



Година XV
Уторак, 20. септембра 2011. године

Број/Број
75

Година XV
Уторак, 20. ружна/септембра 2011. године

ISSN 1512-7494 - hrvatski jezik

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

PRAVILNIK

O POSTUPKU I NAČINU DAVANJA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

DIO PRVI - OPĆE ODREDBE

Članak 1.

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

Članak 2. (Definicije)

Izrazi upotrijebljeni u ovom Pravilniku imaju sljedeće značenje:

- a) Opći tehnički dokument „*Common Technical Document*“ u (daljnjem tekstu: „*CTD*“) je međunarodno dogovoreni oblik pripreme dokumentacije o lijeku u postupku izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- b) „*Electronic CTD*“ (*e-CTD*) je elektronički format dokumentacije iz točke a) ovog stavka;

- c) *Referentni lijek* je lijek za koji je izdana dozvola za stavljanje lijeka u promet u Bosni i Hercegovini, u zemljama Europske Unije ili u državi koja ima iste standarde za kvalitetu, učinkovitost i sigurnost, a na temelju potpune dokumentacije o kvalitetu, sigurnosti i učinkovitosti lijeka prema važećim zahtjevima;
- d) *Lijek s dobro poznatom uporabom djelatne tvari* je lijek čija je djelatna tvar poznata, njena učinkovitost dokazana i sigurnost na prihvatljivoj razini, a koji se upotrebljava najmanje deset godina kao lijek u Bosni i Hercegovini, Europskoj Uniji i drugim državama koje imaju iste standarde zahtjeva za kvalitet, sigurnost i učinkovitost;
- e) *Lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju djelatnih tvari* je lijek čija fiksna kombinacija djelatnih tvari nije prije izdavanja dozvole za lijek upotrijebljena kao lijek u terapijske svrhe, a svaka njegova pojedina djelatna tvar ulazi u sastav lijeka koji je dobio dozvolu za lijek u Bosni i Hercegovini, u zemljama Europske Unije ili u državi koja ima iste standarde za kvalitetu, učinkovitost i sigurnost;
- f) *Lijek s informacijom o pristanku* je lijek istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava glede djelatnih tvari i istog farmaceutskog oblika za koji se u postupku dobivanja dozvole za lijek koristi dokumentacija o kvalitetu, sigurnosti i učinkovitosti lijeka koji ima dozvolu za lijek u Bosni i Hercegovini, uz pismeni pristanak nositelja dozvole za lijek;
- g) *Generički lijek (suštinski sličan lijek)* je lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek i čija je biološka ekvivalencija u odnosu na referentni lijek dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti. Istom djelatnom tvari generičkog lijeka smatraju se različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatnih tvari, osim ako se znatno ne razlikuju po svojoj sigurnosti, odnosno učinkovitosti. Istim farmaceutskim oblikom generičkog lijeka smatraju se različiti oralni oblici lijeka s trenutnim oslobađanjem;
- h) *Generički lijek s mješovitim podacima u dokumentaciji o sigurnosti i učinkovitosti* (u daljnjem tekstu: generički hibridni lijek) je lijek koji ne odgovara u potpunosti definiciji generičkog lijeka, odnosno za koji nije moguće dokazati biološku ekvivalenciju ispitivanjima biološke raspoloživosti, odnosno u slučaju promjene jedne ili više aktivnih tvari, terapijskih indikacija, jačine farmaceutskog oblika ili načina primjene u odnosu na referentni lijek;
- i) *Biološki sličan lijek* je lijek biološkog podrijetla sličan referentnom lijeku biološkog podrijetla koji ne ispunjava uvjete za generički lijek u odnosu na razlike u sirovinama i razlike u procesima izrade tog biološki sličnog lijeka i referentnog lijeka biološkog podrijetla;
- j) *Centralizirani postupak za davanje dozvole za lijek* u Europskoj Uniji je postupak dobivanja dozvole za lijek od Europske agencije za lijekove „*European Medicines Agency*“ (u daljnjem tekstu: „*EMA*“);
- k) *Decentralizirani postupak za davanje dozvole za stavljanje u promet gotovog lijeka* je postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, koji se istovremeno započinje u referentnoj i u drugim državama članicama Europske Unije sudionicama istoga postupka. Obvezan je za lijekove za koje se ne provodi centralizirani postupak davanja dozvole sukladno Uredbom 726/04/EU, koji još nisu dobili dozvolu za stavljanje u promet u državama Europske Unije, i koji će biti u prometu u više od jedne države članice Europske Unije sukladno odredbama Direktive 2001/83/EU;
- l) *Postupak međusobnog priznavanja za davanje odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka* je postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, koji se nakon dobivanja dozvole u referentnoj državi članici započinje u drugim državama članicama Europske Unije sudionicama istog postupka koji je obvezan za lijekove za koje se ne provodi centralizirani

postupak davanja dozvole sukladno Uredbi 726/04/EU ili decentralizirani postupak za davanje dozvole za stavljanje u promet i koji će biti u prometu u više od jedne države članice EU, sukladno odredbama Direktive 2001/83/EU;

- m) *Referentna država* je država koja u postupku međusobnog priznavanja ili decentraliziranom postupku sastavi izvješće o ocjeni lijeka, na temelju kojeg države sudionice odlučuju o prihvatljivosti odnosa između koristi i rizika lijeka, odnosno o ocjeni kvalitete, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, sukladno odredbama Direktive 2001/83/ EU;
- n) „*PSUR*“ je periodično izvješće o sigurnosti lijeka;
- o) „*Sunset Clause*“ je razdoblje u kome lijek koji ima dozvolu za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini, nije stavljen u promet u Bosni i Hercegovini, računajući od dana izdavanja dozvole za lijek;
- p) „*Referral procedures*“ je arbitražni postupak koji provodi „*EMA*“ u ime Europske zajednice, a u kome vrši znanstvenu procjenu za određeni lijek ili skupinu lijekova u cilju rješavanja nesuglasica među zemljama članicama Europske Unije. Odbor za lijekove pri „*EMA*“ daje preporuku za usuglašen stav u Europskoj Uniji. Postupak može biti pokrenut zbog zabrinutosti oko sigurnosnog profila lijeka, zbog neslaganja oko načina uporabe (primjene) lijeka među zemljama članicama i slično. Na kraju Odbor za lijekove daje preporuku, a „*EMA*“ donosi odluku koju implementiraju sve države članice Europske Unije.
- r) „*Standardni tehnički dokument*“ je format registracione dokumentacije ranije priznat na teritoriji Europske Unije, u daljnjem tekstu: „EU“ dosije.
- s) „*Design space*“ je višedimenzionalna kombinacija i interakcija ulaznih promjenljivih (varijabli) i parametara koji osiguravaju zahtjevani kvalitet. Rad unutar „*Design space*“ nije izmjena, ali svaki pokret izvan „*Design space*“ se posmatra kao izmjena i iziskuje postupak odobravanja kod regulatornog tijela.
- t) „*Assesment report*“ je izvještaj o procjeni dokumentacije o kvaliteti, učinkovitosti i sigurnosti lijeka koji izdaje država u Europskoj Uniji u kojoj je proveden postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet po nacionalnoj proceduri ili je referentna država u proceduri međusobnog priznavanja ili u decentraliziranoj proceduri.

Članak 3.

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

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

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

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

DIO DRUGI - DAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Članak 4.

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

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

(3) Pravna osoba iz stavka (2) ovog članka može biti:

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

Članak 5.

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

(2) Podnositelj zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, iz stavka (1) ovog članka, mora odrediti (imenovati) odgovornu osobu za stavljanje lijeka u promet i odgovornu osobu za farmakovigilancu sukladno članku 32. Zakona.

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

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

Članak 6.

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

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

Članak 7.

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

Članak 8.

(1) Osnovni dijelovi „CTD“-a su:

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

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

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

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

Članak 9.

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

(2) Agencija može od predlagatelja tražiti izvornik na uvid.

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

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

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

(6) Sukladno člankom 8. ovog Pravilnika dijelovi dokumentacije u „EU“-dosijeu (Dio I) dostavljaju se obvezno, u pisanom obliku, a dio dokumentacije u „EU“-dosijeu (Dio II, III i IV) mogu se dostaviti u elektroničkom obliku.

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

Članak 10.

(1) Formalno-pravno potpun zahtjev podrazumijeva sljedeće:

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

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

Članak 11.
(Obrazac zahtjeva za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet)

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

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

(3) Uz obrazac zahtjeva iz stavka (1) ovog članka predlagatelj je obavezan priložiti sljedeće podatke i dokumente:

- a) dokaz o uplati troškova postupka;
- b) dokaz o uplaćenju državnoj pristojbi;
- c) dokaz o upisu podnositelja zahtjeva u sudski registar (original ili ovjerena kopija, ne starija od šest mjeseci od dana podnošenja zahtjeva) sukladno članku 5. stavak (4) ovog Pravilnika;
- d) Rješenje Ministarstva vanjske trgovine i ekonomskih odnosa BiH kojim je ugovor o zastupanju za poslove dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet verificiran, sukladno članku 5. stavak (4) ovog Pravilnika (original ili ovjerena kopija dokumenta);
- e) dio ugovora koji se odnosi na podatke o zastupanju proizvođača u postupku davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, njene obnove ili izmjene, original ili ovjerena kopija, u slučaju da ugovor o zastupanju nije sastavljen na jednom od jezika koji su u službenoj uporabi u BiH, dio ugovora s podacima o zastupanju proizvođača u postupku davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, njene obnove ili izmjene mora biti propisno ovjeren i preveden od strane ovlaštenog sudskog tumača, sukladno članku 32. Zakona;
- f) dokaz o osiguranju odgovornosti proizvođača za moguću štetu nanесenu korisniku lijeka koje vrijedi na teritoriji BiH;
- g) dokument o imenovanju osobe odgovorne za dokumentaciju o lijeku u postupku dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet kao i njene izmjene, dopune i obnove i „CV“ imenovane osobe;
- h) dokument o imenovanju osobe odgovorne za poslove farmakovigilanse i „CV“ imenovane osobe;
- i) kopije važećih proizvodnih dozvola za sva prijavljena mjesta proizvodnje lijeka ne starije od pet godina;
- j) potvrda o ispunjavanju uvjeta dobre proizvođačke prakse koja ne smiju biti starija od tri godine, za sva proizvodna mjesta;
- k) prikaz svih proizvođača uključenih u proizvodnju gotovog lijeka i aktivne tvari s navođenjem koji dio proizvodnje obavljaju;
- l) kopiju Certifikata Europske farmakopeje za aktivnu tvar („CEP“) ili pisani pristanak proizvođača ili vlasnika dokumentacije o pravu korištenja Glavne dokumentacije o aktivnoj tvari u svrhu izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Letter of access“), odnosno izjavu proizvođača aktivne tvari, ili proizvođača gotovog lijeka da će istu dostaviti izravno Agenciji ukoliko ona to zatraži;
- m) izjava proizvođača gotovog lijeka da će obezbijediti da mu je dostavljena svaka informacija o bilo kojoj izmjeni u proizvodnji ili kvalitetu aktivne tvari;
- n) Certifikat Europske farmakopeje o sigurnosti primjene supstanci s obzirom na prijenos transmisionе spongiformne encefalopatije („TSE Certifikat Ph. Eur.“), ako je primjenjivo;

- o) popis država u kojima je lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet, u kojima je postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u tijeku, te u kojima je zahtjev za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet odbijen ili u kojima je dozvola oduzeta;
- p) certifikat farmaceutskog proizvoda („*CPP*“).

(4) Podaci i dokumenti iz stavka (3) ovog članka sastavni su dio Modula 1.

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

Članak 12. **(Modul 1)**

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

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

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

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

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

(3) Iznimka od stavka (2) ovog članka može biti u slučaju kada su indikacije pod patentnom zaštitom, ili u drugom slučaju uz obrazloženje predlagatelja.

Članak 14. **(Uputa za pacijenta)**

(1) Uputa za pacijenta mora biti usklađena s podacima u Sažetku karakteristika lijeka.

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

(3) Uputa za pacijenta mora biti sastavljena tako da bude jasna i razumljiva, te da korisniku lijeka omogući postupanje na odgovarajući način.

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

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

(6) Popis pomoćnih tvari koje mogu utjecati na učinkovitost i sigurnost primjene lijeka i koje se obvezno navode i na vanjskom pakiranju lijeka, tiskane su u Dodatku VI ovoga Pravilnika, koji čini njegov sastavni dio.

(7) Uputa za pacijenta treba biti u potpunosti usaglašena sa istim dokumentom inovativnog lijeka, ili referentnog lijeka na koji se predlagatelj poziva.

