обрасцу пријаве Измјене треба јасно навести “садашње” и “предложене” произвођаче, како је наведено у обрасцу пријаве Измјене/захтјева за измјену већ одобрене документације.			
3. Измјењене и допуњене релевантне дијелове досијеа (у „ <i>EU-CTD</i> “ формата).			
4. Гдје је примјењиво, документ са информацијама о свим материјалима који спадају у домен смјернице „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “, укључујући оне који се користе у производњи активне супстанце/ексципијенса. Сљедеће информације треба навести за сваки такав материјал: назив произвођача, врсту и ткива од кога супстанца потиче, земљу поријекла животиња и њену употребу. За централизовану процедуру ова информација треба бити укључена у ажурирану „ <i>TSE</i> “ табелу А (и Б, ако је примјењиво).			
5. За активну супстанцу – изјава Квалификоване особе („ <i>QP</i> “) сваког носиоца дозволе наведеног у пријави, гдје се активна супстанца користи као полазни материјал, и изјава („ <i>QP</i> “) сваког носиоца дозволе наведеног у пријави као лица које је одговорно за пуштање серије у промет. У тим изјавама треба навести да произвођач(и) активне супстанце који је наведен у пријави послује у складу са смјерницама добре произвођачке праксе за полазни материјал. У одређеним околностима може се прихватити једна изјава – видјети напомену уз измјену бр. Б.П.б.1. Производња интермедијера такође захтијева изјаву („ <i>QP</i> “), а у погледу ажурирања сертификата за активне супстанце и интермедијере, изјава („ <i>QP</i> “) је потребна само уколико је, у поређењу са претходно регистрованом верзијом сертификата, дошло до промјене постојећег списка производних локација.			
Б.П.2 Измјене у циљу усклађености са „<i>Ph. Eur.</i>“ или националном фармакопејом државе чланице	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Измјене спецификације(а) претходно нефармакопејске супстанце у циљу усклађивања са „<i>Ph. Eur.</i>“ или националном фармакопејом државе чланице			
1. Активна супстанца	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Ексципијенс/полазни материјал за активну супстанцу	1, 2,4	1, 2, 3, 4, 5	IA
б) Измјене у циљу усклађивања са ажурираном монографијом „<i>Ph. Eur.</i>“ или националне фармакопеје државе чланице	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
ц) Измјена спецификације која подразумијева прелаз са националне фармакопеје државе чланице на „<i>Ph. Eur.</i>“	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
Услови			
1. Измјена је извршена искључиво за потребе усклађености са фармакопејом.			
2. Додатне спецификације на фармакопејску спецификацију које се односе на специфичне карактеристике производа су неизмјењене (нпр. профили величина честица, полиморфни облик или нпр. биосеј, агрегати).			
3. Нема значајних промјена у квалитативном и квантитативном профилу онечишћења, осим ако су уведени строжији спецификацијски захтјеви.			
4. Додатна валидација нове или измјењене фармакопејске методе није неопходна.			
5. За биљне активне супстанце: процес производње, физички облик, растварач за			

екстракцију и однос између лијека и екстракта („ <i>Drug extract ratio</i> “, <i>DEP</i>) остају непромијењени.
Документација
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја).
2. Упоредна табела садашњих и предложених спецификација.
3. Подаци о испитивању квалитета за двије производне серије супстанце, који обухватају сва испитивања нове спецификације.
4. Подаци који показују да је монографија адекватна за контролу супстанце, нпр. поређење потенцијалних онечишћења са напоменом о транспарентности монографије.
5. Гдје је примјењиво, подаци о испитивању квалитета серије (у облику упоредне табеле) за двије производне серије готовог производа које садрже супстанцу која је у складу са важећом и предложеном спецификацијом и, додатно, гдје је примјењиво, упоредни профил ослобађања активне супстанце за најмање једну пилот серију. За биљне лијекове, могу се прихватити упоредни подаци о распаљивости.
Напомена: Није потребно пријавити надлежним органима ажуриране монографије европске фармакопеје или националне фармакопеје државе чланице у случају да се усклађивање са ажурираном монографијом имплементира у року од шест мјесеци од њеног објављивања и врши се упућивање на „последње издање“ у досијеу о лијеку.

Б.IV Медицинска средства

Б.IV.1 Измјена средства за дозирање или примјену лијека	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Додавање или замјена средства које није интегрални дио примарног паковања			
1. Средство са „ <i>CE</i> “ знаком	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{in}
2. Средство за дозирање код инхалатора			II
б) Укидање средства	4	1, 5	IA _{in}
ц) Додавање или замјена средства које је интегрални дио примарног паковања			II
Услови			
1. Предложено средство за дозирање мора да врши прецизну доставу потребне дозе производа у складу са одобреним начином примјене (упутством за дозирање), а резултати тих испитивања морају бити доступни.			
2. Ново средство је компатибилно са лијеком.			
3. Измјене не доводе до значајних измјена и допуна информација о производу.			
4. И даље се врши тачна достава лијека.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формата, у зависности од конкретног случаја), укључујући опис, детаљан нацрт и састав материјала средства, добављача, гдје је примјењиво, и укључујући ажуриране информације о производу, у зависности од конкретног случаја.			
2. Доказ о посједовању „ <i>CE</i> “ знака.			
3. Подаци који указују на тачност, прецизност и компатибилност средства.			
4. Узорци новог средства, гдје је примјењиво (видјети <i>NTA</i> , „ <i>Requirements for samples in the Member States</i> “).			
5. Потврда оправданости за укидање средства.			
Напомена: Напомиње се подносиоцима пријава Б.IV.1.ц) да је у случају измјена чија је посљедица “нови фармацеутски облик” неопходно подношење захтјева за издавање нове дозволе за лијек.			
Б.IV.2 Измјене спецификацијских	Услови који	Неопходна	Тип измјене

параметара и/или граничних вриједности средства за дозирање лијека	морају бити испуњени	документација	
а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
ц) Проширење одобрених спецификацијских граничних вриједности, које има значајан утицај на квалитет средства			II
д) Укидање спецификацијског параметра који има значајан утицај на квалитет средства			II
е) Додавање спецификацијског параметра као посљедица сазнања везаних за безбједност или квалитет		1, 2, 3, 4, 6	IB
ф) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)		1, 2, 5	IA
Услови			
1. Измјена није посљедица обавезе из претходне процјене да се изврши преглед спецификацијских граничних вриједности (нпр. обавезе преузете у току процедуре за издавање дозволе за лијек или поступку измјене Типа II).			
2. Измјена није посљедица неочекиваних догађаја који су се десили у току производње.			
3. Све измјене морају да буду у оквирима тренутно одобрених граничних вриједности.			
4. Поступак испитивања остаје исти.			
5. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које се користе на нов начин.			
Документација			
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формата, у зависности од конкретног случаја).			
2. Упоредна табела садашњих и предложених спецификација.			
3. Детаљни подаци о новој методи анализе и Сажетак података о валидацији.			
4. Подаци о испитивању квалитета двије производне серије, који обухватају сва испитивања у новој спецификацији.			
5. Образложење/процјена ризика у коме се показује да параметар није значајан.			
6. Потврда оправданости за нови спецификацијски параметар и граничне вриједности.			
Б.IV.3 Измјена поступка испитивања средства за дозирање или примјену лијека	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	1, 2	1, 2	IA
б) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање)	1, 3	1, 2	IA
ц) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни метод испитивања	4	1	IA
Услови			
1. Извршена је одговарајућа валидација у складу са релевантним смјерницама и резултати показују да је ажурирани поступак испитивања најмање еквивалентан претходном поступку испитивања.			
2. Метода анализе остаје иста.			
3. Нове методе испитивања не укључују нове нестандардне или стандардне технике које			

се користе на нов начин.
4. Алтернативни поступак испитивања је већ одобрен за спецификацијски параметар и тај поступак није пријављен кроз пријаву измјене IA/IA _{in} .
Документација
1. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „EU-CTD“ формата), зависности од конкретног случаја), укључујући опис аналитичке методологије и Сажетак података о валидацији.
2. Упоредни резултати валидације или, уколико је оправдано, упоредни резултати анализе који показују да су садашње и предложено испитивање еквивалентни. Овај захтјев се не примјењује у случају додавања новог поступка испитивања.

Б.V. Промјене одобрења за стављање у промет које су резултат других регулаторних процедура

Б.V.a) PMF/VAMF

Б.V.a.1 Увођење новог, ажурираног или измјењеног и допуњеног „ <i>Plasma Master File</i> “ у досије о лијеку. („PMF“ 2. корак поступка)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Прво увођење новог „ <i>Plasma Master File</i> “ који утиче на карактеристике готовог производа			II
б) Прво увођење новог „ <i>Plasma Master File</i> “ који не утиче на карактеристике готовог производа		1, 2, 3, 4	IB
ц) Увођење ажурираног/измењеног и допуњеног „ <i>Plasma Master File</i> “ када промјене утичу на карактеристике готовог производа		1, 2, 3, 4	IB
д) Увођење ажурираног/измјењеног и допуњеног „ <i>Plasma Master File</i> “ када промјене не утичу на карактеристике готовог производа	1	1, 2, 3, 4	IA _{in}

Услови

1. За ажурирани или измјењени и допуњени „*Plasma Master File*“ добијен је Сертификат о усклађености са законима ЕУ у складу са Анексом I Директиве 2001/83/ЕС.

Документација

1. Изјава да су „PMF“ Сертификат и извјештај о процјени („*Evaluation Report*“) у потпуности примјенљиви на одобрени производ, носилац „PMF“ је доставио „PMF“ Сертификат, извјештај о процјени и „PMF“ досије „MAX“-у (гдје „MAX“ није исти као и носилац „PMF“), „PMF“ Сертификат и извјештај о процјени замјењују претходну „PMF“ документацију дозволе за лијек.

2. „PMF“ Сертификат и извјештај о процјени („*Evaluation Report*“).

3. Експертска изјава у којој се наводе све промјене уведене кроз сертифицирани „PMF“ и са евалуацијом њиховог потенцијалног утицаја на готове производе, укључујући процјену ризика специфичних за производ.

4. У обрасцу пријаве Измјене треба јасно навести “постојећи” и “предложени” „PMF“ „EMA“ Сертификат (број кода) у „MA“ досијеу. Када је примјењиво, у обрасцу пријаве Измјене треба такође јасно навести све остале „PMF“ везане за лијек, чак и када нису предмет пријаве.

Б.V.a.2 Увођење новог, ажурираног или измјењеног и допуњеног „ <i>Master File</i> “ антигена за вакцине у досијеу о лијеку. („VAMF“ 2. корак поступка).	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Увођење новог „ <i>Master File</i> “ антигена			II

за вакцине			
б) Увођење ажурираног/измјењеног и допуњеног „ <i>Master File</i> “ антигена за вакцине када промјене утичу на својства готовог производа		1, 2, 3, 4	IB
ц) Увођење ажурираног/измјењеног и допуњеног „ <i>Master File</i> “ антигена за вакцине када промјене не утичу на својства готовог производа	1	1, 2, 3, 4	IA _{in}
Услови			
1. За ажурирани или измјењени и допуњени „ <i>Master File</i> “ антигена за вакцине добијен је сертификат о усклађености са законима Европске Уније у складу са Анексом I Директиве 2001/83/ЕС.			
Документација			
1. Изјава да су „ <i>VAMF</i> “ Сертификат и извјештај о процјени („ <i>Evaluation Report</i> “) у потпуности примјенљиви на одобрени производ, носилац „ <i>VAMF</i> “ је доставио „ <i>VAMF</i> “ Сертификат, извјештај о процјени и „ <i>VAMF</i> “ досије „ <i>MAX</i> “-у (гдје „ <i>MAX</i> “ није исти као и носилац „ <i>VAMF</i> “), „ <i>VAMF</i> “ Сертификат и извјештај о процјени замјењују претходну „ <i>VAMF</i> “ документацију дозволе за лијек.			
2. „ <i>VAMF</i> “ Сертификат и извјештај о процјени („ <i>Evaluation Report</i> “).			
3. Експертска изјава у којој се наводе све промјене уведене кроз сертифицирани „ <i>VAMF</i> “ и са евалуацијом њиховог потенцијалног утицаја на готове производе, укључујући процјену ризика специфичних за производ.			
4. У обрасцу пријаве Измјене треба јасно навести “постојећи” и “предложени” „ <i>VAMF-EMA</i> “ Сертификат (број кода) у „ <i>MA</i> “ досијеу. Када је примјењиво, у обрасцу пријаве Измјене треба такође јасно навести све остале „ <i>VAMF</i> “ везане за лијек, чак и када нису предмет пријаве.			