(8) Iznimka od stavka (7) ovog članka može biti u slučaju kada su indikacije pod patentnom zaštitom, ili u drugom slučaju uz obrazloženje predlagatelja.

Članak 15.

Nacrt pakiranja treba biti urađen sukladno odredbama Pravilnika o sadržaju i načinu označavanja vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka.

Članak 16.

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

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

(3) Za lijekove koji nemaju vanjsko pakiranje naziv lijeka na „*Brailleovom*“ pismu proizvođač može staviti na unutarnje pakiranje.

(4) Točke „*Brailleovog*“ pisma mogu biti otisnute bilo gdje na vanjskom ili unutarnjem pakiranju lijeka tako da osnovni tekst bude lako čitljiv.

Članak 17.

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

Članak 18. **(Popis država u kojima je lijek odobren i u kojima je postupak u tijeku)**

(1) Za lijek koji ima dozvolu za stavljanje u promet u drugim državama prilaže se popis država u kojima je lijek odobren (s nazivom lijeka, datumom i brojem dozvole) u kojima je postupak davanje

dozvole u tijeku (s nazivom lijeka i datumom podnošenja zahtjeva), te u kojima je zahtjev za davanje dozvole odbijen ili u kojima je dozvola oduzeta.

(2) Na zahtjev Agencije predlagatelj je dužan dostaviti kopiju dozvole ili dozvolu iz stavka (1) ovog članka.

Članak 19. (Podaci o ekspertima za procjenu dokumentacije)

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

(2) Ekspert iz stavka (1) ovog članka mora biti stručna osoba s odgovarajućim kvalifikacijama i iskustvom u oblasti za koju radi procjenu dokumentacije.

Članak 20. (Farmakovigilanca)

(1) Opis farmakovigilantnog sustava, plan upravljanja rizicima, te način izrade i učestalost podnošenja periodičnog izvješća o sigurnosti (u daljnjem tekstu: „PSUR“) izrađuju se sukladno propisima o farmakovigilanci.

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

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

Članak 21. (Dokumentacija o lijeku)

(1) Dokumentacija iz članka 6. stavak (2) ovog Pravilnika podrazumijeva:

Zahtjev sa potpunom dokumentacijom:

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

Zahtjev sa skraćenom dokumentacijom:

- a) zahtjev za generički lijek;
- b) zahtjev sa pozivanjem na dokumentaciju referentnog lijeka.

Zahtjev za biološki sličan lijek koji ne odgovara u potpunosti pojmu generičkog lijeka,

Zahtjev za lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih tvari.

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

ZAHTJEV SA POTPUNOM DOKUMENTACIJOM

Članak 22.

(Zahtjev sa vlastitom dokumentacijom)

Zahtjev sa vlastitom potpunom dokumentacijom sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-kemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvaliteti lijeka;
- b) vlastite podatke o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka;
- c) vlastite podatke o kliničkom ispitivanju lijeka.

Članak 23.

(Zahtjev sa bibliografskim podacima)

(1) Zahtjev s bibliografskim podacima sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-kemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvaliteti lijeka;
- b) bibliografske podatke o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka;
- c) bibliografske podatke o kliničkom ispitivanju lijeka.

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

(3) Dokumentacija iz stavka (1) ovog članka mora sadržavati sve podatke koji omogućuju procjenu sigurnosti i učinkovitosti, te uključiti ili se pozvati na pregled odgovarajuće literature, uzimajući u obzir ispitivanja prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljenu znanstvenu literaturu koja se odnosi na iskustva u obliku epidemiološke studije, a naročito usporedne epidemiološke studije.

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

(5) Predlagatelj je obavezan uzeti u obzir iskustva nakon stavljanja u promet drugih gotovih lijekova s istom djelatnom tvari.

Članak 24.

(Zahtjev sa mješovitim podacima)

Zahtjev sa mješovitim podacima sadrži:

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-kemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvaliteti lijeka;

- b) mješovite, odnosno djelimično vlastite, djelimično bibliografske podatke o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka (koji pokazuju sigurnosni profil lijeka);
- c) mješovite, odnosno djelimično vlastite, djelimično bibliografske podatke o kliničkom ispitivanju lijeka (koji pokazuju učinkovitost lijeka).

ZAHTJEV SA SKRAĆENOM DOKUMENTACIJOM

Članak 25. (Zahtjev za generički lijek)

- (1) Zahtjev za generički lijek sa skraćenom dokumentacijom sadrži:
- a) vlastite podatke o farmaceutsko-kemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvalitetu lijeka;
 - b) pozivanje na podatke o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka;
 - c) pozivanje na podatke o kliničkom ispitivanju referentnog lijeka;
 - d) dokaze o suštinskoj sličnosti referentnog lijeka i lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje dozvole;
 - e) dokaz da je referentni lijek u prometu najmanje 8 (osam) godina u EU ili u BiH, ili u drugim državama koje imaju iste standarde za kvalitetu, sigurnost i učinkovitost lijeka.

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

(3) Uz zahtjev iz stavka (1) ovog članka podnositelj zahtjeva obavezan je priložiti dokumentaciju o lijeku propisanu za Modul 1, 2, 3 i točka 5.3.1. Modula 5, kao i podatak o rastvorljivosti i permeabilnosti aktivne tvari.

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

(5) Priložena pretklinička i/ili klinička izvješća eksperta u dijelu Modula 2 moraju biti posebno usmjereni na procjenu osnovanosti tvrdnje o suštinskoj sličnosti lijeka.

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

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

Članak 26. (Zahtjev sa pozivanjem na dokumentaciju referentnog lijeka)

Zahtjev sa pozivanjem na dokumentaciju referentnog lijeka sadrži:

- a) pozivanje na dokumentaciju o farmaceutsko-kemijsko-biološkom ispitivanju referentnog lijeka, o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i/ili kliničkom ispitivanju lijeka;
- b) dokaz da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet referentnog lijeka suglasan sa pozivanjem na njegovu dokumentaciju o farmaceutsko-kemijsko-biološkom ispitivanju referentnog lijeka o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i/ili kliničkom ispitivanju lijeka, suglasnost nije potrebna kada je podnositelj zahtjeva ista pravna osoba, a umjesto suglasnosti predlagatelj prilaže izjavu kojom potvrđuje istovjetnost pravne osobe iz članka 5. stavak (4) ovog Pravilnika.

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

Članak 27.

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

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

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

**ZAHTJEV
ZA LIJEK KOJI SADRŽI FIKSNU KOMBINACIJU AKTIVNIH TVARI**

Članak 28.

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

- a) vlastite podatke o farmaceutsko-kemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvaliteti lijeka;
- b) podatke o pretkliničkom, odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka;
- c) podatke o kliničkom ispitivanju lijeka.

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

Članak 29.

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

Članak 30.

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

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

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

(4) Dokumentacija za cjepiva mora sadržavati podatke o antigenu cjepiva u Modulu 3 „*CTD*“-oblika ili u Dijelu IIC „*EU*“-dosijea ili u odvojenoj glavnoj dokumentaciji o antigenu cjepiva („*Vaccine Antigen Master File*“ – *VAMF*), izuzev za cjepivo protiv gripe.

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

Članak 31.

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

Članak 32.

(1) U postupku davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH za lijekove kojima se dozvola za stavljanje u promet izdaje centraliziranim postupkom (u daljnjem tekstu: „*CP*“) u „*EMA*“, decentraliziranim postupkom (u daljnjem tekstu: „*DP*“) ili postupkom međusobnog priznavanja (u daljnjem tekstu: „*MRP*“) u državama EU, traži se obvezno dostavljanje dokumenta „*Assesment report*“ unutar priložene dokumentacije.

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

(3) Za lijekove iz stavka (1) ovog članka traži se i obvezno dostavljanje dozvole (autorizacije) Europske Komisije (za „CP“), odnosno referentne države (za „DP“ ili „MRP“) unutar priložene dokumentacije.

Članak 33.

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

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

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

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

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

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

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

Članak 34.

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

- a) naziv i adresa nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- b) naziv gotovog lijeka;
- c) naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište);
- d) naziv i adresa proizvođača gotovog lijeka (mjesto proizvodnje gotovog lijeka);
- e) internacionalni nezaštićen naziv (*INN*) na latinskom jeziku, ili na jednom od jezika koji su u službenoj uporabi u BiH;
- f) „ATC“-kod;
- g) farmaceutski oblik;
- h) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne/ih tvari;
- i) doza po jedinici mjere;
- j) vrsta i veličina pakiranja;
- k) rok valjanosti dozvole,
- l) režim izdavanja lijeka,

- m) posebne oznake,
- n) "EAN"-kod.

(2) Sastavni dio dozvole iz stavka (1) ovog članka je odobreni Sažetak glavnih karakteristika lijeka, Uputa za pacijenta i odobren prijedlog pakiranja lijeka ili već izrađeno pakiranje lijeka na jednom od jezika koji su u službenoj uporabi u BiH.

Članak 35.

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

(2) Nositelj dozvole obavezan je dostaviti Agenciji svako obavještenje koje ima utjecaja na ocjenu odnosa rizik/korist pri primjeni lijeka na propisan način.

Članak 36.

(1) U roku tri godine nakon izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, nositelj dozvole obavezan je, sukladno član 40. stavak (3) Zakona, taj lijek staviti u promet.

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

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

(4) Lijek se ne može staviti u promet bez sprovedene analize prve serije lijeka sukladno sa člankom 79. stavak (1) točka b) Zakona.

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

DIO TREĆI - IZMJENA U DOKUMENTACIJI O LIJEKU

Članak 37.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavezan je, sukladno člankom 44. Zakona, Agenciji prijaviti svaku izmjenu u dokumentaciji o lijeku na temelju koje je izdana dozvola za stavljanje lijeka u promet.

Članak 38.

(1) Izmjene mogu biti:

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

(2) Manje izmjene iz stavka (1) točka a) ovog članka mogu biti: izmjene Tipa IA_{in}, izmjene Tipa IA i izmjene tipa IB.

Članak 39.

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

Članak 40.

(1) Izmjena Tipa IA je izmjena koja ima samo minimalan utjecaj, ili nema uopće utjecaj na kvalitetu, sigurnost ili učinkovitost lijeka.

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

- a) izmjene čisto administrativne prirode koje su vezane za identitet i kontakt podatke:
 - 1) nositelj dozvole za lijek;
 - 2) proizvođača ili dobavljača bilo kojeg polaznog materijala, reagensa, intermedijera, djelatne tvari koja se koristi u proizvodnom procesu ili gotovom proizvodu;
- b) izmjene vezane za ukidanje bilo kojeg proizvodnog mjesta, uključujući mjesto proizvodnje aktivne tvari, intermedijera ili gotovog proizvoda, mjesto na kome se vrši pakiranje proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet, mjesta na kome se vrši kontrola serije;
- c) izmjene vezane za manje izmjene odobrenog postupka fizičko-kemijskog ispitivanja, pri čemu odgovarajuće validacije i rezultati pokazuju da je novi postupak najmanje ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja;
- d) izmjene vezane za izmjene specifikacija aktivne tvari ili ekscipijensa u cilju usklađivanja sa važećom monografijom Europske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje zemlje članice, pri čemu je izmjena izvršena isključivo u cilju usklađivanja s farmakopejom i specifikacije lijeka ostaju neizmjenjene;
- e) izmjene vezane za izmjene materijala za pakiranje koji ne dolazi u dodir s lijekom, koji ne utječe na dostavu, uporabu, sigurnost ili stabilnost lijeka;
- f) izmjene vezane za uspostavljanje strožijih specifikacijskih limita, pri čemu promjena nije posljedica obaveze proistekle iz prethodne procjene specifikacijskih pregleda limita i nije posljedica neočekivanih događaja koji su nastali tijekom proizvodnje.

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

(4) Ukoliko neka izmjena koja pripada izmjenama iz stavka (2) ovog članka zahtijeva brzu prijavu Agenciji, odmah nakon implementacije, označava se kao izmjena Tipa IA_{in}.

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

Članak 41.

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

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

Članak 42.

(1) Veća izmjena Tipa II je izmjena koja može da ima značajan utjecaj na kvalitetu, sigurnost ili učinkovitost lijeka.

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

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

Članak 43.

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

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

(3) Izvanredna sigurnosna mjera ili mjere iz stavka (1) ovog članka je prihvaćena ako Agencija u roku od 24 sata od primitka pisane obavijesti ne zatraži poduzimanje dodatnih sigurnosnih mjera.