Б.В.б) Упућивање „*Referral*“

Б.В.б.1 Ажурирање досијеа о квалитету након Одлуке Европске комисије у складу са процедурама наведеним у Директиве 2001/83/ЕС (поступак упућивања)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Измјеном се имплементира исход упућивања*		1	IA _{in}
б) Хармонизација досијеа о квалитету није дио упућивања и ажурирање се врши у циљу хармонизације			II
Документација			
1. Документација приложена уз пропратно писмо уз пријаву измјене: Упућивање на респективну Одлуку Европске комисије			
*Напомена: Примјењује се у случајевима када носилац одобрења за стављање у промет треба да предузме мјере да би омогућио државама чланицама да се ускладе са Одлуком Европске комисије у року од 30 дана након обавјештења у складу са чланом 34(3) Директиве 2001/83/ЕС и чланом 38(3) Директиве 2001/82/ЕС.			

Б.В.ц) Протокол о управљању измјенама

Б.В.ц.1 Ажурирање досијеа о квалитету у циљу имплементације измјене, на захтјев „ <i>EMA</i> “/националног надлежног органа, након процјене протокола о управљању измјенама	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
---	----------------------------------	-------------------------	-------------

а) За имплементацију измјене нису потребни додатни пратећи подаци	1	1, 2, 4	IA _{in}
б) За имплементацију измјене потребни су додатни пратећи подаци		1, 2, 3, 4	ИБ
ц) Имплементација измјене за биолошки/имунолошки лијек		1, 2, 3, 4, 5	ИБ
Услови			
1. Предложене измјене су извршене у потпуности у складу са одобреним протоколом за управљање измјенама, који захтијева да се пријава изврши одмах након имплементације.			
Документација			
1. Упућивање на одобрени протокол о управљању измјенама.			
2. Изјава да је измјена у складу са одобреним протоколом за управљање измјенама и да резултати испитивања испуњавају критеријуме прихватљивости који су наведени у протоколу. Поред тога, потребна је изјава да процјена упоредивости није потребна за биолошке/имунолошке лијекове.			
3. Резултати испитивања извршени су у складу са одобреним протоколом за управљање измјенама.			
4. Измјене и допуне релевантних дијелова досијеа (приказаних у „ <i>EU-CTD</i> “ формату, у зависности од конкретног случаја).			
5. Копија одобрених спецификације активне супстанце или готовог производа.			

ПРИЛОГ 3.

ИЗМЈЕНЕ СА АСПЕКТА БЕЗБЈЕДНОСТИ, ЕФИКАСНОСТИ, ФАРМАКОВИГИЛАНСЕ

Ц.1 ЛИЈЕКОВИ КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ

Ц.1.1 Измјена Сажетка карактеристика лијека, нацрта спољнег и унутрашњег паковања или Упутства за пацијента у складу са процедуром наведеном у Директиве 2001/83/ЕЦ (поступак упућивања-„Referral“)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Лијек је дефинисан арбитражним поступком „ЕМА“-е		1, 2, 3	IA _{in}
б) Лијек није дефинисан арбитражним поступком „ЕМА“-е, али се измјеном имплементира исход поступка - нису достављени нови подаци од стране носиоца дозволе за лијек		1, 2, 3	IB
ц) Лијек није дефинисан арбитражним поступком „ЕМА“-е, али се измјеном имплементира одлука поступка са новим подацима достављеним од стране носиоца дозволе за лијек		1, 3	II
Документација			
1. Документација приложена уз пропратно писмо уз пријаву измјене: Упућивање на респективну Одлуку Европске комисије о измјењеном сажетку карактеристика производа, етикетама или брошури.			
2. Изјава да су предложени Сажетак карактеристика производа, етикета или брошура идентични за респективне дијелове са измјењеном Одлуком Европске комисије поступку упућивања за тај лијек.			
3. Ажуриране информације о производу.			
*Напомена: Примјењује се у случајевима када носилац дозволе за стављање у промет треба да предузме мјере да би омогућио државама чланицама да се ускладе са Одлуком Европске комисије у року од 30 дана након обавјештења у складу са чланом 34(3) Директиве 2001/83/ЕЦ и чланом 38(3) Директиве 2001/82/ЕЦ.			
Ц.1.2 Измјена Сажетка карактеристика лијека, Упутства за пацијента и нацрта спољнег и унутрашњег паковања генеричких/генерички хибридних/биолошки сличних лијекова након процјене исте измјене код референтног производа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Имплементација измјене(а) за које носилац дозволе није доставио нове додатне податке		1, 2	IB
б) Имплементација измјене(а) за које је потребно да носилац дозволе достави нове додатне податке (нпр. упоредивост)			II
Документација			
1. Документација приложена уз пропратно писмо уз пријаву измјене, према одредбама овог Правилника.			
2. Ажуриране информације о производу.			

Ц.І.3 Имплементација измјене(а) на захтјев „ЕМЕ“/Агенције након процјене Хитне безбједносне мјере („Urgent Safety Restriction“), хармонизованих информација за класу лијекова („class labeling“), Периодичног извјештаја о безбједности, Плана управљања ризицима, наредних мјера/посебних обавеза или измјена и допуна у циљу усклађивања са Сажетком карактеристика референтног лијека	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Имплементација одобрених измјена за које носилац дозволе није доставио нове додатне податке		1, 2	ІБ
б) Имплементација измјена за које је потребно да носилац дозволе достави нове додатне податке			ІІ
Документација			
1. Документација приложена уз пропратно писмо уз пријаву измјене: према члановима 43. и 44. овог Правилника, са приложеним релевантним извјештајем о процјени, ако је доступан.			
2. Ажуриране информације о производу.			
Напомена: Напомиње се носиоцима дозволе за стављање лијека у промету да након што постану доступне нове информације које могу да захтијевају измјену дозволе за лијек, потребно је да пријаве измјену Агенцији, прије процјене тих података кроз један од горе наведених поступака			
Ц.І.4 Измјена везана за значајне измјене Сажетка карактеристика лијека која је посљедица нових података о квалитету, претклиничких података, клиничких података или података фармаковигилансе	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
			ІІ
Ц.І.5 Измјена класификације лијека, односно режима издавања за лијекове који су већ добили дозволу по централизованом поступку	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) За генеричке/генеричке хибридне/биолошки сличне лијекове након одобрене измјене класификације референтног лијека		1, 2	ІБ
б) Све друге измјене класификације лијека, односно режима издавања			ІІ
Документација			
1. Документација приложена уз пропратно писмо уз пријаву Измјене: доказ о одобрењу измјене правног статуса (нпр. упућивање на Одлуку Европске комисије).			
2. Ажуриране информације о производу.			
Напомена: За национално одобрене производе одобрене преко „MRP/DCP“, измјене правног статуса се обрађују на националном нивоу (не преко „MRP“ измјене).			
Ц.І.6 Измјена(е) терапијске индикације	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Додавање нове терапијске индикације или модификација одобрене терапијске индикације			ІІ
б) Укидање терапијске индикације			ІБ

Напомена: Када се додавање или модификација терапијске индикације обавља у контексту имплементације исхода „Referral“-а или промјене информација о производу за генерички/генерички хибридни/биолошки сличан производ након процјене исте измјене код референтног производа, примјењују се Измјене Ц.1.1 и Ц.1.2.			
Ц.1.7 Укидање:	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Фармацеутског облика		1, 2	ИБ
б) Јачине		1, 2	ИБ
Документација			
1. Изјава да су преостале информације о производу адекватне Упутству за дозирање и трајање лијечења како је наведено у Сажетку карактеристика производа.			
2. Ажуриране информације о производу.			
Напомена: У случајевима када је за дати фармацеутски облик или јачину добијено посебно одобрење за стављање у промет које је одвојено од одобрења за стављање у промет других фармацеутских облика или јачина, укидање претходног не сматра се измјеном већ укидањем дозволе за лијек.			
Ц.1.8 Увођење новог Система фармаковигилансе	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Који није процјењен од стране Агенције за други производ истог носиоца дозволе за лијек			II
б) Који је процјењен од стране Агенције за други производ истог носиоца дозволе за лијек		1	ИБ
Документација			
1. Нови детаљан опис система фармаковигилансе („DDPS“)			
*Напомена: Ова Измјена покрива ситуацију када се примјенљивост већ одобреног система фармаковигилансе мора процијенити у случају одређених измјена дозволе за лијек (нпр. при промјени носиоца дозволе за стављање лијека у промет).			
Ц.1.9 Измјене постојећег система фармаковигилансе описаног у „DDPS“-у	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Измјена одговорног лица за фармаковигилансу „QPPV“	1	1	IA _{in}
б) Измјена контакт података о „QPPV“	1	2	IA _{in}
ц) Измјене резервне процедуре „QPPV“	1	2	IA _{in}
д) Измјена базе безбједносних података (нпр. увођење нове базе безбједносних података које укључује и пренос безбједносних података и/или анализа и пријављивања у нови систем)	1, 2, 3	2	IA _{in}
е) Измјене већих уговора са другим лицима или организацијама укљученим у испуњавање обавеза везаних за фармаковигилансу и описаних у „DDPS“, посебно у случају подуговарања послова у вези са електронским пријављивањем индивидуалних случајева нежељених дејстава на лијек („ICSPs“), главним базама података, детекцијом сигнала или припремањем „PSUR“-ова.	1	2	IA _{in}
ф) Укидање области које покривају	1	2	IA _{in}

писане процедуре у којима се описују активности фармаковигилансе			
г) Измјене мјеста гдје се обављају активности фармаковигилансе	1	2	IA _{in}
х) Остале измјене „DDPS“-а које не утичу на функционисање система фармаковигилансе (нпр. измјене веће локације за складиштење/архивирање, административне измјене, ажурирање акронима, измјене назива функција/процедура).	1	2	IA
и) Измјена(е) „DDPS“-а након процјене истог „DDPS“-а у вези са другим медицинским производом истог носиоца дозволе за стављање лијека у промет.	4	2, 3	IA _{in}
Услови			
1. Сам систем фармаковигилансе остаје неизмјењен.			
2. Систем базе података је валидиран.			
3. Трансфер података из других система база података је валидиран.			
4. Исте измјене „DDPS“-а су уведене за све медицинске производе истог носиоца дозволе за стављање лијека у промет (иста коначна верзија „DDPS“-а).			
Документација			
1. Посљедња верзија „DDPS“-а, укључујући а) сажети „CV“ новог „QPPV“, б) нова изјава носиоца дозволе за стављање лијека у промет и „QPPV“ о њиховој расположивости и средствима обавјештавања о нежељеним реакцијама потписана од стране новог „QPPV“ и носиоца дозволе за стављање лијека у промет, и у којој се наводе све друге посљедичне промјене, нпр. промјене организационе шеме.			
2. Посљедња верзија „DDPS“-а и/или посљедња верзија посебне допуне за производ(е), у зависности од конкретног случаја. За б) уколико одређени контакт подаци о „QPPV“ нису иницијално укључени у „DDPS“, достављање ревидиране верзије „DDPS“-а није потребно/ доставља се само захтјев уз присутно одговарајуће обавјештење			
3. Упућивање на захтјев/поступак и производ у којима су измјене прихваћене			
Напомена: Процена „DDPS“ достављена као дио новог захтјева за добијање дозволе за лијек/“ <i>extension line</i> “/ Измјена може да доведе до промјене на захтјев Агенције у достављеном „DDPS“-у. У том случају, иста измјена се може унијети у „DDPS“ у другим дозволама за лијек истог носиоца дозволе за лијек кроз пријаву (групне) измјене Типа IA _{in}			

ПРИЛОГ 4.