(4) Nositelj dozvole obavezan je, u slučaju iz stavka (1) i (2) ovog članka, Agenciji podnijeti zahtjev za odobrenje izmjene s dokumentacijom, sukladno odredbama ovog Pravilnika, najkasnije u roku od 15 dana od dana primjene izvanredne sigurnosne mjere.

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

Članak 44.

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

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

(3) Izmjena periodičnosti podnošenja „*PSUR*“-a može imati za posljedicu učestalije ili manje učestalo dostavljanje „*PSUR*“-a sukladno propisu o farmakovigilanci.

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

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

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

Članak 45.

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

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

a) na zahtjev Agencije, u najkraćem mogućem roku;

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

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

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

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

Članak 46.

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

a) Izmjene koje se odnose na djelatnu tvar:

- 1) drugi fizikalno-kemijski oblik djelatne tvari: so, ester, eter, kompleks, derivat i drugi (uz isti terapijski dio molekule) s tim da se značajno ne mijenjaju svojstva tvari glede učinkovitosti i sigurnosti primjene;

- 2) drugi stereokemijski oblik djelatne tvari: drugi izomer, smjesa izomera ili zamjena smjese izomera jednim izomerom (tj. zamjena racemat izomera) s tim da se značajno ne mijenjaju svojstva tvari glede učinkovitosti i sigurnosti primjene;
- 3) zamjena djelatne tvari biološkog podrijetla ili djelatne tvari dobivene biotehnologijom s drugom tvari neznatno različite kemijsko-fizičke strukture (molekulske), modifikacija vektora koji se upotrebljava da bi se proizveo antigen/izvor tvari, uključujući novu banku stanica iz različitog izvora s tim da se značajno ne mijenjaju svojstva tvari glede djelotvornosti i sigurnosti primjene;
- 4) novi ligand ili mehanizam vezanja za radiofarmaceutik;
- 5) zamjena otapala za ekstrakciju ili odnosa biljne tvari u biljnom preparatu pri čemu se značajno ne mijenjaju svojstva učinkovitosti i sigurnosti primjene.

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

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

(2) Uz zahtjev iz stavka (1) ovog članka podnositelj zahtjeva obavezan je dostaviti odgovarajuću dokumentaciju, sukladno odredbama Zakona i pravilnika donesenih na temelju Zakona, pozvati se na dijelove ranije dostavljene dokumentacije koja je primjenjiva za novi zahtjev.

Članak 47.

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

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

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

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

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

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

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

Članak 48.

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

Članak 49. (Grupiranje izmjena)

- (1) Jedna prijava može da sadrži više izmjena u sljedećim slučajevima:
- a) ako se istovremeno vrši jedna ista izmjena Tipa IA kod nekoliko različitih dozvola istog nositelja dozvole (npr. izmjena u tekstu upute koja je identična za više dozvola, izmjena nositelja dozvole, izmjena naziva ili adrese nositelja dozvole, proizvođača i sl);
 - b) ako se istovremeno vrši prijava više različitih izmjena na istu dozvolu, pod uslovom da te izjave spadaju u domen sljedećih slučajeva:
 - 1) Jedna od izmjena u skupini je zahtjeva za novu dozvolu za lijek („*extension of the MA*“);
 - 2) Jedna od izmjena u skupini je izmjena Tipa II, sve ostale izmjene u skupini su posljedične izmjene, te izmjene Tipa II;
 - 3) Jedna od izmjena u skupini je izmjena Tipa IB, sve ostale izmjene u skupini su izmjene koje su posljedične izmjene, te izmjene Tipa IB;
 - 4) sve izmjene u skupini su vezane isključivo za administrativne izmjene Sažetka karakteristika lijeka, Upute za pacijenta, obilježavanje pakiranja;
 - 5) sve izmjene u skupini su izmjene dosijea o djelatnoj tvari („*Active substance Master File*“, *ASMF*), dosijea o plazmi („*Plasma Master File*“, *PMF*) ili dosijea o antigenu za cjepiva („*Vaccine Antigen Master File*“, *VAMF*);
 - 6) sve izmjene u skupini su izmjene koje utječu na kvalitetu humane pandemijske influence cjepiva;
 - 7) sve izmjene u skupini su izmjene sustava farmakovigilance;
 - 8) sve izmjene u skupini su posljedica uvođenja hitnih sigurnosnih mjera;
 - 9) sve izmjene u skupini vezane su za provedbu harmoniziranih informacija unutar farmakoterapijske skupine lijekova („*given class labelling*“);
 - 10) sve izmjene u skupini su posljedica procjene periodičnog izvješća o sigurnosti „*PSUR*“;
 - 11) sve izmjene u skupini su posljedica postmarketinške studije provedene pod nadzorom nositelja dozvole.

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

Članak 50.

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

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

Članak 51.

(1) Agencija utvrđuje formalno-pravnu potpunost podnesenog zahtjeva i dokumentacije sukladno sa odredbama Zakona i ovog Pravilnika.

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

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

Članak 52.

Obrazac za prijavu izmjene popunjava se odvojeno za svaki farmaceutski oblik, jačinu, vrstu i veličinu pakiranja, osim u slučajevima definiranim člankom 49. ovog Pravilnika.

Članak 53.

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

(2) Iznimno, sukladno člankom 6. stavak (2) ovog Pravilnika, dokumentacija iz stavka (1) ovog članka može se priložiti u „*EU*“-dosiju.

(3) Sadržaj dokumentacije ovisi o predloženoj izmjeni.

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

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

(6) Broj primjeraka dokumentacije za izmjenu određuje Agencija.

Članak 54.

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

(2) Broj primjeraka dokumenata iz stavka (1) ovog članka određuje Agencija.

Članak 55.

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

- a) popunjeni obrazac za prijavu izmjene u dokumentaciji o lijeku;

- b) kliničko mišljenje s kritičkim osvrtom predloženog načina izdavanja lijeka bez recepta s obzirom na predloženu dozu lijeka i indikacije, te obrazloženjem iz kojeg je vidljivo da lijek ima veliku terapijsku širinu i ne predstavlja direktnu ili indirektnu opasnost pri primjeni bez ljekaraskog nadzora, ako se primjenjuje ispravno, odnosno sukladno odobrenim naputkom da su učinkovitost kao i nuspojave lijeka dobro poznata i ne zahtijevaju daljnja ispitivanja, da lijek nije namijenjen za parenteralnu primjenu, odnosno da je davanje lijeka bez recepta moguće s obzirom na veličinu pakiranja, farmaceutski oblik, najvišu pojedinačnu dozu ili dnevnu dozu ili druge uvjete uporabe lijeka;
- c) mišljenje o podnošljivosti lijeka zasnovano na literaturnim podacima ili ispitivanjima koja pokazuju nisku toksičnost lijeka, te poseban komentar interakcija lijeka i mogućih posljedica u primjeni, mogućih posljedica neispravne primjene lijeka s obzirom na dužu uporabu od propisane ili uporabu više doze od propisane i slično, zasnovane na praćenju lijeka u primjeni nakon stavljanja u promet kliničkim ispitivanjima i znanstvenim podacima;
- d) „PSUR“;
- e) podatke o potrošnji lijeka, te posebno podatke koji se odnose na iskustva u primjeni tog lijeka u drugim državama u kojima se izdaje bez recepta.

Članak 56.

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

(2) Odobrenje izmjena iz stavka (1) ovog članka, koja ne zahtijeva izmjenu rješenja o dozvoli za stavljanje lijeka u promet ili njegovih sastavnih dijelova, Agencija daje pisanom obavješću (Obrazac 3).

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

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

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

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

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

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

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

Članak 57.

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

Članak 58.

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

Članak 59.

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

(2) Odredbe iz stavka (1) ovog članka se ne primjenjuju ukoliko se radi o izmjenama zbog izvanrednih sigurnosnih mjera, sukladno člankom 43. ovog Pravilnika.

DIO ČETVRTI - OBNOVA DOZVOLE

Članak 60.

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

Članak 61.

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

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

Članak 62.

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

(2) Agencija će, u slučaju iz stavka (1) ovog članka, neovisno o roku važenja dozvole čija se obnova traži, zahtjeve riješiti istodobno i obnoviti dozvole sukladno Zakonu i ovom Pravilniku.

Članak 63.

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

- 1) popratno pismo s popisom lijekova za koje se podnose zahtjevi;
- 2) kopiju važeće dozvole/a;

3) sadržaj priložene dokumentacije;

4) obrazac zahtjeva za obnovu dozvole sa sljedećim dodacima:

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

Članak 64.

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

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

Članak 65.

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

- a) na temelju zaključka u priloženom „*PSUR*“-u;
- b) radi usklađivanja naziva za farmaceutski oblik i sukladno važećom farmakopejom u BiH.

(2) Za bilo koju drugu izmjenu mora se podnijeti poseban zahtjev za izmjenu u dokumentaciji.

Članak 66.

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

Članak 67.

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

(2) Modul 2 treba sadržavati dopune odgovarajućih ekspertnih izvješća u kojima će biti navedene i obrađene novine nastale u razdoblju od izdavanja prethodne dozvole, ili izjavu/e da navedenih novina nije bilo.

(3) Dio 5.3.6. iz stavka (1) ovog članka sadrži:

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

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

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

Članak 68.

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

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

Članak 69.

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

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

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

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

Članak 70.

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

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

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

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

Članak 71.

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

DIO ŠESTI - PRIJENOS DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Članak 72.

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

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

- a) podatke o gotovom lijeku za koji se traži prijenos dozvole (naziv gotovog lijeka, sastav, farmaceutski oblik, dozu, vrstu i veličinu pakiranja);
- b) dokaz o upisu pravne osobe sa sjedištem u BiH na koje se prenosi dozvola za stavljanje lijeka u promet u sudski registar (original ili ovjerena kopija ne starija od šest mjeseci od dana podnošenja zahtjeva);
- c) rješenje Ministarstva vanjske trgovine i ekonomskih odnosa BiH kojim je ugovor o zastupanju za poslove dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet verificiran;
- d) original izjave odgovorne osobe pravne osobe sa sjedištem u BiH, na koju se prenosi dozvola za stavljanje lijeka u promet da prihvaća prijenos dozvola, prava i dužnosti, odgovornosti za gotov lijek, te da prihvaća cjelokupnu dokumentaciju o lijeku na temelju koje je dozvola izdana kao i sve odobrene izmjene (navesti za koji gotov lijek, na koju drugu pravnu osobu i druge potrebne podatke);
- e) dokaz o pravu zastupanja – ugovor o zastupanju (original ili ovjerena kopija, ako ugovor o zastupanju nije zaključen na jednom od jezika koji su u službenoj uporabi u BiH isti mora biti propisno ovjeren i preveden od strane ovlaštenog sudskog tumača);
- f) izjavu odgovorne osobe pravne osobe sa sjedištem u BiH na koju se prenosi dozvola, da raspolaže, odnosno da je odredio odgovornu osobu za farmakovigilancu koja će mu biti neprekidno na raspolaganju („CV“, adresu, broj telefona i telefaksa), te opis farmakovigilantnog sustava i po potrebi Plana upravljanja rizikom;
- g) prijedlog Sažetka karakteristika lijeka, Upute za pacijenta i označavanja lijeka (s podacima o pravnoj osobi na koju se prenosi dozvola);
- h) potvrdu o uplaćenju državnoj pristojbi i plaćenim troškovima postupka.

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

Članak 73.

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

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

DIO SEDMI - PRIJELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 74.

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

Članak 75.

Sukladno člankom 9. ovog Pravilnika, ravnatelj Agencije će posebnom odlukom definirati rokove, format i ostale potrebne uvjete za podnošenje zahtjeva u obliku elektroničkog „CTD“-formata (tzv. „e-CTD“).

Članak 76.

Gramatička terminologija korištenja muškog roda u ovom Pravilniku podrazumijeva uključivanje oba spola.

Članak 77.

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

Članak 78.

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

Članak 79.

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

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

Broj:
Datum:

MINISTAR
Mr. Sredoje Nović

DODATAK I

DOKUMENTACIJA O LIJEKU

1. SADRŽAJ ZAJEDNIČKOG TEHNIČKOG DOKUMENTA

MODUL 2	SAŽECI ZAJEDNIČKOG TEHNIČKOG DOKUMENTA
2.1	Pregled sadržaja dokumentacije 2, 3, 4 i 5 Modula
2.2	Uvod
2.3	Izvješća eksperta o kemijskoj, farmaceutskoj i biološkoj dokumentaciji
2.4	Izvješća eksperta o pretkliničkoj dokumentaciji
2.5	Izvješća eksperta o kliničkoj dokumentaciji
2.6	Sažetak pretkliničke dokumentacije
2.6.1	Uvod
2.6.2	Sažetak farmakoloških podataka
2.6.3	Tabelarni prikaz sažetka farmakoloških podataka
2.6.4	Sažetak farmakokinetičkih podataka
2.6.5	Tabelarni prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka
2.6.6	Sažetak toksikoloških podataka
2.6.7	Tabelarni prikaz sažetka toksikoloških podataka
2.7	Sažetak kliničke dokumentacije
2.7.1	Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i odgovarajuće analitičke metode

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

3.2.P.2.1.1	Djelatna tvar
3.2.P.2.1.2	Pomoćne tvari
3.2.P.2.2	Gotov lijek
3.2.P.2.2.1	Razvoj formulacije
3.2.P.2.2.2	Predoziranje
3.2.P.2.2.3	Fizičko-kemijske i biološke osobine
3.2.P.2.3	Razvoj proizvodnog postupka
3.2.P.2.4	Unutarnje pakiranje
3.2.P.2.5	Mikrobiološke karakteristike
3.2.P.2.6	Podaci o kompatibilnosti
3.2.P.3	<i>Proizvodni postupak</i>
3.2.P.3.1	Proizvođači
3.2.P.3.2	Proizvodna receptura
3.2.P.3.3	Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole
3.2.P.3.4	Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda
3.2.P.3.5	Provjera valjanosti i/ili evaluacija proizvodnog postupka
3.2.P.4	<i>Provjera kvaliteta pomoćnih tvari</i>
3.2.P.4.1	Zahtjevi kvalitete
3.2.P.4.2	Analitički postupci/metode
3.2.P.4.3	Validacije analitičkih postupaka/metoda
3.2.P.4.4	Obrazloženje zahtjeva kvaliteta
3.2.P.4.5	Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog podrijetla
3.2.P.4.6	Nove pomoćne tvari
3.2.P.5	<i>Kontrola kvalitete gotovog lijeka</i>
3.2.P.5.1	Zahtjevi kvaliteta
3.2.P.5.2	Analitički postupci/metode
3.2.P.5.3	Validacije analitičkih postupaka/metoda
3.2.P.5.4	Rezultati analize proizvodnih serija
3.2.P.5.5	Karakterizacija onečišćenja
3.2.P.5.6	Obrazloženje postavljenih zahtjeva kvalitete
3.2.P.6	<i>Uporedni standardi ili tvari</i>
3.2.P.7	<i>Primarno pakiranje</i>
3.2.P.8	<i>Stabilnost gotovog lijeka</i>
3.2.P.8.1	Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti
3.2.P.8.2	Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja
3.2.P.8.3	Rezultati ispitivanja stabilnosti
3.2.A	<i>Dodaci</i>
3.2.A.1	Prostori i oprema (samo za biološke lijekove)
3.2.A.2	Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima

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

5.3.2	Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu
5.3.3	Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima
5.3.4	Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima
5.3.5	Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti
5.3.6	Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet – Periodična izvješća o sigurnosti
5.3.7	Test-liste i Individualna izvješća
5.4	Literaturni podaci

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

MODUL 2

SAŽECI ZAJEDNIČKOG TEHNIČKOG DOKUMENTA

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

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

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

2.2 Uvod

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

2.3 Izvješća eksperata o kemijskoj, farmaceutskoj i biološkoj dokumentaciji

Izvješća trebaju sadržavati pregled podataka koji se odnose na kemijsku, farmaceutsku i biološku dokumentaciju.

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

Izvješća trebaju biti urađena sukladno sa sadržajem i oblikom odgovarajućih podataka Modula 3.

2.4 Izvješća eksperata o pretkliničkoj dokumentaciji

Potrebna je cjelovita i kritička ocjena pretkliničkog ispitivanja lijeka na životinjama/“*in vitro*”. Pritom treba biti obuhvaćena rasprava i opravdanje za plan testiranja i za odstupanje od važećih smjernica.

Osim za biološke lijekove, treba dati ocjenu onečišćenja i razgradnih produkata zajedno s njihovim

potencijalnim farmakološkim i toksikološkim djelovanjima. Potrebno je prikazati utjecaj svih razlika u hiralnosti, kemijskom obliku i profilu onečišćenja između sastojaka korištenih u pretkliničkim ispitivanjima i lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Za svaku novu djelatnu tvar potrebno je izraditi posebnu ocjenu sigurnosti.

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

2.5 Izvješća eksperata o kliničkoj dokumentaciji

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

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

Potrebno je objasniti pitanja učinkovitosti ili sigurnosti uočene tijekom razvoja, kao i neriješena pitanja.

2.6 Sažetak pretkliničke dokumentacije

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

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

2.7 Sažetak kliničke dokumentacije

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

Sažeti klinički podaci trebaju biti navedeni prema sljedećem redoslijedu:

- a) Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i odgovarajuće analitičke metode,
- b) Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije,
- c) Sažetak o kliničkoj djelotvornosti,
- d) Sažetak o kliničkoj sigurnosti,
- e) Kratki sadržaj pojedinačnih ispitivanja.

MODUL 3 KVALITET

1. Priložena kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija treba sadržavati sve relevantne podatke o aktivnoj tvari i gotovom lijeku i to: podatke o farmaceutskom razvoju i proizvodnom postupku, podatke o dokazivanju strukture i ostalim karakteristikama aktivne supstance, zahtjevima i metodama ispitivanja za provjeru kvalitete, stabilnosti, te sastavu i obliku pakiranja gotovog lijeka.
2. Potrebno je dostaviti posebne podatke o djelatnoj tvari i gotovom lijeku.
3. Potrebno je priložiti podatke o polaznim tvarima i sirovinama koje se koriste u postupcima proizvodnje djelatne tvari i podatke o pomoćnim tvarima koje su u sastavu gotovog lijeka.
4. Sve postupke i metode koji se koriste u proizvodnji, te provjeri kvaliteta djelatne tvari i gotovog lijeka treba opisati sa svim pojedinostima potrebnim za ponovno provođenje istih postupaka. Sve metode i postupci ispitivanja moraju biti sukladno trenutnim znanstvenim dostignućima, te moraju biti validirane, a rezultati provedenih ispitivanja validacije trebaju biti priloženi. U slučaju da su metode opisane u Europskoj farmakopeji, umjesto opisa metode treba navesti odgovarajuću monografiju i opće poglavlje Europske farmakopeje.
5. Za sve tvari i farmaceutske oblike koji se nalaze u Europskoj farmakopeji primjenjuju se odgovarajuće monografije Europske farmakopeje. Ako se tvari koje posjeduju monografiju u Europskoj farmakopeji dobivaju metodama pri čemu zaostaju onečišćenja koja nisu opisana u monografiji Europske farmakopeje, odgovornost je korisnika tvari (podnositelja zahtjeva) provjeriti da li se ta onečišćenja trebaju identificirati/kvalificirati ovisno o njihovom sadržaju, prirodi, maksimalnoj dnevnoj dozi i mjerodavnom pragu identifikacije/kvalifikacije, a sukladno općom monografijom Europske farmakopeje "Tvari za farmaceutsku uporabu (2034)", dio koji se odnosi na srodne supstance.

Ukoliko se kontrola novog onečišćenja može provesti metodom opisanom u individualnoj monografiji, potrebno je dostaviti podatke o validaciji metode tog onečišćenja. Ukoliko se metoda opisana u monografiji ne može primjeniti za kontrolu novog onečišćenja, potrebno je opisati novu metodu s podacima o validaciji.

U slučaju da zahtjev kvalitete naveden u monografiji Europske farmakopeje nije dovoljan da se utvrdi kvalitet supstance, Agencija može od podnositelja zahtjeva zatražiti postavljanje prikladnijeg zahtjeva kvalitete. Agencija će o tome obavijestiti tijelo nadležno za farmakopeju, a podnositelj zahtjeva dužan je to nadležno tijelo obavijestiti o pojedinostima navedenih nedostataka, te o uvedenim dodatnim zahtjevima.

U tom slučaju tijelo nadležno za farmakopeju obavještava Tajništvo Europske farmakopeje i daje prijedlog za reviziju navedene monografije.

6. Kada djelatna tvar i/ili polazna tvar i sirovina, ili pomoćna tvar posjeduju monografiju u Europskoj farmakopeji, proizvođač može posjedovati certifikat koji potvrđuje da je kvalitet tvari sukladno zahtjevima definiranim u monografiji („CEP“), izdan od strane Europskog direktorata za kvalitet lijekova i zaštitu zdravlja („EDQM“). U tom slučaju podnositelj zahtjeva treba priložiti važeći certifikat u odgovarajućem dijelu dokumentacije. Certifikat o sukladnosti s monografijom Europske farmakopeje („CEP“) zamjenjuje sve relevantne podatke za djelatnu tvar u odgovarajućim dijelovima ovog Modula.
7. Ako polazne tvari i sirovine, djelatne tvari ili pomoćne tvari nisu opisane u Europskoj farmakopeji, može se prihvatiti udovoljavanje monografiji važeće farmakopeje u nekoj zemlji EU. Kada takve monografije ne postoje može se prihvatiti udovoljavanje monografiji važeće

farmakopeje iz neke od ostalih zemalja, a u takvim slučajevima u dokumentaciji treba priložiti kopiju monografije, uz podatke o validaciji monografijom propisanih postupaka ispitivanja, te prema potrebi i prijevod monografije.

8. Za potpuno kemijski definiranu djelatnu tvar proizvođač djelatne tvari ili podnositelj zahtjeva mogu zatražiti da se podaci o:
 - (I) detaljnom opisu proizvodnog postupka,
 - (II) provjeri kvalitete tijekom proizvodnje i
 - (III) validaciji proizvodnog postupka,dostave izravno Agenciji od proizvođača aktivne supstance u obliku Glavne dokumentacije o djelatnoj tvari („*Active Substance Master File*“ *ASMF*). U tom slučaju proizvođač mora podnositelju zahtjeva dostaviti sve podatke neophodne da podnositelj zahtjeva preuzme potpunu odgovornost za gotov lijek. Proizvođač djelatne tvari mora pismeno potvrditi da će osigurati ujednačen kvalitet svih proizvedenih serija djelatne tvari, te da neće mijenjati proizvodni postupak ili zahtjeve kvaliteta a da o tome prethodno ne obavijesti podnositelja zahtjeva. Dokumentacija i podaci o takvoj izmjeni trebaju biti dostavljeni Agenciji, te također i podnositelju zahtjeva, ukoliko se radi o podacima iz otvorenog dijela „*ASMF*“-a.
9. Za tvari koje mogu biti rizične s obzirom na prenos životinjske spongiformne encefalopatije- „*TSE/BSE*“ (tvari podrijetlom od preživača), propisane su posebne mjere koje uključuju dokazivanje nerizičnosti korištenih tvari u svakoj fazi postupka proizvodnje, odnosno usklađenost s općim člankom Europske farmakopeje „Preparati sa rizikom prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije (1483)“ i općim tekstom Europske farmakopeje za biološke preparate 5.2.8. „Smanjenje rizika prijenosa agenasa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova“. Najprikladniji način za potvrdu nerizičnosti/sukladnosti s navedenim je dostavljanje Certifikata o sukladnosti s pomenutom monografijom i tekstom Europske farmakopeje izdanog od „*EDQOM*“ ili izjave proizvođača sirovina o odsutnosti „*BSE/TSE*“ s podacima o korištenoj animalnoj vrsti i zemlji podrijetla.
10. Moraju se dostaviti podaci o procjeni rizika od moguće kontaminacije stranim tvarima, koje uobičajeno nisu prisutne u sastavu lijeka, bilo da su virusnog ili nevirusnog podrijetla kako je propisano u „*Ph. Eur.*“ i odgovarajućim Smjernicama EU.
11. Ako se u nekoj od faza proizvodnog postupka i provjera kvalitete gotovog lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba biti detaljno opisana.
12. Za medicinsko sredstvo koje se koristi s gotovim lijekom potrebno je u odgovarajućem dijelu dokumentacije, ako je to primjenjivo, priložiti ocjenu sukladnosti medicinskog sredstva sukladno odredbama Zakona i pravilnika donesenih na temelju ovog Zakona. Posebnu pozornost treba obratiti na sljedeće.