Д. „PMF/VAMF“

Д.1 Измјена назива и/или адресе носиоца „VAMF“ сертификата	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1	IA _{in}
Услови			
1. Носилац „VAMF“ сертификата је исто правно лице.			
Документација			
1. Званичан документ од релевантног надлежног органа у коме се помињу ново име или нова адреса.			
Д.2 Измјена назива и/или адресе носиоца „PMF“ сертификата	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1	IA _{in}
Услови			
1. Носилац „PMF“ сертификата је исто правно лице			
Документација			
1. Званичан документ од релевантног надлежног органа у коме се помињу ново име или нова адреса			
Д.3 Измјене или трансфер са постојећег носиоца „PMF“ сертификата на новог носиоца „PMF“ сертификата тј. ново правно лице	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{in}
Документација			
1. Документ који укључује идентификацију (назив и адреса) постојећег носиоца „PMF“ сертификата („transferor“) и идентификацију (назив и адреса) носиоца на којег се врши пренос („transferee“) заједно са предложеним датумом имплементације – потписан од стране обе компаније.			
2. Копија странице из посљедњег „PMF“ Сертификата - "EMA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation"			
3. Доказ о оснивању новог носиоца (Извод из привредног регистра и енглески превод тог извода) - потписан од стране обје компаније			
4. Потврда о трансферу комплетне „PMF“ документације почев од иницијалне „PMF“ сертификације, на носиоца на којег се врши пренос („transferee“) - потписан од стране обје компаније			
5. Овлашћење које садржи контакт податке о лицу одговорном за комуникацију између надлежног органа и носиоца „PMF“ сертификата - потписано од стране носиоца на којег се врши пренос („transferee“)			
6. Писмо о преузимању обавезе да се испуне све отворене и преостале обавезе (уколико постоје) - потписано од стране носиоца на којег се врши пренос („transferee“)			
Д.4 Измјена назива и/или адресе институције за прераду крви укључујући центре за прикупљање крви/плазме	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1, 2	1, 2, 3	IA
Услови			
1. Институција за прераду крви остаје исто правно лице.			
2. Измјене су административне природе (нпр. припајање, преузимање); измјена назива институције за прераду/прикупљање крви под условом да институција остаје исто			

правно лице			
Документација			
1. Потписана изјава да измјена не повлачи измјену система квалитета унутар институције за прераду/прикупљање крви			
2. Потписана изјава да није дошло до измјене листе центара за прикупљање крви			
3. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа			
Д.5 Замјена или додавање центра за прикупљање крви/плазме у оквиру институције за прераду крви која је већ укључена у „PMF“	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1, 2, 3	IB
Документација			
1. Епидемиолошки подаци о вирусним маркерима везани за центар за прикупљање крви/плазме из периода од најмање 3 године. За новоосноване центре или у случају да подаци још нису доступни, изјава да ће епидемиолошки подаци бити достављени приликом наредног годишњег ажурирања			
2. Изјава да центар послује у истим условима као остали центри који припадају институцији за прераду крви, како је дефинисано у стандардном уговору између институције за прераду крви и носиоца „PMF“			
3. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа.			
Д.6 Укидање или измјена статуса (оперативни/неоперативни) институције/центра за прикупљање крви/плазме или за испитивање крви и плазме од добровољних давалаца	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1, 2	1	IA
Услови			
1. Укидање или измјена статуса не смије да буде посљедица проблема везаног за „GMP“			
2. Институција(е)/центар(и) морају бити у складу са законима у погледу инспекција у случају промјене статуса из неоперативног у оперативни			
Документација			
1. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа			
Д.7 Додавање нове институције за прикупљање крви/плазме која није укључена у „PMF“	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
			II
Д.8 Замјена или додавање центра за прикупљање крви/плазме или за испитивање крви и плазме од добровољних давалаца унутар институције која је већ укључена у „PMF“	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1, 2	IB
Документација			
1. Изјава да се испитивање врши у складу са истим „SOP“-овима и/или методом испитивања који су већ одобрени.			
2. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа			
Д.9 Додавање нове институције за испитивање крви и плазме од добровољних давалаца која није укључена у „PMF“	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
			II
Д.10 Замјена или додавање нове институције или центра за прераду крви у којима се складишти плазма	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене

		1, 2	IB
Документација			
1. Изјава да центар за складиштење ради у складу са истим „SOP“-ovima као и већ одобрена институција			
2. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа			

Д.11 Укидање институције или центра за прераду крви у којима се складишти плазма	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1	IA

Услови

1. Укидање не смије да буде посљедица проблема везаног за „GMP“

Документација

2. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа

Д.12 Замјена или додавање организације која се бави транспортом плазме	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1	IB

Документација

1. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа, укључујући листу свих институција за прераду крви које користе ту транспортну организацију, сажети приказ система који је успостављен да би се осигурало да се транспорт обавља под одговарајућим условима (вријеме, температуре и усклађеност са „GMP“) и потврда о валидацији услова транспорта

Д.13 Укидање организације која се бави транспортом плазме	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1	IA

Услови

1. Укидање не смије да буде посљедица проблема везаног за „GMP“

Документација

2. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа.

Д.14 Додавање дијагностичког комплета за испитивање са „CE“ знаком који се користе за испитивање крви добровољних давалаца као новог дијагностичког комплета или као замјену за постојећи дијагностички комплет	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1, 2	IA

Услови

1. Нови дијагностички комплет за испитивање има „CE“ знак

Документација

1. Листа локација испитивања на којима се користи дијагностички комплет
2. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа, укључујући ажуриране информације о испитивању у складу са препорукама смјернице „Guideline on the Scientific Data Requirements for a PMF“

Д.15 Додавање дијагностичког комплета за испитивање без „CE“ знака, који се користе за испитивање крви добровољних давалаца, као новог дијагностичког комплета или као замјену за постојећи дијагностички	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене

комплет			
а) Нови дијагностички комплет није претходно био одобрен у „PMF“ у било ком центру за испитивање крви			II
б) Нови дијагностички комплет је претходно одобрен у „PMF“ у било ком центру (центрима) за испитивање крви		1, 2	IA
Документација			
1. Листа испитних центара у којима се дијагностички комплет тренутно користи и листа испитних центара у којима ће се дијагностички комплет користити.			
2. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа, укључујући ажуриране информације о испитивању у складу са препорукама смјернице „Guideline on the Scientific Data Requirements for a PMF“.			

Д.16 Измјене дијагностичког комплета /метода који се користе у испитивању пулова (испитивање антитијела или антигена или „NAT“ испитивање).	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
			II
Д.17 Увођење или продужавање поступка задржавања донација плазме („inventory hold procedure“).	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
	1	1	IA
Услови			
1. Поступак задржавања донација плазме је строжији поступак (нпр. стављање у промет тек након поновног тестирања давалаца)			
Документација			
1. Ажурирани релевантни дијелови „PMF“ досијеа, укључујући разлог за увођење или продужавање периода задржавања донација плазме, локације на којој се задржавају донације плазме и у случају измјене поступка, модел стабла одлука („decision tree“) укључујући нове услове.			
Д.18 Укидање или смањење периода задржавања донација плазме.	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1	IB
Документација			
1. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа.			
Д.19 Замјена или додавање резервоара за чување крви (нпр. кесе, боце)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
а) Нови резервоари за крв имају „CE“знак	1, 2	1	IA
б) Нови резервоари за крв немају „CE“-знак			II
Услови			
1. Резервоар има „CE“-знак			
2. Критеријуми квалитета крви у резервоару остају неизмјењени			
Документација			
1. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа, укључујући назив резервоара, произвођача, спецификацију раствора антокоагуланса, потврду „CE“-знака и назив институције за прераду крви у којој се користи резервоар			
Д.20 Измјене складиштења/транспорта	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене

а) услови складиштења и/или транспорта	1	1	IA
б) максимално вријеме складиштења за плазму	1, 2	1	IA
Услови			
1. Измјене су извршене у циљу увођења строжијих услова и усклађивања са „Ph. Eur.“ захтјевима за хуману плазму за фракционисање			
2. Максимално вријеме складиштења је краће од претходног			
Документација			
1. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа, укључујући детаљан опис нових услова, потврду о валидацији услова складиштења/транспорта и назив институције за прераду крви у којој се врши измјена (ако је примјенљиво)			
Д.21 Увођење испитивања вирусних маркера када то увођење има значајан утицај на процјену ризика од вируса	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
			II

Д.22 Измјена припреме пула плазме (нпр. метод производње, величина пула, складиштење узорака пула плазме)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
		1	IB
Документација			
1. Ажурирани релевантни дијелови и анекси „PMF“ досијеа.			
Д.23 Измјена корака који би се предузели ако би се ретроспективно утврдило да је донацију требало искључити из обраде (“look-back” поступак).	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип измјене
			II

АГЕНЦИЈА ЗА ЛИЈЕКОВЕ И МЕДИЦИНСКА СРЕДСТВА БИХ

Пријава Измјене/захтјев за измјену већ одобрене документације

Хумани лијек

ТИП АПЛИКАЦИЈЕ (означити све укључене типове)

- Тип IA_{in}
- Појединачна измјена
- Групна измјена
- Тип IA
- Тип IB
- Тип IB – измјене непредвиђене постојећом класификацијом измјена (“*unforeseen*”)
- Тип II
- Измјена која захтијева издавање нове дозволе за лијек (“*extension line*”)

Измјена(е) се односи(е) на: (за измјене Типа IB и Типа II, означити све укључене типове):

- Индикација
- Педијатријска индикација
- Безбједност
- Измјене након хитне безбједносне мјере
- Квалитет
- Годишња измјена за хумане “*influenza*“ вакцине
- Остало

ДРУГИ ЗАХТЈЕВИ (укратко навести податке о измјенама које су у току или другим измјенама предатим упоредно или захтјевима за обнову)

Назив и адреса носиоца дозволе за стављање лијека у промет:

ПРОИЗВОДИ НА КОЈЕ СЕ ОДНОСИ ПРИЈАВА/ЗАХТЈЕВ ¹

1.

Измјена	Назив лијека	Активна супстанца	Фармацеутски облик	Јачина	Паковање	Носилац дозволе за лијек	Број дозволе за лијек

2.

Измјена	Назив лијека	Активна супстанца	Фармацеутски облик	Јачина	Паковање	Носилац дозволе за лијек	Број дозволе за лијек

¹ Уколико то измјене захтијевају (нпр. у случају груписања измјена) број табела и/или алинеја у оквиру сваке од табела се додаје по потреби.

Измјене обухваћене овим захтјевом:

(У овом дијелу уврстити одговарајуће копије табеларног приказа типа измјене са списка класификације измјена који се налази на крају овог обрасца и означити одговарајући квадратик ; наведени списак класификације измјена се не прилаже при подношењу пријаве/захтјева за измјену)

Сажети опис разлога за предложену измјену и потврда оправданости у случају груписања Измјена или измјена непредвиђених постојећом класификацијом измјена (“unforeseen”)

САДАШЊЕ СТАЊЕ ²	ПРИЈЕДЛОГ ²

² Објаснити већ одобрен и предложен текст и спецификацију уз прецизно навођење броја дијела досијеа. Код измјена у Сажетку карактеристика лијека, Упутству за лијек и приједлогу/нацрту спољњег и унутрашњег паковања, подвући или прегледно означити одговарајуће измјене или доставити нови текст као додатак.