3.2.S. Djelatna tvar

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

a) Potrebno je dostaviti podatke o nomenklaturi djelatne tvari, uključujući „*INN*“ naziv, naziv prema važećoj farmakopeji u BiH ili Europskoj farmakopeji ukoliko postoji, te kemijski naziv tvari. Također treba priložiti strukturnu formulu, uključujući i podatke o relativnoj i apsolutnoj stereokemiji, molekulsku formulu i relativnu molekulsku masu. Za biotehnoške lijekove potrebno je, ukoliko je to primjenjivo, dostaviti šematski prikaz toka aminokiselina i podatke o relativnoj molekulskoj masi. Dodatno treba priložiti popis fizičko-kemijskih i drugih bitnih karakteristika djelatne tvari, uključujući

podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

b) Polaznim tvarima smatraju se sve tvari od kojih se proizvodi ili iz kojih se ekstrahuje djelatna tvar. Za biološke lijekove polaznim tvarima smatraju se sve tvari biološkog podrijetla kao što su mikroorganizmi, organi i tkiva biljnog ili životinjskog podrijetla, ćelije ili tekućine (uključujući plazmu i krv) ljudskog ili životinjskog podrijetla i biotehnoške inovativne tvorevine stanica (stanični supstrati, bez obzira da li su rekombinantnog ili drugog podrijetla, uključujući i primarne stanice).

Biološki lijek je lijek čija je djelatna tvar biološkog podrijetla. Tvar biološkog podrijetla je tvar koja se proizvodi ili ekstrahuje iz bioloških izvora, a njena karakterizacija i provjera kvalitete zahtijeva kombinaciju fizičko-kemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno s poznavanjem proizvodnog postupka i njegove provjere. Biološkim lijekovima smatraju se imunološki lijekovi i lijekovi iz ljudske krvi ili ljudske plazme.

Sve druge tvari koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji djelatnih tvari ali iz kojih djelatna tvar ne potječe poput reagensi, mediji za stanične kulture, fetalni goveđi serum, aditivi, te hromatografski puferi itd. definiraju se kao sirovine.

3.2.S.2. Postupak proizvodnje djelatne tvari

a) Za opis proizvodnog postupka i provjere kvalitete tijekom postupka treba dostaviti primjerene podatke sukladno s najnovijim znanstvenim i tehničkim dostignućima.

b) Potrebno je dostaviti popis svih tvari potrebnih za proizvodnju djelatne tvari, uz navođenje gdje se koja tvar koristi u postupku, te podatke o kvaliteti i provjeri tih tvari. Također je potrebno dostaviti podatke o prikladnosti navedenih tvari za predviđenu uporabu.

Dodatno treba dostaviti popis tvari, uključujući i podatke o njihovom kvalitetu. Potrebno je za sve proizvođače priložiti i naziv, adresu i opis dijela proizvodnje za koju je proizvođač odgovoran, uključujući i ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju djelatne tvari ili provjeru kvaliteta.

c) Za biološke lijekove potrebno je dostaviti dodatne podatke o izvoru/podrijetlu polaznih tvari što treba biti opisano i dokumentirano, te potvrde o „BSE /TSE“ nerizičnosti djelatne tvari. Ako se upotrebljavaju stanične banke, potrebno je pokazati da se karakteristike stanica ne mijenjaju tijekom proizvodnje i kasnije. Sjemenski sojevi, stanične banke, pulovi seruma ili plazme i druge tvari biološkog podrijetla, te kad je to moguće i tvari iz kojih su dobivene, trebaju biti ispitane na prisutnost stranih tvari.

U slučaju prisutnosti potencijalno patogenih stranih tvari, koje se ne može izbjeći, takve sirovine mogu se koristiti samo ukoliko je u daljnjem postupku proizvodnje osigurano uklanjanje i/ili inaktivacija navedenih patogenih stranih tvari, što treba potvrditi podacima o validaciji. Kad god je to moguće proizvodnja cjepiva treba se zasnivati na sustavu sjemenskih sojeva, te na provjerenim staničnim bankama. Za bakterijska i virusna cjepiva karakteristike zaraznih tvari trebaju biti dokazane na sjemenskim sojevima. Također, za živa cjepiva stabilnost atenuacijskih karakteristika treba biti dokazana na sojevima, a ukoliko ovaj dokaz nije dovoljan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u postupku proizvodnje.

Za lijekove derivate ljudske krvi ili plazme potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o podrijetlu, kriterijima i postupcima za prikupljanje, prijevozu i skladištenju polaznih tvari, sukladno Dodatkom II ovoga Pravilnika.

Također je potrebno priložiti opis proizvodnih pogona i opreme.

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

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

f) Potrebno je priložiti opis i obrazloženje značajnih izmjena u proizvodnom postupku i/ili mjestu proizvodnje djelatne tvari, provedenih tijekom razvoja lijeka.

g) Za lijekove derivate ljudske krvi ili plazme potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o podrijetlu, kriterijima i postupcima za prikupljanje, transportu i skladištenju polaznih tvari, sukladno Dodatkom II ovoga Pravilnika.

3.2.S.3. Karakterizacija djelatne tvari

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim karakteristikama djelatne tvari, odnosno podatke o potvrdi strukture djelatne tvari pomoću fizikalno-kemijskih i/ili imunokemijskih i/ili bioloških metoda, te podatke o nečišćenjima.

3.2.S.4. Provjera kvalitete djelatne tvari

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevu kvalitete za redovitu provjeru djelatne tvari, obrazloženje odabira navedenih zahtjeva kvalitete, te opis metoda ispitivanja uz podatke o validaciji. Također je potrebno dostaviti rezultate provjere kvalitete pojedinih serija djelatnih tvari proizvedenih u fazi razvoja.

3.2.S.5. Usporedni standardi ili usporedne referentne tvari

Usporedni standardi trebaju biti utvrđeni i detaljno opisani. Ako je to primjenjivo, trebaju se koristiti kemijski i biološki usporedni standardi Europske farmakopeje.

3.2.S.6. Primarno pakiranje djelatne tvari

Potrebno je priložiti opis i zahtjeve kvaliteta za primarno pakiranje za čuvanje djelatne tvari.

3.2.S.7. Stabilnost djelatne tvari

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

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

c) Također je potrebno dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti djelatne tvari nakon dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet.

3.2.P. Gotov lijek

3.2.P.1. Opis i sastav gotovog lijeka

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

- djelatnu tvar;
- pomoćne tvari bez obzira na podrijetlo i količinu, uključujući boje, konzervanse, adjuvant, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, pojačivače okusa i aromatske tvari i drugo;
- vanjske sastojke lijeka predviđene za unos u organizam/primjenu na bolesniku (tvrde i meke kapsule, rektalne kapsule, obložene i filmom obložene tablete i drugo).

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

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

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

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

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

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

b) engleskom jeziku:

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

- za druge tvari navodi se „*INN*“ preporučeno od Svjetske zdravstvene organizacije ili točan znanstveni naziv, za ostale tvari koje nemaju ništa od navedenog, treba navesti podrijetlo i postupak dobivanja i te podatke dopuniti ostalim relevantnim;

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

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava djelatne tvari u gotovom lijeku, neophodno je navesti, ovisno od farmaceutskog oblika, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena za svaku djelatnu tvar. Za djelatne tvari prisutne u obliku spoja ili derivata mora se navesti njihova ukupna masa, te ukoliko je potrebno i relevantno, masa djelatnog dijela molekule. Za lijekove s novom djelatnom tvari kvantitativni sastav djelatne tvari koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba se sustavno izražavati kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, s istom djelatnom tvari, kvantitativni sastav treba se izražavati na isti način. Za tvar koja se ne može molekularni definirati koristiti jedinice biološke aktivnosti koje trebaju biti međunarodne postrojbe prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ako postoje. Ako za tu tvar nisu definirane međunarodne postrojbe, biološka aktivnost treba biti izražena na takav način da nedvosmisleno iskazuje biološku aktivnost, uz uporabu jedinica Europske farmakopeje, gdje je to moguće.

3.2.P.2. Farmaceutski razvoj

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

a) Potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari, te ključne fizičko-kemijske karakteristike djelatne tvari koje mogu utjecati na učinkovitost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih djelatnih tvari u slučaju lijekova s kombinacijom djelatne tvari;

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

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

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

e) Treba obratiti pažnju i dokumentirati sve fizičko-kemijske i biološke parametre bitne za učinkovitost gotovog lijeka;

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

g) Potrebno je dostaviti podatke o prikladnosti unutarnjeg pakiranja te je potrebno uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i unutarnjeg pakiranja;

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

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

3.2.P.3. Proizvodni postupak za gotov lijek

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

Opis mora sadržavati sljedeće:

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

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

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

- za sterilne lijekove, podatke o sterilizaciji i/ili aseptičkom postupku;

- detaljnu proizvodnu recepturu.

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

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

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru sukladnosti gotovog lijeka s recepturom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotov lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih djelatnih tvari (ili

svih pomoćnih tvari koje imaju iste zahtjeve kao djelatna tvar). Isto se odnosi na slučaj kada kvaliteta gotovog lijeka ovisi od ispitivanja koja se provode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek definiran postupkom proizvodnje.

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

3.2.P.4. Provjera pomoćnih tvari

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

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

c) Posebnu pozornost treba obratiti na pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog podrijetla. Potrebno je priložiti dokaze o posebnim mjerama za sprječavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije „TSE/BSE“, odnosno podatke o „TSE/BSE“ nerizičnosti pomoćnih tvari.

d) Nove pomoćne tvari:

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

Također je potrebno dostaviti dokumentaciju s detaljnim kemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima za pomoćnu tvar.

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

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

3.2.P.5. Provjera kvalitete gotovog lijeka

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

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja aktivne tvari u gotovom lijeku smije biti $\pm 5\%$ u trenutku proizvodnje. Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevima kvalitete (za puštanje lijeka u promet i u roku uporabe), obrazloženje izbora zahtjeva kvalitete, opis analitičkih postupaka i podatke o validaciji.

3.2.P.6. Usporedni standardi ili usporedne tvari

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

3.2.P.7. Pakiranje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis unutarnjeg pakiranja i načina zatvaranja, uključujući popis svih materijala koji dolaze u dodir s lijekom, te njihove zahtjeve kvalitete. Zahtjevi kvalitete moraju uključivati kemijski opis i identifikaciju navedenih supstanci. Prema potrebi prilažu se opis i podaci o validaciji nefarmakopejskih metoda.

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

3.2.P.8. *Stabilnost gotovog lijeka*

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

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

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

MODUL 4

IZVJEŠĆA O PRETKLINIČKIM ISPITIVANJIMA

4.1. *Oblik i prikaz*

Sadržaj

Izvešća o ispitivanjima

Farmakologija:

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

Farmakokinetika:

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

Toksikologija:

- toksičnost pojedinačne doze,
- toksičnost ponovljenih doza,
- genotoksičnost: „*In vitro*“,
- „*In vivo*“ (uključujući potporne toksikološko-kinetičke evaluacije),

- kancerogenost: dugotrajna ispitivanja kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja,
- ostala ispitivanja,
- ispitivanja toksičnog utjecaja na reprodukciju i razvoj,
- ispitivanja utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj,
- ispitivanja utjecaja na embrio-fetalni razvoj,
- ispitivanja utjecaja na prenatalni i postnatalni razvoj,
- ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dodatno dozira i/ili prati,
- ispitivanja lokalne podnošljivosti,
- ostala ispitivanja toksičnosti: antigenost, imunotoksičnost, mehanička ispitivanja,
- ispitivanja ovisnosti, ispitivanja metabolita, ispitivanja onečišćenja i druga.

Literaturni podaci

4.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

(1) Posebnu pozornost treba obratiti na sljedeće:

Farmakološka i toksikološka ispitivanja moraju utvrditi:

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

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

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

U određivanju programa ispitivanja mora se uzeti u obzir da:

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

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

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

4.2.1. Farmakologija

Farmakološka ispitivanja moraju slijediti dva različita pristupa:

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

- drugo, treba ispitati moguća neželjena farmakodinamička djelovanja tvari na fiziološke funkcije. Ispitivanja trebaju biti izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega. Eksperimentalne tehnike (osim ako su dio standardne procedure) moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a istraživač mora utvrditi njihovu valjanost. Svaku sumnju na promjenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene supstance treba istražiti.

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

4.2.2. Farmakokinetika

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

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

Podaci o raspodjeli i izlučivanju, neophodni su:

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

„*In vitro*“ ispitivanja takođe mogu biti izvedena s prednošću upotrebe humanog materijala u poređenju sa materijalom životinjskog podrijetla (npr. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

Potrebno je farmakokinetičko ispitivanje svih farmakološki djelatnih tvari.

U slučaju novih kombinacija poznatih tvari koje su bile ispitivane sukladno najnovijim znanstvenim saznanjima, farmakokinetička ispitivanja nisu neophodna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih djelovanja opravdavaju njihovo izostavljanje.

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

4.2.3. Toksikologija

a) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze djelatne tvari, ili više tvari koje se nalaze u

lijeku, u omjerima i fizičko-kemijskom stanju u kojima su prisutni u lijeku.

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze mora biti izvedeno sukladno najnovijim znanstvenim saznanjima u području toksikologije.

b) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze trebaju otkriti fiziološke i/ili anatomske-patološke promjene izazvane ponovljenom primjenom ispitivane djelatne tvari ili kombinacije djelatne tvari, te odrediti povezanost promjena s doziranjem.

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

c) Genotoksičnost

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

d) Kancerogenost

Ispitivanja za otkrivanje kancerogenih djelovanja potrebno je provoditi:

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

e) Reproductivna i razvojna toksičnost

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

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

Izostavljanje ovih ispitivanja mora biti odgovarajuće opravdano.

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

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

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

f) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je utvrditi da li su lijekovi (i djelatna tvar i pomoćne tvari) podnošljivi na dijelovima tijela koji mogu doći u kontakt sa lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj upotrebi. Program ispitivanja treba biti takav da se bilo koje mehaničko djelovanje primjene ili

samo fizičko-kemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamičkih djelovanja.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je provoditi sa lijekom koji je namijenjen za ljudsku uporabu, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćne supstance u kontrolnoj/kontrolnim skupini/skupinama. Ako je potrebno trebaju se uključiti kontrolne skupine s pozitivnom kontrolom.

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

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

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

MODUL 5

IZVJEŠĆA O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

5.1. Oblik i prikaz

Opći koncept dijela 5:

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

- Izvješća o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima
- Izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koju formalno integriranu analizu, meta-analizu i vezanu analizu
- Ostala Izvješća o ispitivanjima
- *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*
- Literaturni podaci

5.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće:

a) Klinički podaci moraju omogućiti donošenje zadovoljavajuće osnovanog i znanstveno valjanog mišljenja da li lijek zadovoljava kriterije za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate kliničkih ispitivanja, što znači i povoljne i nepovoljne;

b) Kliničkim ispitivanjima moraju uvijek prethoditi adekvatna farmakološka i toksikološka testiranja koja se provode na životinjama sukladno zahtjevima Modula 4. Ispitivač se mora upoznati sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja, te stoga, podnositelj mu mora osigurati barem upute za ispitivača koje sadrže sve značajne podatke poznate prije početka kliničkog ispitivanja uključujući kemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetičke i farmakodinamičke podatke kod životinja, te rezultate ranijih kliničkih ispitivanja sa adekvatnim podacima kojima se može opravdati priroda, stupanj i dužina trajanja predloženog ispitivanja. Potpuna farmakološka i toksikološka izvješća dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog podrijetla trebaju se istražiti prije početka ispitivanja kako bi se osiguralo da se ne dogodi prenos infektivnih agenasa.

c) Nositelji dozvole moraju pripremiti osnovnu dokumentaciju o kliničkom ispitivanju (uključujući test-liste) koje vlasnici podataka moraju čuvati:

- najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja;
- ili najmanje dvije godine nakon posljednjeg davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- ili najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

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

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

Svaka promjena vlasnika podataka treba biti dokumentovana.

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

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

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

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

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

- 1) broj i spol liječenih ispitanika;
- 2) odabir i starosnu raspodjelu po skupinama pacijenata koji su ispitivani, te uporednim test skupinama;
- 3) broj pacijenata preuranjeno isključenih iz ispitivanja, te razloge za takvo isključenje;
- 4) podatke o upravljačkoj grupi ukoliko su provedena kontrolirana ispitivanja prema gore navedenim uvjetima.

Kontrolna skupina:

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

5) učestalost uočenih nuspojava;

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

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

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

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

- bilo kojem znaku navikavanja, ovisnosti ili poteškoći pri prestanku liječenja kod pacijenata;
- bilo kojoj interakciji koja je bila primjećena sa drugim lijekom istovremeno primjenjenim;
- kriterijima koji određuju isključivanje određenih pacijenata iz ispitivanja;
- bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tokom ispitivanja ili unutar razdoblja praćenja.

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

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

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

5.2.1. Izvješća o bioekvivalenciji

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

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

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

5.2.3. Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima

a) Sljedeće farmakokinetičke karakteristike trebaju biti opisane:

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

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

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

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

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

Farmakokinetičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari, trebaju biti ispitane.

5.2.4. Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima

- a) Treba biti prikazano farmakodinamičko djelovanje u korelaciji s djelotvornošću, uključujući:
- odnos doze i odgovora, te njegov vremenski tok,
 - opravdanost za doziranje i uvjete primjene,

- mehanizam djelovanja, ako je moguće.

Farmakodinamičko djelovanje koje nije povezano sa djelotvornošću treba biti opisano.

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

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

Farmakokinetičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari, trebaju biti ispitane.

5.2.5. Izvješća o ispitivanjima efikasnosti i sigurnosti

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

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

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

2) Plan ispitivanja mora sadržavati temeljit opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje pacijenta (uključujući proračune vrijednosti ispitivanja), stupanj važnosti, koji će se koristiti, te opis statističke jedinice. Mjere poduzete kako bi se izbjegla pristrasnost, posebno metode slučajnog odabira, trebaju biti dokumentovane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolisano ispitivanje. Podaci o sigurnosti primjene trebaju biti ocijenjeni s posebnom pažnjom posvećenom djelovanjima koja rezultiraju promjenama doze ili potrebom za istovremenim liječenjem ozbiljnih nuspojava, dejstava koja rezultiraju izuzećem ispitanika i smrtnim ishodima. Svaki pacijent ili skupina pacijenata s povećanim rizikom trebaju biti identifikovani i posebnu pažnju treba obratiti potencijalno osjetljivim bolesnicima koji mogu biti prisutni u malim brojevima, npr. djeca, trudnice, stariji, populacija sa poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije sigurnosti primjene za moguću primjenu lijeka, treba biti opisana.

5.2.5.2. Izvješća o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama

Izvješća o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima, ukoliko postoje, trebaju biti priloženi.

5.2.6. Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

Ako lijek već ima dozvolu za stavljanje u promet u drugim državama, trebaju biti priloženi podaci vezani za nuspojave predmetnog lijeka i lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar u odnosu na doze koje se primjenjuju u praksi.

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

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

DODATAK II

ZAHTJEVI I SADRŽAJ DOKUMENTACIJE ZA POSEBNE GRUPE LIJEKOVA

1. Derivati krvi i krvne plazme

Sadržaj Glavne dokumentacije o plazmi mora sadržavati sljedeće podatke:

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

2. Cjepiva

Sadržaj Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva mora sadržavati sljedeće podatke:

	Djelatna tvar
1.	Opći podaci koji uključuju podatke o udovoljavanju zahtjeva navedenim u važećoj monografiji/monografijama Europske farmakopeje
2.	Podaci o proizvodnji aktivne supstance: podaci o proizvodnom postupku, podaci o početnim tvarima/izvornim tvarima, sirovinama, posebne mjere koje se odnose na „TSE“ i slučajne agense, te podaci o pogonima i opremi

3.	Karakterizacija djelatne tvari
4.	Kontrola kvaliteta djelatne tvari
5.	Referentni standardi i materijali
6.	Spremnik/kontaktna ambalaža
7.	Stabilnost djelatne tvari

3. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

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

2.1 Radiofarmaceutici

Modul 3

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

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

c) Polazne sirovine uključuju ciljne tvari za zračenje;

d) Treba uzeti u obzir kemijsku/radiokemijsku čistoću i njen odnos prema bioraspoloživosti;

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

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

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

h) Za radionuklidne komplete, zahtjev kvaliteta gotovog lijeka treba uključivati ispitivanja karakteristika lijeka nakon radioobilježavanja. Treba uključiti odgovarajuća ispitivanja radiokemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene tvari. Treba identificirati i odrediti sadržaj svake temeljne tvari za radioobilježavanje.

i) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, kitove radionuklida i radioobilježene lijekove. Također treba dokumentovati stabilnost tijekom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznom spremniku.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana sa dozom zračenja. U dijagnozi to je posljedica korištenja radiofarmaceutika, u terapiji to je željeno svojstvo. Procjena sigurnosti i učinkovitosti radiofarmaceutika prema tome treba da obuhvati zahtjeve za lijek i sa gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentovati

izloženost organa/tkiva zračenju. Procjenu absorbovane doze zračenja treba izračunati prema specifičnom, internacionalno poznatom sustavu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

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

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za radioobilježavanja

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

Modul 3

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

Modul 4

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

Modul 5

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

4. HOMEOPATSKI LIJEKOVI

Modul 3

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

a) Naziv

Latinski naziv homeopatskog izvora naveden u dokumentaciji podnijetoj uz zahtjev za davanje dozvole mora biti usklađen sa latinskim naslovom monografije u Europskoj farmakopeji, ili u odsutnosti iste, u farmakopeji države članice Europske Unije. Ukoliko je bitno, navode se i tradicionalni/općeprihvaćeni nazivi koji se koriste u svakoj zemlji članici.

b) Provjera polaznih sirovina

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

sadržavati podatke o homeopatskom izvoru.

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

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

c) Provjera/ispitivanje gotovog proizvoda

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

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

d) Ispitivanje stabilnosti

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

Modul 4

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

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

5. HERBALNI LIJEKOVI

Modul 3

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

(1) Biljne tvari i biljni pripravci

Izrazi „biljne tvari i pripravci“ treba smatrati istovjetnim izrazima „biljne droge i biljni pripravci“, u skladu sa definicijom u Europskoj farmakopeji.

Glede naziva biljne tvari treba navesti binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip, gdje je primjenjivo, dijelove biljaka, opis biljne tvari, ostale nazive (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijsku oznaku.

Glede naziva biljnog pripravka treba navesti binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip, gdje je primjenjivo, dijelove biljaka, opis biljnog preparata, omjer biljne tvari prema preparatu, ekstrakcijsko otapalo, ostale nazive (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijsku oznaku.

Za prikaz dijela o građi biljnih droga i pripravaka treba priložiti, gdje je primjenjivo, fizički oblik, te opis sastavnica poznatog terapijskog djelovanja ili markera (molekulska formula i relativna molekulska

masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereochemiju) kao i drugih sastavnica. Za prikaz dijela o proizvodnji biljne droge treba priložiti, gdje je primjereno, naziv, adresu i odgovornost pojedinog dobavljača, uključujući saradne/ugovorne dobavljače, i svakog predloženog mjesta ili podružnice koja sudjeluje u proizvodnji/sakupljanju i provjeri biljne droge.

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

Glede opisa postupka proizvodnje i procesne kontrole za biljnu supstancu, priloženi podaci trebaju na odgovarajući način opisati dobivanje i sakupljanje biljne vrste, uključujući zemljopisno podrijetlo ljekovite biljke, te uvjete uzgoja, prikupljanja, sušenja i čuvanja.

Glede opisa postupka proizvodnje i procesne kontrole biljni preparat, priloženi podaci trebaju na odgovarajući način opisati postupak proizvodnje preparata, uključujući opis dobivanja, otapala i reagensa, faza pročišćavanja i standardizacije.

Glede razvoja postupka proizvodnje treba priložiti, gdje je primjereno, kratak sažetak koji opisuje razvoj biljnih supstanci i preparata, uzimajući u obzir predloženi način primjene i uporabu lijeka. Treba razmotriti, gdje je primjereno, rezultate usporedbe fitokemijskog sastava biljnih droga i pripravaka korištenih u pratećim literaturnim podacima i biljnih droga i pripravaka sadržanih u herbalnim lijeku.

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

Glede razjašnjenja strukture i drugih osobina biljnog pripravka treba priložiti podatke o fito i fizičko-kemijskoj karakterizaciji, te ako je potrebno i biološkoj aktivnosti.

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

Glede analize serija treba priložiti, gdje je primjereno, opis serija i rezultate analize serija biljnih tvari i biljnih pripravaka uključujući one za farmakopejske tvari. Gdje je primjenjivo, treba priložiti opravdanost zahtjeva kvalitete biljnih tvari i biljnih pripravaka. Gdje je primjenjivo, treba priložiti podatke o (poredbenim) referentnim tvarima korištenim za ispitivanje biljnih tvari i biljnih pripravaka. Kada je biljna tvar ili biljni preparat opisan monografijom Europske farmakopeje, podnositelj može podnijeti zahtjev za dobivanje „*Certifikata Ph. Eur.*“ o sukladnosti koju izdaje „*EDQOM*“.