Изјава носиоца дозволе за стављање лијека у промет:

Подносим пријаву/захтјев за измјену одобрене документације у складу са наведеним приједлозима. Изјављујем да:

- Нема других измјена осим наведених у пријави/захтјеву (изузев оних наведених у измјенама пријављеним у исто вријеме, уколико постоје);**
- Уколико је примјењиво, сви дефинисани услови за измјену су испуњени;**
- за измјене Типа IA: захтјевана документација која је дефинисана за наведену измјену је достављена;**
- Код груписања измјена Типа IA које се односе на више од једне дозволе за лијек, све дозволе за лијек припадају истом носиоцу дозволе.**

Датум имплементације измјена ³:

Датум: _____

³ Односи се за измјене Типа IB и измјене Типа II

Подаци о лицу одговорном за документацију:

Име, презиме и звање: _____

Број телефона: _____

Број факса: _____

E-mail: _____

Датум: _____

Потпис: _____

СПИСАК КЛАСИФИКАЦИЈЕ ИЗМЈЕНА
(не прилаже се при подношењу пријаве/захтјева за измјену)

A. Административне промјене	Тип апликације	
<input type="checkbox"/> з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

	Тип апликације	
<input type="checkbox"/> A.1 Измјена назива и/или адресе носиоца дозволе за стављање лијека у промет	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

A.2 Измјена назива лијека	Тип апликације	
<input type="checkbox"/> а) за лијекове који су добили дозволу по Централлизованом поступку	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> б) за лијекове који су добили дозволу према Националном поступку	IB	

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

	Тип апликације	
<input type="checkbox"/> A.3 Измјена назива активне супстанце	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

	Тип апликације	
<input type="checkbox"/> A.4 Измјена назива и/или адресе произвођача (укључујући, по потреби, релевантна мјеста контроле квалитета) или добављача активне супстанце, полазног материјала, реагенса или интермедијера који се користе у производњи активне супстанце (ако је наведено у досијеу производа) у случају када Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје није дио одобреног досијеа	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

<input type="checkbox"/> а) Произвођач одговоран за пуштање серије у промет	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> б) Остали	<input type="checkbox"/> Тип апликације <input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	A.6 Измјена „АТС“-кода	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	A.7 Укидање производних мјеста (укључујући мјеста производње активне супстанце, интермедијера или готовог производа, мјеста на којем се врши паковање, произвођача одговорног за пуштање серије у промет, мјеста гдје се врши контрола серије или добављача полазног материјала, реагенса или ексципијенса (када се помиње у досијеу)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.1.а Измјена у производњи активне супстанце	Тип апликације	
<input type="checkbox"/> з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

Б.1.а. 1 Измјена произвођача полазног материјала/реагенса/интермедијера који се користи у процесу производње активне супстанце или измјена произвођача (укључујући, гдје је релевантно, мјесто контроле квалитета) активне супстанце, у случају када Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје није дио одобреног досијеа	Тип апликације
---	----------------

<input type="checkbox"/>	а)	Предложени произвођач је дио исте фармацеутске групе као и тренутно одобрени произвођач	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б)	Увођење новог произвођача активне супстанце који има досије о активној супстанци („Active Substance Master File“, ASMF)	II		
<input type="checkbox"/>	ц)	Предложени произвођач користи значајно различите начине синтезе или услове производње, што потенцијално може да измијени важне карактеристике квалитета активне супстанце, као што је квалитативни и/или квантитативни профил онечишћења који захтијева квалификацију или физичко-хемијске карактеристике које утичу на биорасположивост	II		
<input type="checkbox"/>	д)	Нови произвођач материјала за кога је неопходна процјена безбједности на вирусе и/или „TSE“ ризика	II		
<input type="checkbox"/>	е)	Измјена се односи на биолошки активну супстанцу или полазни материјал/реагенс/интермедијер који се користи у производњи биолошког/имунолошког производа	II		
<input type="checkbox"/>	ф)	Измјене које се тичу контроле квалитета активне супстанце-замјена или додавање мјеста на коме се врши контрола/испитивање серије	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	з)	Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.1.а.2 Измјене процеса производње активне супстанце		Тип апликације			
<input type="checkbox"/>	а)	Мање измјене процеса производње активне супстанце	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б)	Значајне измјене процеса производње активне супстанце које могу да имају значајан утицај на квалитет,	II		

безбједност или ефикасност лијека			
<input type="checkbox"/>	ц) Измјена се односи на биолошку/имунолошку супстанцу или употребу различитих супстанци хемијског поријекла у производњи биолошког/имунолошког лијека и није везана за протокол	II	
<input type="checkbox"/>	д) Измјена се односи на биљни лијек и дошло је до измјене било чега од сљедећег: географског поријекла, производње или поступка производње	II	
<input type="checkbox"/>	е) Мања измјена затвореног („ <i>restricted</i> “) дијела досијеа о активnoj супстанци („ <i>ASMF</i> “).	IB	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.І.а.3 Измјене величине серије (укључујући обиме величина серија) активне супстанце или интермедијера		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Уколико је величина серије увећана до 10 пута у поређењу са тренутно одобреном величином серије	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Смањење величине серије	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Измјена која захтијева процјену упоредивости биолошке/имунолошке активне супстанце	II		
<input type="checkbox"/>	д) Уколико је величина серије увећана више од 10 пута у поређењу са тренутно одобреном величином серије	IB		
<input type="checkbox"/>	е) Величина серије биолошке/имунолошке активне супстанце је повећана/смањена без промјене процеса (нпр. удвостручавање линије)	IB		
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.І.а.4 Измјене у тестовима процесне контроле или граничним вриједностима које се односе на процес производње активне супстанце		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Сужавање граничних вриједности параметара процесне контроле	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Додавање нових тестова и граничних вриједности параметара процесне контроле	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Укидање безначајних тестова процесне контроле	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	д) Ширење одобрених граничних вриједности тестова процесне контроле, који могу да имају значајан утицај на квалитет активне супстанце	II		
<input type="checkbox"/>	е) Укидање тестова процесне контроле који могу да имају значајан утицај на квалитет активне супстанце	II		
<input type="checkbox"/>	ф) Додавање или замјена теста процесне контроле као последица сазнања везаних за квалитет или безбједност	IB		

<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:
--------------------------	-------------------	---	---

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.1.а.5 Промјене активне супстанце сезонске, препандемијске или пандемијске вакцине против хуманог грипа		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	а) Замјена соја/сојева у сезонској, препандемијској или пандемијској вакцини против хуманог грипа	II

Б.1.б Измјена у контроли активне супстанце		Тип апликације	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

Б.1.б.1 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности за активну супстанцу, полазни материјал/интермедијер/реагенс који се користе у процесу производње активне супстанце		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности за лијекове који подлијежу Званичном пуштању серије лијека у промет („ <i>Official Batch release</i> “)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> Б ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> Б ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	д) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> Б ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	е) Укидање спецификацијског параметра који може да има значајан утицај на квалитет активне супстанце и/или готовог производа	II		
<input type="checkbox"/>	ф) Измјена изван одобреног обима спецификацијских граничних вриједности за активну супстанцу	II		
<input type="checkbox"/>	г) Проширење одобрених спецификацијских граничних	II		

	вриједности за полазни материјал/интермедијере, који могу да имају значајан утицај на квалитет активне супстанце и/или готовог производа		
<input type="checkbox"/>	х) Додавање или замјена (искључујући биолошке или имунолошке супстанце) спецификацијског параметра као резултат сазнања везаних за безбједност или квалитет	ИБ	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.1.б.2 Измјена поступка испитивања активне супстанце или полазног материјала/реагенса/интермедијера који се користе у производњи активне супстанце		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Мање измјене претходно одобреног поступка испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Укидање поступка испитивања активне супстанце или полазног материјала/реагенса/интермедијера, уколико је алтернативни поступак испитивања већ одобрен	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> Б ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање) реагенса, који нема значајан утицај на квалитет активне супстанце	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> Б ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	д) Измјена (замјена) методе биолошког/имунолошког/имунохемијског испитивања или методе у којој се користи биолошки реагенс за биолошку активну супстанцу нпр. пептидна мапа, глуко-мапа, итд.	II		
<input type="checkbox"/>	е) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање) активне супстанце или полазног материјала/интермедијера	IB		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.І.ц Измјена у систему затварања резервоара за активну супстанцу	Тип апликације		
<input type="checkbox"/> з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/>	Датум имплементације:

Б.І.ц.1 Измјена унутрашњег паковања активне супстанце	Тип апликације		
<input type="checkbox"/> а) Квалитативни и/или квантитативни састав	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> б) Квалитативни и/или квантитативни састав за стерилне и незамрзнуте биолошке/имунолошке активне супстанце	II		
<input type="checkbox"/> ц) Течне активне супстанце (нестерилне)	IB		
<input type="checkbox"/> з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/>	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.І.ц.2 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности унутрашњег паковања активне супстанце	Тип апликације		
<input type="checkbox"/> а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> Б ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> б) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> Б ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> ц) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> Б ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> д) Додавање или замјена спецификацијског параметра као резултат сазнања везаних за безбједност или квалитет	IB		
<input type="checkbox"/> з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/>	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.І.ц.3 Измјена поступка испитивања унутрашњег паковања активне супстанце		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни поступак испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.І.д.1 Измјена периода реанализе („ <i>re-test period</i> “)/периода чувања или услова чувања активне супстанце у случају када не постоји Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје („ <i>CEP</i> “) који покрива период реанализе, као дио одобреног досијеа.		Тип апликације			
а) Период реанализе/период чувања					
<input type="checkbox"/>	1. Скраћење	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:	
<input type="checkbox"/>	2. Продужење периода реанализе у случају да екстраполација података о стабилности није у складу са „ <i>ICH</i> “ смјерницама*	II			
<input type="checkbox"/>	3. Продужење периода чувања биолошке/имунолошке активне супстанце није у складу са одобреним протоколом за испитивање стабилности	II			
<input type="checkbox"/>	4. Продужење или увођење периода реанализе/периода чувања на основу података студија стабилности која обухваћа предвиђени временски период („ <i>real time data</i> “)	IB			
б) Услови чувања					
<input type="checkbox"/>	1. Увођење строжијих услова чувања активне супстанце	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:	
<input type="checkbox"/>	2. Измјена услова чувања биолошких/имунолошких активних супстанци, у случају када није извршено испитивање стабилности у складу са тренутно одобреним протоколом о испитивању стабилности	II			
<input type="checkbox"/>	3. Измјена услова чувања активне супстанце	IB			
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.І.е.1 Увођење новог „<i>design space</i>“ или проширење одобреног „<i>design space</i>“ за активну супстанцу:		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	а) Једана производна операција/појединачна операција у производном поступку (поступку синтезе) активне супстанце укључујући и измјене у процесној контроли и/или у поступцима испитивања	II
<input type="checkbox"/>	б) Поступци испитивања за полазне супстанце/реагенсе/интермедијере и/или активне супстанце	II

<input type="checkbox"/>	Б.І.е.2 Увођење протокола за управљање измјенама везаним за активну супстанцу	Тип апликације
		II

<input type="checkbox"/>	Б.І.е.3 Укидање протокола за управљање измјенама везаним за активну супстанцу након одобрења	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
--------------------------	---	---	--	------------------------------

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.а Измјена везана за опис и састав готовог производа		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
				<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

Б.П.а.1 Измјене или додавање натписа, отисака или других ознака укључујући замјену или додавање боја које се користе за обиљежавање производа		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Измјене натписа, отисака или других ознака	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Измјене ознака („<i>scoring</i>“)/подионих црта	IB		

	намијењених за подјелу на једнаке дозе		
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.а.2 Измјена облика или димензија фармацеутског облика		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Таблете, капсуле, супозиторије и вагиторије са тренутним ослобађањем активне супстанце	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Гастрорезистентни фармацеутски облици, или фармацеутски облици са модификованим или продуженим ослобађањем активне супстанце и таблете са подионом цртом чија је намјена подјела таблете на једнаке дозе	IB		
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.а.3 Промјене у саставу (ексципијенаса) готовог производа		Тип апликације		
а) Промјене ароме или боје				
<input type="checkbox"/>	1. Додавање, укидање или замјена	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Повећање или смањење	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
б) Остали ексципијенси				
<input type="checkbox"/>	1. Све мање измјене квантитативног састава готовог производа везано за ексципијенсе	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Квалитативне или квантитативне измјене у једном или више ексципијенаса које могу имати значајан утицај на безбједност, квалитет или ефикасност лијека.	II		
<input type="checkbox"/>	3. Измјене које се односе на биолошки/имунолошки производ	II		
<input type="checkbox"/>	4. Сви нови ексципијенси који укључују употребу материјала хуманог или животињског поријекла за које су потребни подаци о процјени безбједности на вирусе или „TSE“ ризике.	II		
<input type="checkbox"/>	5. Измјене које су подржане студијом биоеквиваленције.	II		
<input type="checkbox"/>	6. Замјена једног ексципијенса упоредивим ексципијенсом са истим функционалним карактеристикама и на сличном нивоу	IB		
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