(2) Herbalni lijekovi

Glede razvoja formulacije treba priložiti, gdje je primjereno, kratak sažetak koji opisuje razvoj herbalnog lijeka uzimajući u obzir predloženi način primjene i uporabu lijeka. Treba razmotriti, gdje je primjereno, rezultate usporedbe fitokemijskog sastava proizvoda korištenog u pratećim literaturnim podacima i herbalnog lijeka za koji je podnesen zahtjev.

6. TRADICIONALNI LIJEKOVI

Tradicionalni lijekovi su lijekovi namijenjeni samoliječenju na način koji je naveden u Uputama za uporabu, koji koriste samo za unutarnju ili vanjsku uporabu a za koje postoje podaci da se tradicionalno upotrebljavaju kao lijekovi najmanje 30 godina ili najmanje 15 godina u BiH ili u zemljama članicama EU i čiji se farmakološki efekti, neškodljivost i učinkovitost pretpostavljaju na temelju dugogodišnjeg iskustva.

7. LIJEKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

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

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

Modulu 1.

7.1. LIJEKOVI ZA GENSKU TERAPIJU (LJUDSKI I KSENOGENETSKI)

Lijekovima za gensku terapiju smatraju se lijekovi dobiveni pomoću seta proizvodnih postupaka koji se baziraju na „*in vivo*“ ili „*ex vivo*“ transferu profilaktičkih, dijagnostičkih ili terapijskih gena (dijelovi nukleinske kiseline) u ljudske ili životinjske ćelije, te na naknadnoj genskoj ekspresiji „*in vivo*“. Mehanizam transfera gena uključuje ekspresijski sustav sadržan u vektoru, odnosno u sustavu za prijenos koji može biti virusnog ili nevirusnog podrijetla. Vektor također može biti inkorporiran u ljudske ili životinjske stanice.

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

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

Dokumentaciju za lijekove za naprednu terapiju potrebno je pripremiti sukladno najnovijim znanstvenim dostignućima.

DODATAK III

SADRŽAJ STANDARDNOG TEHNIČKOG DOKUMENTA („EU-dosijea“)

DIO I	SAŽETAK DOKUMENTACIJE
I A	ADMINISTRATIVNI PODACI – ZAHTJEV ZA DAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
I B	SAŽETAK OPISA KARAKTERISTIKA LIJEKA, OBILJEŽAVANJE I UPUTE ZA PACIJENTA
I B 1	Sažetak opisa karakteristika lijeka
I B 2	Pakiranje, obilježavanje i Uputa za pacijenta
I B 3	Sažetak opisa karakteristika lijeka odobrenog u zemlji, a po potrebi i u drugim zemljama
I C	IZVJEŠĆA EKSPERATA

I C 1	Izvješća eksperta o kemijskoj, farmaceutskoj i biološkoj dokumentaciji
I C 2	Izvješća eksperta o farmakološko-toksikološkoj dokumentaciji
I C 3	Izvješća eksperta o kliničkoj dokumentaciji
DIO II	KEMIJSKA, FARMACEUTSKA I BIOLOŠKA DOKUMENTACIJA
II A	Sastav lijeka
II A 1	Proizvodna receptura
II A 2	Unutarnje pakiranje
II A 3	Sastav lijeka za klinička ispitivanja
II A 4	Razvoj farmaceutskog oblika
II B	Postupak proizvodnje
II B 1	Receptura proizvodne serije
II B 2	Proizvodni postupak (sa procesnom kontrolom i dijagramom toka)
II B 3	Validacija proizvodnog postupka
II C	Provjera kvalitete sirovine
II C 1	Djelatna tvar
II C 1.1	Zahtjevi kvalitete i analitički postupci
II C 1.2	Znanstveni podaci
II C 1.2.1	Nomenklatura
II C 1.2.2	Opis i strukturna formula
II C 1.2.3	Proizvodni postupak
II C 1.2.4	Procesna kontrola
II C 1.2.5	Razvojna kemija
II C 1.2.6	Onečišćenja
II C 1.2.7	Rezultati analize proizvodnih serija
II C 2	Pomoćne tvari
II C 2.1	Zahtjevi kvaliteta i analitički postupci
II C 2.2	Znanstveni podaci
II C 3	Unutarnje pakiranje
II D	Provjera kvaliteta intermedijera
II E	Provjera kvaliteta gotovog lijeka
II E 1	Zahtjevi kvaliteta i analitički postupci
II E 1.1	Zahtjevi kvaliteta i analitički postupci za puštanje lijeka u promet
II E 1.2	Analitički postupci
II E 2	Znanstveni podaci
II E 2.1	Validacija analitičkih postupaka i osvrt na izbor analitičkih postupaka i standarda
II E 2.2	Rezultati analize proizvodnih serija
II F	Stabilnost

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

DODATAK IV

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

Sažetak karakteristika lijeka sadrži navedenim redoslijedom sljedeće podatke:

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

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

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

Kod lijekova koji sadrže više djelatnih tvari po pravilu se svaka pojedinačna tvar izražava istim jedinicama.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kvalitativni sastav

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

Kvantitativni sastav

Količina djelatne tvari mora se izraziti po jediničnoj dozi, jedinici obujma ili jedinici mase.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Navodi se prema standardnim izrazima u BiH.

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

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Indikacije se moraju jasno navesti i definisati ciljnu bolest ili stanje kako bi se jasno razlikovala indikacija liječenja (simptomatsko, kurativno ili liječenje koje utiče na modifikaciju razvoja ili progresije bolesti), indikacija prevencije (primarna ili sekundarna), te dijagnostička indikacija. Kada je prikladno, potrebno je definirati ciljnu populaciju, posebno u slučaju postojanja ograničenja (odrasli, neonatalni uzrast, dojenčad, djeca, adolescenti, starosti x-y godina, starija populacija). Rezultati iz naknadno provedenih ispitivanja koji pružaju dodatnu definiciju ili podatke o odobrenoj indikaciji mogu se navesti u Dijelu 5.1. Sažetka karakteristika lijeka (u daljnjem tekstu: Sažetak). Obvezni zahtjevi vezani uz primjenu lijeka a koji nisu navedeni u ostalim prikladnijim dijelovima Sažetka, mogu se navesti ovdje (npr. istovremene dijetetske mjere, promjene načina života, primjena drugih lijekova).

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

4.2. Doziranje i način primjene

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

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

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

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

Kratka bitna uputa za pravilnu primjenu navodi se ovdje.

Kada je prikladno, potrebno je navesti sljedeće:

- maksimalno preporučena pojedinačna, dnevna i/ili ukupna doza;
- potreba za titiranjem doze;
- normalno trajanje primjene i bilo kakva ograničenja trajanja, te ako je bitno, potreba za postepeno smanjenje doze ili savjet o prekidu primjene;
- savjet o postupku u slučaju propuštanja jedne ili više doza;
- savjet o preventivnim mjerama kako bi se izbjegle određene nuspojave sa pozivanjem na Dio 4.4.

Sažetka;

- unos lijeka u odnosu na unos hrane;
- savjet o ponovljenoj primjeni s podacima o intervalima između kura liječenja ako je prikladno;
- interakcije koje zahtijevaju specifično prilagođavanje doze sa navođenjem odgovarajućeg dijela Sažetka (na primjer dio 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2).

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

Dodatni podaci o posebnim populacijama

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

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Moraju se dati podaci o različitim podskupinama djece.

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

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

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

- a) <lijek> se ne preporučuje za primjenu kod djece <iznad> <ispod> starosti < > s obzirom na

<manjak> <nedostatak> podataka o sigurnosti i/ili djelotvornosti (starost je potrebno precizirati) (s mogućim pozivanjem na Dio 5.1. i/ili 5.2. Sažetka),

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

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

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

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

4.3. Kontraindikacije

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

U ovom dijelu se moraju navesti situacije kada se lijek ne smije primijeniti zbog sigurnosnih razloga.

Takvi slučajevi mogu uključivati određene kliničke dijagnoze, druge bolesti, demografske faktore (npr. spol, godište) ili predisponirajuće faktore (npr. metaboličke ili imunološke faktore, prijašnju nuspojavu na lijek ili klasu lijekova). To mora biti jasan, nedvosmislen i razumljiv pregled takvih slučajeva.

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

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

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

dijelu.

Dolje opisani dijelovi trebaju biti opisani kako slijedi:

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

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

Bilo koja nuspojava opisana u ovom dijelu ili koja nastaje kao rezultat ovdje navedenih interakcija mora također biti uključena u Dio 4.8. Sažetka.

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

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

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

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

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

Sljedeće podatke treba navesti za svaku klinički značajnu interakciju:

a) preporuke koje mogu biti sljedeće:

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

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

c) mehanizam djelovanja, ako je poznat.

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

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

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

Ako nisu provedena ispitivanja interakcija, potrebno je jasno navesti.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

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

Pedijatrijska populacija

Specifični podaci o posebnim dobnim skupinama trebaju biti ovdje navedeni.

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

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

ispitivanju na bazi kojeg je data preporuka.
Ako nisu provedena ispitivanja interakcija, to treba jasno navesti.

4.6. Trudnoća i dojenje

Opće preporuke

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

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

Sljedeće treba spomenuti.

Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija

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

Trudnoća

Neklinički podaci:

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

Klinički podaci:

- ovaj dio treba sadržavati sveobuhvatne podatke o značajnim nuspojavama zabilježenim kod embrija, fetusa, novorođenčadi i trudnica, kada je to prikladno. Učestalost takvih dejstava se može navesti kada je dostupno.
- treba navesti opseg iskustva primjene kod ljudi ako nisu zabilježene nuspojave tijekom trudnoće (nema iskustva, ograničeno iskustvo).

Ovaj odlomak treba sadržavati:

- a) kliničke podatke iz iskustva kod primjene kod ljudi tijekom trudnoće s učestalosti kada je prikladno;
- b) zaključke razvojnih ispitivanja koji su važni za ocjenu rizika, a vezani su za izloženost tijekom trudnoće. Samo malformirajući, fetotoksični i neonatalni učinci trebaju biti spomenuti u ovom dijelu. Ostale pojedinosti trebaju biti navedene u dijelu 5.3. Sažetka kada je to prikladno.
- c) preporuke za primjenu lijeka tijekom različitih perioda gestacije. Potrebno je pružiti razloge za te preporuke.
- d) preporuke za upravljanje izloženošću tijekom trudnoće kada je prikladno (uključujući važna specifična praćenja poput fetalni ultrazvuk, specifičan biološki ili klinički nadzor novorođenčeta). Kada je prikladno, može se pozvati na Dijelove 4.3., 4.4. i 4.8. Sažetka.

Dojenje

Ako su dostupni klinički podaci trebaju se spomenuti uključujući zaključke ispitivanja prijelaze djelatne tvari i/ili njezinih metabolita u mlijeko kod ljudi (pozitivno /negativno izlučivanje, mlijeko/serum omjer). Ostale pojedinosti treba navesti u Dijelu 5.2. Sažetka. Podaci o nuspojavama kod dojenčadi trebaju biti uključeni ako su dostupni.

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

Zaključak ispitivanja na životinjama o prijelazu djelatne tvari i/ili njezinih metabolit/a u mlijeko treba se prikazati samo ako nisu dostupni podaci o ljudima.

Plodnost

Podaci o plodnosti se ne navode ako nisu dostupni.

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

- a) kliničke podatke ako su dostupni;
- b) bitne zaključke nekliničkih ispitivanja toksičnosti ako su dostupni. Ostale pojedinosti treba navesti u Dijelu 5.3. Sažetka;
- c) preporuke za primjenu lijekova u slučaju planiranja trudnoće a kada liječenje može utjecati na plodnost.

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

- a) nema utjecaja ili ima zanemariv utjecaj;
- b) ima mali ili umjereni utjecaj;
- c) ima značajan utjecaj na ove sposobnosti.

Efekti same bolesti se ne navode.

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

4.8. Nuspojave

Navode se podaci o učestalosti i ozbiljnosti. Upozorava se na ozbiljnije nuspojave koje su već zapažene ili se mogu očekivati s obzirom na podatke iz toksikoloških ispitivanja ili prethodnih kliničkih iskustva s lijekovima iste skupine. Treba dati sveobuhvatne podatke na temelju svih nuspojava iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja nakon davanja dozvole ili spontanijeh prijava povezanih s lijekom na temelju najmanje sumnje i ocjene na temelju najboljeg dokaza svih uočenih nuspojava i svih činjenica važnih za ocjenu povezanosti, ozbiljnosti i učestalosti.