Б.П.а.4 Измјена масе слоја за облагање фармацеутског облика за оралну употребу или измјена масе омотача капсуле		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Чврсти фармацеутски облици за оралну употребу	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Гастрорезистентни фармацеутски облици, или фармацеутски облици са модификованим или продуженим ослобађањем активне супстанце код којих је слој за облагање фактор у механизму ослобађања активне супстанце	II		

<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:
--------------------------	-------------------	---	---

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	Б.П.а.5 Измјене у концентрацији једнодозног парентералног препарата за једнократну примјену гдје количина активне супстанце по једној дози (тј. јачина) остаје иста	II

		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	Б.П.а.6 Укидање резервоара са растварачем/ разблаживачем из паковања	IB

Б.П.б Измјене у производњи готовог производа		Тип апликације	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

Б.П.б.1 Замјена или додавање производног мјеста за дио производног процеса или за цијели процес производње готовог производа		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Мјесто секундарног паковања	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Мјесто примарног паковања	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Мјесто гдје се обављају било који производни процеси, осим пуштања серије лијека у промет, контроле серије лијека секундарног паковања за биолошке/имунолошке лијекове	II		
<input type="checkbox"/>	д) Мјесто које захтијева иницијалну инспекцију или инспекцију за одређени производ	II		
<input type="checkbox"/>	е) Мјесто гдје се обављају било који производни процеси, осим пуштања серије	IB		

	лијека у промет, контроле серије примарног и секундарног паковања за нестерилне лијекове		
<input type="checkbox"/>	ф) Мјесто гдје се обављају било који производни процеси, осим пуштања серије лијека у промет, контроле серије и секундарног паковања за стерилне лијекове који су произведени асептичним поступком, искључујући биолошке/имунолошке лијекове	ИБ	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.б.2 Измјене услова пуштања серије лијека у промет и испитивања квалитета готовог производа		Тип апликације		Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	а) Замјена или додавање мјеста на којем се врши контрола/испитивање серије	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
	б) Замјена или додавање произвођача одговорног за пуштање серије лијека у промет			
<input type="checkbox"/>	1. Не укључује контролу/испитивање серије	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Укључује контролу/испитивање серије	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	3. Укључује контролу/испитивање серије за биолошке/имунолошке лијекове и један од метода испитивања на том мјесту је биолошки/имунолошки/имунохемијски метод	II		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.б.3 Измјена процеса производње готовог производа		Тип апликације		Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	а) Мања измјена процеса производње чврстог фармацеутског облика за оралну употребу са тренутним ослобађањем активне супстанце или оралног раствора	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	б) Значајна измјена процеса производње која може да има значајан утицај на квалитет, безбједност и ефикасност лијека	II		

<input type="checkbox"/>	ц)	Производ је биолошки/имунолошки лијек и измјена захтијева процјену упоредивости	II	
<input type="checkbox"/>	д)	Увођење нестандардног метода завршне стерилизације	II	
<input type="checkbox"/>	е)	Увођење или повећање количине активне супстанце додате у вишку („overage“)	II	
<input type="checkbox"/>	ф)	Мања измјена процеса производње водене оралне суспензије	IB	
<input type="checkbox"/>	з)	Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.б.4 Измјена величине серије готовог производа (укључујући обиме величина серија)		Тип апликације			
<input type="checkbox"/>	а)	Уколико је величина серије увећана до 10 пута у поређењу са одобреном величином серије	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б)	Уколико је величина серије смањена до 10 пута	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц)	Измјена захјева за процјену упоредивости биолошког/имунолошког лијека	II		
<input type="checkbox"/>	д)	Измјена се односи на све друге фармацеутске облике који су произведени комплексним производним процесима	II		
<input type="checkbox"/>	е)	Уколико је величина серије повећана више од 10 пута у поређењу са одобреном величином серије за производе са тренутним ослобађањем активне супстанце	IB		
<input type="checkbox"/>	ф)	Величина серије биолошког/имунолошког лијека је повећана/смањена без промјене процеса производње (нпр. удвостручавање линије).	IB		
<input type="checkbox"/>	з)	Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.б.5 Измјене у тестовима процесне контроле или граничним вриједностима које се односе на процес производње лијека		Тип апликације			
<input type="checkbox"/>	а)	Сужавање граничних вриједности параметара процесне контроле	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

			нтације:
<input type="checkbox"/>	б) Додавање нових тестова и граничних вриједности параметара процесне контроле	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Укидање безначајних тестова процесне контроле	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	д) Укидање теста процесне контроле који може имати значајан утицај на квалитет лијека	II	
<input type="checkbox"/>	е) Ширење одобрених граничних вриједности тестова процесне контроле који могу да имају значајан утицај на квалитет лијека	II	
<input type="checkbox"/>	ф) Додавање или замјена теста процесне контроле као последица сазнања везаних за квалитет или безбједност	IB	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.ц Измјена у контроли ексципијенаса готовог производа		Тип апликације	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

Б.П.ц.1 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности за ексципијенсе		Тип апликације	
<input type="checkbox"/>	а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Брисање безначајног спецификацијског параметра (нпр. брисање застарелог параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	д) Измјене изван одобреног обима граничних вриједности у спецификацији	II	
<input type="checkbox"/>	е) Брисање спецификацијског параметра који може да има значајан утицај на	II	

квалитет готовог производа.			
<input type="checkbox"/>	ф) Додавање или замјена (искључујући биолошки или имунолошки производ) спецификацијског параметра као посљедица сазнања везаних за безбједност или квалитет.	ИБ	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.ц.2 Измјена поступка испитивања ексципијенса		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни поступак испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Замјена биолошког/имунолошког/имунохемијског метода испитивања или метода у коме се користи биолошки реагенс	II		
<input type="checkbox"/>	д) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање)	IB		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.ц.3 Измјене „TCE“ ризичног извора ексципијенса или реагенса		Тип апликације		
а) Промјена са „TCE“ ризичног материјала на материјал биљног или синтетског поријекла				
<input type="checkbox"/>	1. За ексципијенсе или реагенсе који се не користе у производњи биолошке/имунолошке активне супстанце или биолошког/имунолошког лијека	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. За ексципијенсе или реагенсе који се користе у производњи биолошке/имунолошке активне супстанце или биолошког/имунолошког лијека	IB		
<input type="checkbox"/>	б) Измјене или увођење „TCE“ ризичног материјала или замјена „TCE“ ризичног материјала другачијим „TCE“ ризичним материјалом који није	II		

покривен „TCE“ сертификатом о усклађености	
--	--

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.ц.4 Измјена у синтези или приносу („ <i>recovery</i> “) нефармакопејског ексципијенса (уколико је описано у досијеу)		Тип апликације			
<input type="checkbox"/>	а) Мање измене у синтези или приносу („ <i>recovery</i> “) нефармакопејског ексципијенса	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:	
<input type="checkbox"/>	б) Постоји утицај на спецификације или измјене физичко-хемијских својстава ексципијенса које могу да утичу на квалитет готовог производа.	II			
<input type="checkbox"/>	ц) Ексципијенс је биолошка/имунолошка супстанца	II			
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.д Измјене у контроли готовог производа		Тип апликације			
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Датум имплементације:

Б.П.д.1 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности готовог производа		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Сужавање спецификацијских лимита за лијекове који подлијежу званичном пуштању серије лијека у промет („ <i>Official Batix release</i> “)	<input type="checkbox"/> IA _{ин}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	д) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	е) Измјена изван одобрених обима	II		

	спецификацијских граничних вриједности		
<input type="checkbox"/>	ф) Укидање спецификацијског параметра који може да има значајан утицај на квалитет готовог производа	II	
<input type="checkbox"/>	г) Додавање или замјена (искључујући биолошке или имунолошке производе) спецификацијског параметра као резултат сазнања везаних за безбједност или квалитет	IB	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.д.2 Измјена поступка испитивања готовог производа		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни метод	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Замјена биолошког/имунолошког/имунохемијског метода испитивања или метода у коме се користи биолошки реагенс.	II		
<input type="checkbox"/>	д) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање).	IB		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

	Тип апликације
<input type="checkbox"/> Б.П.д.3 Измјене везане за увођење параметарског пуштања (" <i>real-time release</i> " или " <i>parametric release</i> ") у производњи готовог производа	II

Б.П.е Измјене у систему затварања резервоара готовог производа		Тип апликације	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

Б.П.е.1 Измјене примарног паковања готовог производа	Тип апликације
--	----------------

а) Квалитативни и квантитативни састав			Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	1. Чврсти фармацевтски облици	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	2. Получврсти и нестерилни течни фармацевтски облици	IB	
<input type="checkbox"/>	3. Стерилни лијекови и биолошки/имунолошки лијекови.	II	
<input type="checkbox"/>	4. Измјена се односи на паковање са мањом заштитом гдје су укључене промјене услова складиштења и/или смањења рока употребе.	II	
б) Врста резервоара			Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	1. Чврсти, получврсти и нестерилни течни фармацевтски облици	IB	
<input type="checkbox"/>	2. Стерилни медицински производи и биолошки/имунолошки лијекови.	II	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.е.2 Измјена спецификацијских параметара и/или граничних вриједности примарног паковања готовог производа		Тип апликације		Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴		
<input type="checkbox"/>	б) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴		
<input type="checkbox"/>	ц) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴		
<input type="checkbox"/>	д) Додавање или замјена спецификацијског параметра као посљедица сазнања везаних за безбједност или квалитет	IB		
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:	

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.е.3 Измјена поступка испитивања примарног	Тип апликације
---	----------------

паковања готовог производа				
<input type="checkbox"/>	а) Мање измјене одобреног поступка испитивања.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање).	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни поступак испитивања.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.е.4 Измјене облика или димензија резервоара или затварача (примарно паковање)		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Нестерилни лијекови	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Измјена облика или димензија везана је за фундаментални дио материјала за паковање, који може да има значајан утицај на достављање, употребу, безбједност или стабилност готовог производа.	II		
<input type="checkbox"/>	ц) Стерилни лијекови	IB		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.е.5 Измјена величине паковања готовог производа		Тип апликације		
а) Измјена броја јединица (нпр. таблете, ампуле, итд.) у паковању				
<input type="checkbox"/>	1. Измјена у оквиру обима тренутно одобрених величина паковања	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Измјена изван опсега тренутно одобрених величина паковања	IB		
<input type="checkbox"/>	б) Укидање величине/а паковања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Измјена масе пуњења/запремине пуњења стерилних вишедозних (или, у случају једнодозних производа за парцијалну употребу – „single-dose“, „partial use“) производа за парентералну употребу, и биолошких/имунолошких парентералних	II		

вишедозних лијекова			
<input type="checkbox"/>	д) Измјена масе пуњења/запремине пуњења вишедозних производа који нису за парентералну употребу (или, у случају једнодозних производа за парцијалну употребу – „ <i>single-dose</i> “, „ <i>partial use</i> “)	ИБ	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.е.6 Измјене било ког дијела материјала (примарног) паковања који не долази у контакт са готовим производом (као што је боја затварача, боја прстена на ампули, штитник за игле – (друга врста пластике).		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Измјена која утиче на информације о производу	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Измјена која не утиче на информације о производу	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.е.7 Промјена добављача компоненти паковања или медицинског средства (када се помиње у досијеу)		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Укидање добављача	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Замјена или додавање добављача	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Измјена добављача средства за дозирање код инхалатора	II		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.ф.1 Измјена рока употребе или услова чувања готовог производа		Тип апликације		
а) Скраћење рока употребе готовог производа				
<input type="checkbox"/>	1. Паковања које је у продаји	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Послије првог отварања	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум

			имплементације:
<input type="checkbox"/>	3. Послије разблажења или реконституције	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Датум имплементације:
б) Продужење рока употребе готовог производа			
<input type="checkbox"/>	1. Паковања које је у продаји (са подацима који се односе на предложени рок употребе, „ <i>real time data</i> “)	ИБ	
<input type="checkbox"/>	2. Послије првог отварања (са подацима који се односе на предложени рок употребе, „ <i>real time data</i> “)	ИБ	
<input type="checkbox"/>	3. Послије разблажења или реконституције (са подацима који се односе на предложени рок употребе, „ <i>real time data</i> “)	ИБ	
<input type="checkbox"/>	4. Продужење рока употребе на основу екстраполације података о стабилности који нису у складу са „ <i>ICH</i> “ смјерницама*	II	
<input type="checkbox"/>	5. Продужење рока употребе биолошког/имунолошког лијека у складу са одобреним протоколом о стабилности.	ИБ	
<input type="checkbox"/>	ц) Измјене услова чувања за биолошке лијекове, када испитивања стабилности нису извршена у складу са одобреним протоколом о стабилности.	II	
<input type="checkbox"/>	д) Измјене услова чувања готовог производа или разблаженог/реконституисаног производа	ИБ	
<input type="checkbox"/>	з) Остале змјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.г.1 Увођење новог „ <i>design space</i> “ или проширење одобреног „ <i>design space</i> “ за готов производ, осим за биолошке производе:	Тип апликације
--	----------------

<input type="checkbox"/>	а) Једна или више појединачних операција у процесу производње готовог производа укључујући и процесну контролу и/или поступке испитивања	II
<input type="checkbox"/>	б) Поступци испитивања за ексципијенсе/интермедијере и/или готов производ.	II

		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	Б.П.г.2 Увођење протокола за управљање измјенама везаним за готов производ	II

		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	Б.П.г.3 Укидање одобреног протокола за управљање измјенама везаним за готов производ	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.П.1 Достављање новог или ажурираног Сертификата о усклађености са монографијом „Ph. Eur“.: - за активну супстанцу; - за полазни материјал/реагенс/интермедијер који се користи у процесу производње активне супстанце; - за ексципијенс.		Тип апликације		
а) Сертификата о усклађености са релевантном монографијом „Ph. Eur.“				
<input type="checkbox"/>	1. Нови сертификат већ одобреног произвођача	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Ажурирани сертификат већ одобреног произвођача	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	3. Нови сертификат новог произвођача (замјена или додавање)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
б) „TCE“ Сертификат о усклађености са монографијом „Ph.Eur.“ за активну супстанцу/полазни материјал /реагенс/интермедијер/или ексципијенс				
<input type="checkbox"/>	1. Нови сертификат за активну супстанцу новог или већ одобреног произвођача	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Нови сертификат за полазни	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум

	материјал/реагенс/интермедијер/ или ексципијенс новог или већ одобреног произвођача			имплементације:
<input type="checkbox"/>	3. Ажурирани сертификат већ одобреног произвођача	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.III.2 Измјене у циљу усклађености са „Ph. Eur.“ или националном фармакопејом државе чланице		Тип апликације		
а) Измјене спецификације(а) претходно нефармакопејске супстанце у циљу усклађивања са „Ph. Eur.“ или националном фармакопејом државе чланице				
<input type="checkbox"/>	1. Активна супстанца	<input type="checkbox"/> A _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Ексципијенс /полазни материјал за активну супстанцу	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Измјене у циљу усклађивања са ажурираном монографијом „Ph. Eur. „ или националне фармакопеје државе чланице	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Измјена спецификације која подразумијева прелаз са националне фармакопеје државе чланице на „Ph. Eur.“	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.IV Измјена везана за медицинска средства		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/>	Датум имплементације:

Б.IV.1 Измјена средства за дозирање или примјену лијека		Тип апликације		
а) Додавање или замјена средства које није интегрални дио примарног паковања				
<input type="checkbox"/>	1. Средство са „CE“ знаком	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	2. Средство за дозирање код инхалатора	II		
<input type="checkbox"/>	б) Укидање средства	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

<input type="checkbox"/>	ц) Додавање или замјена средства које је интегрални дио примарног паковања	II
--------------------------	--	----

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II.

Б.IV.2 Измјене спецификацијских параметара и/или граничних вриједности средства за дозирање или давање лијека		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Сужавање спецификацијских граничних вриједности	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Додавање новог спецификацијског параметра у спецификацију са одговарајућом методом испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Проширење одобрених спецификацијских граничних вриједности, које има значајан утицај на квалитет средства	II		
<input type="checkbox"/>	д) Укидање спецификацијског параметра који има значајан утицај на квалитет средства	II		
<input type="checkbox"/>	е) Додавање спецификацијског параметра као посљедица сазнања везаних за безбједност или квалитет	IB		
<input type="checkbox"/>	ф) Укидање безначајног спецификацијског параметра (нпр. укидање застарјелог параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.IV.3 Измјена поступка испитивања средства за дозирање		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Мање измјене одобреног поступка испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Остале измјене поступка испитивања (укључујући замјену или додавање)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	ц) Укидање поступка испитивања уколико је већ одобрен алтернативни метод испитивања	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.V.a.1 Увођење новог, ажурираног или измјењеног и допуњеног „Plasma Master File“ у досије о лијеку. („PMF“	Тип апликације
--	----------------

2. корак поступка)				
<input type="checkbox"/>	а) Прво увођење новог „Plasma Master File“ који утиче на карактеристике готовог производа	II		
<input type="checkbox"/>	б) Прво увођење новог „Plasma Master File“ који не утиче на карактеристике готовог производа	IB		
<input type="checkbox"/>	ц) Увођење ажурираног/измјењеног и допуњеног „Plasma Master File“ када промјене утичу на карактеристике готовог производа	IB		
<input type="checkbox"/>	д) Увођење ажурираног/измјењеног и допуњеног „Plasma Master File“ када промјене не утичу на карактеристике готовог производа	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.V.a.2 Увођење новог, ажурираног или измјењеног и допуњеног „Master File“ антигена за вакцине у досијеу о лијеку. („VAMF“ 2. корак поступка).		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Увођење новог „Master File“ антигена за вакцине	II		
<input type="checkbox"/>	б) Увођење ажурираног/измјењеног и допуњеног „Master File“ антигена за вакцине када промјене утичу на својства готовог производа	IB		
<input type="checkbox"/>	ц) Увођење ажурираног/измјењеног и допуњеног „Master File“ антигена за вакцине када промјене не утичу на својства готовог производа	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.V.б.1 Ажурирање досијеа о квалитету након Одлуке Европске комисије у складу са процедурама наведеним у Директиве 2001/83/ЕС (поступак упућивања)		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Измјеном се имплементира исход упућивања*	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Хармонизација досијеа о квалитету није дио упућивања и ажурирање се врши у циљу хармонизације	II		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Б.V.ц.1 Ажурирање досијеа о квалитету у циљу имплементације измјене, на захтјев „ЕМА“/националног	Тип апликације
--	-----------------------

надлежног органа, након процјене протокола о управљању измјенама				
<input type="checkbox"/>	а) За имплементацију измјене нису потребни додатни пратећи подаци	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) За имплементацију измјене потребни су додатни пратећи подаци	IB		
<input type="checkbox"/>	ц) Имплементација измјене за биолошки/имунолошки лијек	IB		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Ц.1 Измјене са аспекта безбједности и ефикасности које се односе на хумане производе		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
				<input type="checkbox"/> Датум имплементације:

Ц.1.1 Измјена Сажетка карактеристика лијека, нацрта спољнег и унутрашњег паковања или Упутства за пацијента у складу са процедуром наведеном у складу са процедуром наведеном у Директиви 2001/83/ЕС (поступак упућивања- „Referral“)		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	а) Лијек је дефинисан „Referral“ (арбитражни поступак „ЕМЕ“-а)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	б) Лијек није дефинисан реферралом (арбитражни поступак „ЕМЕ“-а), али се измјеном имплементира исход реферрала нису достављени нови подаци од стране носиоца дозволе за лијек	IB		
<input type="checkbox"/>	ц) Лијек није дефинисан реферралом (арбитражни поступак „ЕМЕ“-а), али се измјеном имплементира одлука реферрала са новим подацима достављеним од стране носиоца дозволе за лијек	II		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Ц.1.2 Измјена сажетка карактеристика, упутства за лијек и нацрта спољнег и унутрашњег паковања генеричких/генерички хибридних/биолошки сличних лијекова након процјене исте измјене код референтног производа.		Тип апликације	

<input type="checkbox"/>	а) Имплементација измјене(а) за које носилац дозволе није доставио нове додатне податке	ИБ
<input type="checkbox"/>	б) Имплементација измјене(а) за које је потребно да носилац дозволе достави нове додатне податке (нпр. упоредивост)	II

Ц.1.3 Имплементација измјене(а) на захтев „ЕМЕ“/Agencie“ након процене Хитне безбједносне мјере („Urgent Safety Restricion“), хармонизованих информација за класу лијекова („class labeling“), Периодичног извјештаја о безбједности, Плана управљања ризицима, наредних мјера/посебних обавеза или измјена и допуна у циљу усклађивања са Сажетком карактеристика референтног лијека		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	а) Имплементација одобрених измјена за које носилац дозволе није доставио нове додатне податке	ИБ
<input type="checkbox"/>	б) Имплементација измјена за које је потребно да носилац дозволе достави нове додатне податке	II

		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	Ц.1.4 Измјена везана за значајне измјене сажетка карактеристика лијека која је посљедица нових података о квалитету, претклиничких података, клиничких података или података фармаковигиланце	II

Ц.1.5 Измјена класификације лијека, односно режима издавања за лијекове који су већ добили дозволу по централизованом поступку		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	а) За генеричке/генеричке хибридне/биолошки сличне лијекове након одобрене измјене класификације референтног лијека	ИБ
<input type="checkbox"/>	б) Све друге измјене класификације лијека, односно режима издавања	II

Ц.1.6 Измјена(е) терапијске индикације		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	а) Додавање нове терапијске индикације или модификација одобрене терапијске индикације	II
<input type="checkbox"/>	б) Укидање терапијске индикације	ИБ

Ц.І.7 Укидање:	Тип апликације
<input type="checkbox"/> а) фармацеутског облика	ІБ
<input type="checkbox"/> б) Јачине	ІБ

Ц.І.8 Увођење новог система фармаковигиланце	Тип апликације
<input type="checkbox"/> а) који није процијењен од стране Агенције за други производ истог носиоца дозволе за лијек	II
<input type="checkbox"/> б) који је процијењен од стране Агенције за други производ истог носиоца дозволе за лијек	ІБ

Ц.І.9 Измјене постојећег Система фармаковигиланце описаног у „DDPS“-у.	Тип апликације		
<input type="checkbox"/> а) Измјена одговорне особе за фармаковигиланцу „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> б) Измјена контакт података о „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> ц) Измјене резервне процедуре „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> д) Измјена базе безбједносних података (нпр. увођење нове базе безбједносних података које укључује и пренос безбједносних података и/или анализа и пријављивања у нови систем)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> е) Измјене већих уговора са другим лицима или организацијама укљученим у испуњавање обавеза везаних за фармаковигиланцу и описаних у „DDPS“, посебно у случају подуговарања послова у вези са електронским пријављивањем индивидуалних случајева нежељених реакција на лијек („ICSRs“), главним базама података, детекцијом сигнала или припремањем „PSUR“-ова.	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> ф) Укидање области које покривају писане процедуре у којима се описују активности фармаковигиланце	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> г) Измјене мјеста гдје се обављају активности фармаковигиланце	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> х) Остале измјене „DDPS“-а које не утичу на функционисање система	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

	фармаковигиланце (нпр. измјене веће локације за складиштење/архивирање, административне измјене, ажурирање акронима, измјене назива функција/процедура).			нтације:	
<input type="checkbox"/>	и) Измјена(е) „DDPS“-а након процјене истог „DDPS“-а у вези са другим медицинским производом истог носиоца дозволе за лијек.	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:	
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Д Измјене везане за „PMF/VAMF“		Тип апликације			
<input type="checkbox"/>	з) Остале измјене	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Датум имплементације:

		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	Д.1 Измјена назива и/или адресе носиоца „VAMF“ сертификата	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	Д.2 Измјена назива и/или адресе носиоца „PMF“ сертификата	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	Д.3 Измјене или трансфер са постојећег носиоца „PMF“ сертификата на новог носиоца „PMF“ сертификата тј. ново правно лице	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	Д.4 Измјена назива и/или адресе институције за прераду крви укључујући центре за прикупљање крви/плазме	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

<input type="checkbox"/>	Д.5 Замјена или додавање центра за прикупљање крви/плазме у оквиру институције за прераду крви која је већ укључена у „ <i>PMF</i> “	IB
--------------------------	--	----

		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	Д.6 Укидање или измјена статуса (оперативни/неоперативни) институције/центра за прикупљање крви/плазме или за испитивање крви и плазме од добровољних давалаца	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	Д.7 Додавање нове институције за прикупљање крви/плазме која није укључена у „ <i>PMF</i> “	II

		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	Д.8 Замјена или додавање центра за прикупљање крви/плазме или за испитивање крви и плазме од добровољних давалаца унутар институције која је већ укључена у „ <i>PMF</i> “	IB

		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	Д.9 Додавање нове институције за испитивање крви и плазме од добровољних давалаца која није укључена у „ <i>PMF</i> “	II

		Тип апликације
<input type="checkbox"/>	Д.10 Замјена или додавање нове институције или центра за прераду крви у којима се складишти плазма	IB

		Тип апликације		
<input type="checkbox"/>	Д.11 Укидање институције или центра за прераду крви у којима се складишти плазма	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Датум имплементације:

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

<input type="checkbox"/>	Д.12 Замјена или додавање организације која се бави транспортом плазме	Тип апликације	
		ИБ	

<input type="checkbox"/>	Д.13 Укидање организације која се бави транспортом плазме	Тип апликације		Датум имплементације:
		<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

<input type="checkbox"/>	Д.14 Додавање дијагностичког комплета за испитивање са „ <i>CE</i> “ знаком који се користе за испитивање крви добровољних давалаца као новог дијагностичког комплета или као замјену за постојећи дијагностички комплет	Тип апликације		Датум имплементације:
		<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

	Д.15 Додавање дијагностичког комплета за испитивање без „ <i>CE</i> “ знака, који се користе за испитивање крви добровољних давалаца, као новог дијагностичког комплета или као замјену за постојећи дијагностички комплет	Тип апликације		Датум имплементације:
<input type="checkbox"/>	а) Нови дијагностички комплет није претходно био одобрен у „ <i>PMF</i> “ у било ком центру за испитивање крви	II		
<input type="checkbox"/>	б) Нови дијагностички комплет је претходно одобрен у „ <i>PMF</i> “ у било ком центру (центрима) за испитивање крви	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

<input type="checkbox"/>	Д.16 Измјене дијагностичког комплета /метода који се користе у испитивању пулова (испитивање антибијела или антигена или „ <i>NAT</i> “ испитивање).	Тип апликације	
		II	

<input type="checkbox"/>	Д.17 Увођење или продужавање поступка задржавања донација плазме („ <i>inventory hold procedure</i> “).	Тип апликације		Датум имплементације:
		<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

	Тип апликације
<input type="checkbox"/> Д.18 Укидање или смањење периода задржавања донација плазме.	ИБ

Д.19 Замјена или додавање резервоара за чување крви (нпр. кесе, боце)	Тип апликације		Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> а) <i>“The new blood container are CE-marked”</i>	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/> б) <i>“The new blood container are not CE-marked”</i>	II		

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

Д.20 Измјене складиштења/транспорта	Тип апликације		Датум имплементације:
<input type="checkbox"/> а) услови складиштења и/или транспорта	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/> б) максимално вријеме складиштења за плазму	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	

⁴ Уколико један од услова није задовољен и измјена није наведена као Тип II

	Тип апликације
<input type="checkbox"/> Д.21 Увођење испитивања вирусних маркера када то увођење има значајан утицај на процјену ризика од вируса.	II

	Тип апликације
<input type="checkbox"/> Д.22 Измјена припреме пула плазме (нпр. метод производње, величина пула, складиштење узорака пула плазме)	ИБ

	Тип апликације
<input type="checkbox"/> Д.23 Измјена корака који би се предузели ако би се ретроспективно утврдило да је донацију требало искључити из обраде (<i>“look-back”</i> поступак).	II

ОБРАЗАЦ 2

Агенција за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине

ЗАХТЈЕВ ЗА ДАВАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ

- ПРВА ДОЗВОЛА
- ОБНОВА ДОЗВОЛЕ

ОСНОВНИ ПОДАЦИ	
Име лијека: (назив који ће писати на дозволи за лијек)	
„INN“:	
Фармацеутски облик:	
Доза по јединици мјере:	
Декларисани састав активне/их супстанце/и	
Паковање:	
Приједлог велепродајне цијене лијека	
ПОДНОСИЛАЦ ЗАХТЈЕВА за добијање дозволе за стављање лијека у промет	
Заступник:	
Адреса:	
ОДГОВОРНО ЛИЦЕ за добијање дозволе за стављање лијека у промет	
Име, презиме:	
Телефон:	
Телефакс:	
E-mail:	

ПРОИЗВОЂАЧ (административно сједиште):	
Назив:	
Адреса:	
Навести мјеста производње:	
НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ за стављање лијека у промет у земљи поријекла	
Назив фирме:	
Адреса:	
ПОДАЦИ О ПОСТУПКУ ЗА ДОБИЈАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ У ЕВРОПСКОЈ УНИЈИ	

Централизовани поступак

Децентрализовани поступак

Референтна земља:

Број поступка:

Датум издавања дозволе:

Остале земље чланице у поступку (попунити одговарајући квадратић у табели према скраћеници из списак земаља Европске Уније):

АТ	<input type="checkbox"/>	БЕ	<input type="checkbox"/>	БГ	<input type="checkbox"/>	ЦУ	<input type="checkbox"/>	ЦЗ	<input type="checkbox"/>	ДЕ	<input type="checkbox"/>	ДК	<input type="checkbox"/>	ЕЕ	<input type="checkbox"/>
ЕЛ	<input type="checkbox"/>	ЕС	<input type="checkbox"/>	Ф И	<input type="checkbox"/>	ФР	<input type="checkbox"/>	ХУ	<input type="checkbox"/>	ИЕ	<input type="checkbox"/>	ИС	<input type="checkbox"/>	ИТ	<input type="checkbox"/>
ЛИ	<input type="checkbox"/>	ЛТ	<input type="checkbox"/>	ЛУ	<input type="checkbox"/>	ЛВ	<input type="checkbox"/>	М Т	<input type="checkbox"/>	НЛ	<input type="checkbox"/>	НО	<input type="checkbox"/>	ПЛ	<input type="checkbox"/>
ПТ	<input type="checkbox"/>	РО	<input type="checkbox"/>	СЕ	<input type="checkbox"/>	СИ	<input type="checkbox"/>	СК	<input type="checkbox"/>	УК	<input type="checkbox"/>				

Поступак међусобног признавања

Референтна земља:

Број поступка:

Датум издавања дозволе:

Остале земље чланице у поступку (попунити одговарајући квадратић у табели према скраћеници из списка земаља Европске Уније):

АТ	<input type="checkbox"/>	БЕ	<input type="checkbox"/>	БГ	<input type="checkbox"/>	ЦУ	<input type="checkbox"/>	ЦЗ	<input type="checkbox"/>	ДЕ	<input type="checkbox"/>	ДК	<input type="checkbox"/>	ЕЕ	<input type="checkbox"/>
ЕЛ	<input type="checkbox"/>	ЕС	<input type="checkbox"/>	Ф И	<input type="checkbox"/>	ФР	<input type="checkbox"/>	ХУ	<input type="checkbox"/>	ИЕ	<input type="checkbox"/>	ИС	<input type="checkbox"/>	ИТ	<input type="checkbox"/>
ЛИ	<input type="checkbox"/>	ЛТ	<input type="checkbox"/>	ЛУ	<input type="checkbox"/>	ЛВ	<input type="checkbox"/>	М Т	<input type="checkbox"/>	НЛ	<input type="checkbox"/>	НО	<input type="checkbox"/>	ПЛ	<input type="checkbox"/>
ПТ	<input type="checkbox"/>	РО	<input type="checkbox"/>	СЕ	<input type="checkbox"/>	СИ	<input type="checkbox"/>	СК	<input type="checkbox"/>	УК	<input type="checkbox"/>				

Списак земаља са скраћеницама

<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>	<u>Скраћеница/ Назив земље</u>
АТ	Аустрија	ДК	Данска	ХУ	Мађарска	ЛУ	Луксембург	ПТ	Португал
БЕ	Белгија	ЕЕ	Естонија	ИЕ	Ирска	ЛВ	Летонија	РО	Румунија
БГ	Бугарска	ЕЛ	Грчка	ИС	Исланд	МТ	Малта	СК	Словачка
ЦУ	Кипар	ЕС	Шпанија	ИТ	Италија	НЛ	Холандија	СЛ	Словенија
ЦЗ	Чешка	ФИ	Финска	ЛИ	Лихтенштајн	НО	Норвешка	СЕ	Шведска
ДЕ	Њемачка	ФР	Француска	ЛТ	Литванија	ПЛ	Пољска	УК	Велика Британија

Национални поступак:

Земља:

Број и датум издавања дозволе:

ТИП ЗАХТЈЕВА (означити)

- Захтјев са потпуном документацијом**
 Захтјев са сопственим подацима
 Захтјев са библиографским подацима
 Захтјев са мјешовитим подацима
 Захтјев са скраћеном документацијом
 Сагласност носиоца дозволе референтног лијека
 Генеричка документација

Студија биоеквиваленције ДА НЕ НИЈЕ ПРИМЈЕЊИВО

Референтни лијек

Име, јачина, облик:

Произвођач:

Носилац дозволе за стављање референтног лијека у промет :

Датум издавања дозволе у БиХ:

Датум издавања дозволе у ЕУ:

Датум издавања дозволе у земљама које имају исте захтјеве за издавање дозволе за стављање лијека у промет:

- Фиксна комбинација**
 Биолошки сличан лијек

- Измјене за које је потребан нови захтјев за издавање дозволе за стављање лијека у промет:**

Измјене које се односе на активну/е супстанцу/е:

- Нови облик активне супстанце (на примјер: други облик соли, естра и други деривати, при чему остаје структура са истим терапијским дјеловањем);
 Замјена активне супстанце са другим изомером, другим комплексом, замјена рацемата једним енантиомером;
 Замјена биолошке супстанце или биотехнолошког производа са другим са другачијом молекулском структуром; промјена вектора, који се употребљава за добијање биотехнолошког материјала или промјена извора ћелијске банке;
 Нови лиганд или механизам везивања код радиофармацеутских Производа;
 Замјена растварача за екстракцију или односа биљне супстанце у биљном препарату при чему се значајно мијењају својства ефикасности и безбједности примјене;
 Додатна активна супстанца, укључујући антигене вакцина;
 Отклањање активне супстанце, укључујући антигене вакцина;
 Промјена количине активне супстанце.

Промјене јачине фармацеутског облика или начина употребе лијека:

- Промјене биорасположивости;
 Промјене у фармакокинетици;
 Измјена или додавање нове дозе/јачине;

<input type="checkbox"/>	Измјена или додавање новог фармацеутског облика;
<input type="checkbox"/>	Измјена или додавање новог начина примјене;

ПОДАЦИ О ЛИЈЕКУ	
1.	ПРИЈЕДЛОГ “АТС “КЛАСИФИКАЦИЈЕ ЛИЈЕКА:
2.	ИНДИКАЦИЈЕ:
3.	НАЧИН УПОТРЕБЕ:
4.	ПАКОВАЊЕ:
	Унутрашње паковање:
	Спољно паковање:
	Количина фармацеутског облика у унутрашњем паковању:
	Количина унутрашњег паковања у спољном паковању:
	Додатна опрема, односно медицинска средства:
5.	РОК УПОТРЕБЕ:
5.1	РОК УПОТРЕБЕ (након првог отварања оригиналног паковања):
5.2	РОК УПОТРЕБЕ (након реконституције или разблажења):
6.	УСЛОВИ ЧУВАЊА:
7.	ПРИЈЕДЛОГ РЕЖИМА ИЗДАВАЊА: <input type="checkbox"/> На рецепт <input type="checkbox"/> Без рецепта <input type="checkbox"/> Лијек се употребљава у стационарној здравственој установи (SZU) <input type="checkbox"/> Лијек се употребљава у стационарној здравственој установи. Изузетно се издаје на рецепт уз напомену на рецепту да се ради о наставку болничког лијечења (SZU/Rp) <input type="checkbox"/> Лијек се издаје на рецепт специјалисте одређене гране медицине,

	изузетно се издаје на рецепт љекара опште праксе уз напомену, на рецепту, да се ради о препоруци специјалисте (RpSp) <input type="checkbox"/> Лијек се употребљава у здравственој установи (ZU)
8.	ПРИЈЕДЛОГ „EAN“-КОДА:

ПОДАЦИ О НОСИОЦУ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ	
9.	ПОДАЦИ О ПОДНОСИОЦУ ЗАХТЈЕВА ЗА ДОБИЈАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ
	Назив фирме:
	Скраћени назив фирме:
	Адреса:
	Подносилац захтјева:
	<input type="checkbox"/> произвођач
	<input type="checkbox"/> заступник
	Телефон:
	Телефакс:
	<i>E-mail:</i>
10.	ОДГОВОРНО ЛИЦЕ за добијање дозволе за стављање лијека у промет у БиХ
	Име, презиме и звање:
	Адреса фирме:
	Телефон:
	Телефакс:
	<i>E-mail:</i>
	Правни однос са подносиоцем захтјева:
	<input type="checkbox"/> запослено лице <input type="checkbox"/> уговор остало:
	ОДГОВОРНО ЛИЦЕ за фармаковигилансу у БиХ
	Име, презиме и звање:
	Адреса фирме:
	Телефон:
	Телефакс:
	<i>E-mail:</i>
10а	ОДГОВОРНО ЛИЦЕ за поступак повлачења лијека или серије лијека из промета у БиХ

	Име, презиме и звање:	
	Адреса фирме:	
	Телефон:	
	Телефакс:	
	<i>E-mail:</i>	
ПОДАЦИ О ПРОИЗВОЂАЧУ ГОТОВОГ ЛИЈЕКА		
(мјесто производње готовог лијека-мјесто са којег се лијек пушта у промет у БиХ)		
11.	ПОДАЦИ О ПРОИЗВОЂАЧУ	
	Назив фирме:	
	Скраћени назив фирме:	
	Адреса:	
	Земља:	
	Мјесто производње:	
	Број дозволе за производњу лијека:	
	КОНТАКТ ЛИЦЕ ПРОИЗВОЂАЧА	
	Име, презиме и звање:	
	Телефон:	
	Телефакс:	
	<i>E-mail:</i>	
12.	МЈЕСТА ПРОИЗВОДЊЕ КОЈА СУ УКЉУЧЕНА У ОДРЕЂЕНИ ПОСТУПАК ПРИ ПРОИЗВОДЊИ ЛИЈЕКА	
	Назив фирме:	
	Адреса:	
	Земља:	
	Број дозволе за производњу:	
	ОДГОВОРНО ЛИЦЕ за производњу	
	Име, презиме и звање:	
	Телефон:	
	Телефакс:	
	<i>E-mail:</i>	
	Навести фазу производње:	
	ДА ЛИ СЕ НАД МЈЕСТИМА ПРОИЗВОДЊЕ ПРОИЗВОЂАЧА РЕДОВНО ВРШИ ИНСПЕКЦИЈСКИ НАДЗОР:	
	ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/>	

НАПОМЕНА: фотокопирати страну, ако је потребно навести више мјеста производње произвођача који су укључени у одређене производне поступке при производњи лијека.

13.	МЈЕСТО/А ГДЈЕ СЕ ВРШИ КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА ЛИЈЕКА
	Назив фирме:
	Адреса:
	Земља:
	ОДГОВОРНО ЛИЦЕ за пуштање лијека у промет
	Име, презиме и звање:
	Телефон:
	Телефакс:
<i>E-mail:</i>	
14.	УГОВОРНА ФИРМА КОЈОЈ ЈЕ ПРОИЗВОЂАЧ ОДГОВОРАН ЗА ПУШТАЊЕ СЕРИЈЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ У БиХ ПОВЈЕРИО ДИО ПРОИЗВОДНОГ ПРОЦЕСА (уколико је примјењиво):
	Назив фирме:
	Адреса:
	Земља:
	Број дозволе за производњу:
	ОДГОВОРНО ЛИЦЕ за производњу
	Име, презиме и звање:
	Телефон:
	Телефакс:
	<i>E-mail:</i>
15.	ПРОИЗВОЂАЧ АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ
	Назив активне супстанце:
	Назив фирме:
	Адреса:
	Земља:
	Телефон:
	Телефакс:
	<i>E-mail:</i>
	Приложени подаци о развоју, производњи и стабилности активне супстанце („DMF“) или досадашња искуства и анализе која потврђују одговарајући квалитет активне супстанце:
	<p style="text-align: center;">ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/></p> <p>ИЛИ</p>

Приложен Сертификат о усклађености са монографијама “*Ph. Eur.*”
(„*European Pharmacopoein certificate of suitability*“):

ДА

НЕ

16.	УГОВОРНЕ ФИРМЕ, КОЈЕ СУ УЧЕСТВОВАЛЕ У СТУДИЈАМА БИОЕКВИВАЛЕНЦИЈЕ ИЛИ ПРИ ВАЛИДАЦИЈИ ПРОЦЕСА ПРОИЗВОДЊЕ ДЕРИВАТА КРВИ (уколико је примјењиво)	
	Назив фирме:	
	Адреса:	
	Земља:	
	Телефон:	
	Телефакс:	
	<i>E:mail</i>	
	Улога уговорне фирме:	

НАПОМЕНА: фотокопирати страну, ако је потребно навести више уговорних фирми

САСТАВ ЛИЈЕКА			
17.	КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ ЛИЈЕКА (АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ И ПОМОЋНЕ СУПСТАНЦЕ)		
Назив лијека	Количина	Јединица мјере	Референца (нпр. „<i>Ph.Eur.</i>“)
Активне супстанце („<i>INN</i>” на језику који је у службеној употреби у БиХ):			
Помоћне супстанце („<i>INN</i>” на језику који је у службеној употреби у БиХ):			

18. ЛИСТА МАТЕРИЈАЛА ЖИВОТИЊСКОГ ИЛИ ЉУДСКОГ ПОРИЈЕКЛА КОЈИ СУ БИЛИ УКЉУЧЕНИ У ПРОЦЕС ПРОИЗВОДЊЕ:

НИЈЕ ИХ БИЛО

УКЉУЧЕНИ СУ БИЛИ (означити одговарајућа поља):

Назив	АС	Е	Р	А- “TSE” ”	А-О	Х	„TSE” сертифи кат
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"/>
Итд.							

АС – активна супстанца;
Е – ексципијенс;
Р – реагенси или културе медијума (укључујући оне за припрему *мастер* или радне банке ћелија);
А- “TSE” – животињско поријекло, осјетљиво на „TSE”;
А-О – животињско поријекло, остало;
Х – људско поријекло;
„TSE” сертификат.

19. ДА ЛИ ПОСТОЈИ СЕРТИФИКАТ ЗА “PLASMA MASTER FILE” („PMF“):

НЕ

ДА, сертификат се односи на:

АС	Е	Р
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

АС – активна супстанца;
Е – ексципијенс;
Р – реагенси или културе медијума (укључујући оне за припрему *мастер* или радне банке ћелија).

Носиоц „PMF” Сертификата/Подносилац захтјева за „PMF” Сертификат:

Број Сертификата/Захтјева:	
Датум подношења захтјева:	

Датум издавања/задње обнове Сертификата:	
--	--

20.	<p>ДА ЛИ ЛИЈЕК САДРЖИ ИЛИ СЕ САСТОЈИ ОД “GMO” (ГЕНЕТСКО МОДИФИКОВАНИ ОРГАНИЗМИ):</p> <p><input type="checkbox"/> НЕ</p> <p><input type="checkbox"/> ДА</p> <p><input type="checkbox"/> приложени докази надлежног органа да је производ у складу са законима о заштити животне средине</p> <p><input type="checkbox"/> нису приложени докази одговорних органа да је производ у складу са законима о заштити животне средине</p>
21.	ОСТАЛИ РЕЛЕВАНТНИ ПОДАЦИ :

22. ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ У ДРУГИМ ЗЕМЉАМА	
	Земља:
	Број и датум издавања дозволе:
	Назив лијека:
	Земља:
	Број и датум издавања дозволе:
	Назив лијека:
	Земља:
	Број и датум издавања дозволе:
	Назив лијека:
	Земља:
	Број и датум издавања дозволе:
	Назив лијека:

Земља:	
Број и датум издавања дозволе:	
Назив лијека:	
У поступку регистрације:	Земља:
	Датум захтјева:
	Земља:
	Датум захтјева:
Захтјев одбијен:	Земља:
	Датум одбијања захтјева:
	Разлог:
Предлагач повукао захтјев прије издавања дозволе за стављање лијека у промет:	Земља:
	Датум повлачења:
	Назив лијека:
	Разлог повлачења:
Носилац дозволе за стављање лијека у промет повукао лијек са тржишта:	Земља:
	Датум повлачења:
	Назив лијека:
	Разлог повлачења:
Надлежни орган земље који је повукао лијек са тржишта:	Земља:
	Датум повлачења:
	Назив лијека:
	Разлог повлачења:

НАПОМЕНА: фотокопирати страну ако је потребно

ДОКУМЕНТАЦИЈА	
23.	СТРУКТУРА ДОКУМЕНТАЦИЈЕ:
	<input type="checkbox"/> Општи технички документ („CTD”)
	<input type="checkbox"/> Европски „EU”-досије

Изјављујем да се сви подаци који су релевантни за оцјену квалитета, безбједности и ефикасности лијека налазе у приложеној документацији.

Име, презиме и звање одговорног лица

М.П.

Датум

Потпис одговорног лица

Образац испунити посебно за сваки фармацеутски облик, јачину и паковање

ОБРАЗАЦ 3

На основу члана 44. Закона о лијековима и медицинским средствима („Службени гласник Босне и Херцеговине“, број 58/08), Агенција за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине, доноси

ОБАВЈЕШТЕЊЕ О ПРИХВАТАЊУ ИЗМЈЕНЕ

поступајући по захтјеву за прихватање измјене:

Број захтјева:	
Назив произвођача:	
Подносилац захтјева:	<i>Навести назив и адресу сједишта носиоца дозволе за стављање лијека у промет</i>
Датум подношења:	<i>Навести датум подношења захтјева</i>

Назив лијека:	<i>Навести назив лијека</i>
Назив активне супстанце („INN“):	
Фармацеутски облик:	
Доза:	
Паковање:	
Носилац дозволе за стављање лијека у промет:	<i>Навести назив и адресу сједишта носиоца дозволе за стављање лијека у промет</i>

ТИП измјене:	
Датум дозволе за стављање лијека у промет на који се измјена односи:	
Рок важења дозволе за стављање лијека у промет на који се измјена односи:	

У проведеном поступку на основу достављене документације/података и докумената прихвата се сљедећа измјена:

Навести измјену која се одобрава

Припремио: Потпис	Одобрио: Потпис
----------------------	--------------------

Доставити:

1. Назив, адреса, мјесто,
2. Архива,
3. а/а.

М.П.

ДИРЕКТОР

prim. mr ph. Наташа Грубиша