Sve nuspojave trebaju biti uključene u Sažetak, ako je uzročno-posljedična povezanost u najmanjem slučaju moguća, a temeljem, npr. njihove komparativne incidencije u kliničkim ispitivanjima, ili zapažanja iz epidemioloških ispitivanja i/ili ocjene povezanosti iz individualnih prijava. Nuspojave za koje nije utvrđena ni najmanja moguća uzročno-posljedična povezanost, ne trebaju se navoditi u Sažetku.

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

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

- a) Opći opis će biti neophodan za većinu lijekova. Trebaju navesti najozbiljniju i/ili najčešću nuspojavu, i to prije detaljnih i posebnih podataka danih u tabelama (vidi niže b). Ovaj opis koji treba

biti što je moguće kraći, treba početi s procjenom ukupnog postotka liječenih bolesnika za koje se procjenjuje da će osjetiti nuspojave. Ovaj podatak mora biti sukladan s datim vrijednostima i ne smije sadržavati opće tvrdnje poput „dobro podnosi“, „nuspojave su obično rijetke“ itd. Prihvatljive su iznimke koje se odnose na ukupnu ili organ specifičnu učestalost ciljne populacije.

b) Jedinstveni tabelarni prikaz nuspojava sukladan s klasifikacijom organskih sustava prema „*MedDRA*“. Opis nuspojave treba da se bazirati na najprikladnijem prikazu unutar „*MedDRA*“ terminologije. To je obično na razini „Naziva povlašćene razine“ („*Preferred Level Term*“, *PLT*), iako u nekim slučajevima može biti prikladno korištenje „Naziva najnižeg nivoa“ („*Lowest Level Term*“, *LLT*) ili iznimno „Naziva visoke razine“ („*High Level Terms*“, *HLT*). Kao opće pravilo bilo koje nuspojave treba biti pridruženo organskom sustavu („*SOC*“) kojem najviše odgovara, a u vezi s ciljnim organom. Unutar svake pojedine klase organskog sustava, nuspojave trebaju biti poredana prema učestalosti (najučestalija nuspojava se navodi prva) i to prema sljedećim smjernicama: vrlo često (≥ 10); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe, učestalosti nuspojava su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Izrazi „izolovani/pojedini slučajevi/prijave“ se ne upotrebljavaju. Ako se za pojedinu nuspojavu učestalost ne može procijeniti ili se skupina učestalosti ne može izabrati, može se dodati dodatna skupina učestalosti „nepoznato“.

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

Ako se odluka o kategoriji učestalosti zasniva na više od jednog prikladnog ispitivanja, treba izabrati kategoriju koja predstavlja najveću učestalost, osim u slučaju primjene specifičnije metode detekcije nuspojave i što je rezultiralo procjenom jasno veće vrijednosti, npr. integrirana analiza koja obuhvaća više prikladnih ispitivanja. Kategorija odabrana za svaku nuspojavu ne bi trebalo predstavljati razlike (izračunate u usporedbi s placebom ili drugim komparatorom), već procjenu grube stope incidencije. Učestalosti bazirane na stopi spontanijeh prijava iz sustava spontanog prijavljivanja ne trebaju ni u kojoj situaciji upotrijebiti u izboru kategorije učestalosti. Ako se odluči uključiti detektirana spontanijeh prijavama, svako prikladno dizajnirano ispitivanje, gdje je ta nuspojava mogla biti detektovana, treba ponovno pregledati. Ako se iz takvih ispitivanja ne može jasno procijeniti stopa incidencije, mora biti klasificirana kao „nepoznato“. Kada su dostupni različiti farmaceutski oblici lijeka, odgovarajući podaci iz kliničkih ispitivanja za prikladne formulacije se mogu objediniti u cilju ocjene kategorija učestalosti. Svrha toga je dobiti jasnije rezultate. Ako postoje različiti putevi primjene, potrebno ih je ocijeniti posebno.

Tabelarni prikaz učestalosti nuspojava procijenjenim iz kliničkih ispitivanja, datih kao razlomak izražen po 1.000 izloženih bolesnika (stope incidencije, odgovarajući intervali pouzdanosti) koji ne služe određivanju kategorija učestalosti, mogu se uključiti samo kada su od posebnog interesa za bolesnika i/ili propisivačima kako bi bili obavješteni o određenim rizicima i odgovarajućim procjenama učestalosti. U takvim slučajevima preporučljivo da su podaci bazirani na udruženim rezultatima više studija ili velikim ciljanim studijama koja su provedena u stvarnim uvjetima u prometu. Kada su podaci dobiveni iz placebo-kontroliranih ispitivanja ili ispitivanja s neizloženo grupom i stopa razlike pripisiva

lijeku je manja od stope incidencije u osnovnim uvjetima, a nuspojava se smatra važnom, pozadina incidencije se može objasniti u bilješci na dnu stranice ili se rezultati mogu prezentirati u dodatnom stupcu ili u posebnoj tablici.

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

Ako postoji nekoliko nuspojava, ukupni tablični prikaz prema organskim sustavima može biti nepotreban.

Kada su dodatni detalji o nuspojavama opisani u Dijelu C, predmetne nuspojave trebaju biti istaknute.

c) ovaj dio sadrži podatke koji opisuju pojedine ozbiljne nuspojave i/ili one s visokom učestalošću ili one za koje je bilo prijava posebno ozbiljnih slučajeva. Mogu biti opisani, npr. reverzibilnost ili vrijeme nastupa ozbiljnosti, dužina trajanja reakcije, mehanizam nastanka (ako je klinički značajno) ili ovisnost o dozi. Ovdje treba navesti bilo kakve razlike između različitih farmaceutskih oblika u vezi nuspojava. U slučaju kombinacije aktivnih tvari potrebno je uključiti navod kojim se ukazuje na to koje određene nuspojave su povezana s kojom komponentom, kada je poznato.

Mjere za sprječavanje specifičnih nuspojava ili postupci koje treba poduzeti u slučaju pojave specifičnih nuspojava (ako su od posebnog značaja) trebaju biti navedene u Dijelu 4.4. Sažetka i pozvati se na navedeni dio. Bilo koja nuspojava koja je izravno rezultat interakcije treba biti spomenuta u ovom dijelu, s pozivanjem na Dio 4.5. Sažetka.

d) u ovom dijelu treba navesti nuspojavu koja se odnosi na razred lijeka, ima nisku učestalost ili odgođeni nastup simptoma, koja možda još nije zabilježena za predmetni lijek ali se uopćeno prihvaća jer je pripisiva ostalim lijekovima određenog razreda. Treba spomenuti činjenicu da je to pripisivo razredu lijeka.

Potrebno je navesti nužna upozorenja o nuspojavama vezanim za pomoćne tvari ili zaostatke iz postupka proizvodnje lijeka.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

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

Pedijatrijska populacija

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

4.9. Predoziranje

Navode se znakovi predoziranja, postupak u slučajevima predoziranja, te antidote ako postoje. Ako nema podataka treba navesti: „Nema podataka o predoziranju“. Potrebno je opisati akutne znakove i simptome te potencijalne posljedice različitih doza lijeka na bazi nenamjernih pogrešaka i pokušaja samoubojstava od strane bolesnika. Opisati skrb kod predoziranja kod ljudi, primjerice u odnosu na specifične agoniste/antagoniste ili postupke za povećanje izlučivanja lijeka (primjerice dijaliza).

Dodatni podaci o posebnim populacijama

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

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

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Navode se farmakoterapijska skupina i oznaka Anatomske terapijske klasifikacije („ATC“).

Treba opisati:

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

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

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

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Treba dati u ovom dijelu farmakokinetičke karakteristike aktivne tvari značajne za preporučenu dozu, jačinu i farmaceutski oblik koji se nalaze na tržištu. Ako ovi podaci nisu dostupni, kao alternativa mogu se dati podaci za druge putove primjene, druge farmaceutske oblike ili doze. Temeljne, primarne farmakokinetičke parametre, npr. bioraspoloživost, klirens i vrijeme polueliminacije treba navesti kao temeljne vrijednosti s mjerom za varijabilnost. Farmakokinetičkim podaci koji se mogu prikazati kada su značajni, navedeni su niže.

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

b) osnovne karakteristike djelatne tvari nakon primjene farmaceutskog oblika lijeka koji će biti na tržištu.

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

– Raspodjela: vezanje za proteine plazme, veličina raspodjele, koncentracija u tkivu i/ili plazmi,

naglašena raspodjela u više odjeljaka.

- Biotransformacija: stupanj metaboliziranja, metaboliti, aktivnost metabolita, enzimi uključeni u metabolizam, mjesto metaboliziranja, rezultati „*in vitro*“ ispitivanja interakcija koji ukazuju da li nova tvar može inducirati/inhibirati metaboličke enzime.
- Izlučivanje: vrijeme poluizlučivanja, ukupni klirens, varijabilnost kod pojedinca i/ili varijabilnost među ispitanicima ukupnog klirensa, putevi izlučivanja nepromijenjene tvari i metabolita.
- Linearnost/nelinearnost: linearnost/nelinearnost farmakokinetike nove tvari u odnosu na dozu i/ili vrijeme, ako je farmakokinetika nelinearna u odnosu na dozu i/ili vrijeme, razlog nelinearnosti, koji je u podlozi, treba prikazati.

Dodatne bitne podatke treba ovdje navesti.

c) karakteristike kod bolesnika

- razlike u odnosu na faktore, kao što su godište, spol, pušenje, polimorfizam metabolizma, te konkomitantne patološke situacije, poput zastoj bubrega, insuficijencija jetre, uključujući stupanj oštećenja. Ako se utjecaj na farmakokinetiku smatra klinički značajnim, treba se ovdje kvantitativno opisati (s pozivanjem na Dio 4.2. Sažetka kada je primjenjivo).

d) farmakokinetički/farmakodinamički odnos

- odnos između doze/koncentracije/farmakokinetičkih parametara i djelovanja (ili temeljni cilj, valjani surogatni (zamjenski) cilj ispitivanja ili nuspojave).
- doprinos djelovanju od strane metabolita, ako ih ima.

5.3. *Neklinički podaci o sigurnosti primjene*

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

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

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

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

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

– nuspojava nije zabilježena u kliničkim ispitivanjima, ali je zapažena kod životinja pri vrijednostima izloženosti sličnim kliničkim vrijednostima izloženosti i s posljedičnom važnosti za kliničku primjenu. Zaključci ocjene rizika lijeka za okoliš trebaju se uključiti kada je značajno, s pozivanjem na dio 6.6. Sažetka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. *Popis pomoćnih tvari*

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

Navode se sve pomoćne tvari bez obzira na prisutne količine.
Svaka pomoćna tvar navodi se pojedinačno u posebnom redu.
Skraćeni nazivi pomoćnih tvari nisu dozvoljeni.
Podaci o kvalitetu pomoćne tvari se ne navode.
“E“ brojevi, ako su dodijeljeni, navode se u zagradi iza punog naziva pomoćne tvari.
Sastojci mješavine koja ulazi u sastav lijeka kao pomoćna tvar moraju se posebno navesti.
Preporuča se posebno navođenje pomoćnih tvari prema dijelovima lijeka (npr. omotač i jezgra filmom obložene tablete).

6.2. Inkompatibilnosti

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

6.3. Rok trajanja:

- rok trajanja u originalnom pakiranju,
- Ako je primjenjivo posebno se moraju navesti sljedeći podaci:
 - rok trajanja nakon rastvaranja, rekonstitucije ili razrjeđivanja prema uputama;
 - rok trajanja nakon prvog otvaranja spremnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Ako je primjenjivo, vezano uz točku 6.3. ovoga Dodatka moraju se navesti i posebne mjere čuvanja lijeka nakon otapanja, rekonstitucije ili razrjeđivanja prema uputama, te nakon prvog otvaranja spremnika.

Ako je lijek podložan promjenama izazvanim svjetlošću i vlagom potrebno je istaknuti upozorenje da lijek treba čuvati u dobro zatvorenom originalnom spremniku.

Upozorenje o čuvanju izvan dohvata i pogleda djece se ne navodi.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika

Navodi se primarni spremnik sukladno standardnim izrazima – spremnici prema BiH farmakopeji i materijali od kojih je izrađen (npr. „PVC“/aluminijски blister, „HDPE“ bočica).

Navode se i svi drugi sastavni dijelovi pakiranja ukoliko je sadržano (npr. igle, odmjerne žlice, itd.) Spremnik za otapalo također mora biti opisan.

Moraju se navesti sve veličine pakiranja, a prikladno iskazati broj jedinica, broj doza, težinu ili zapreminu lijeka u primarnom spremniku. Mora se navesti ukupan broj primarnih spremnika u vanjskom pakiranju.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Ukoliko je potrebno upozoriti o posebnim mjerama za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka poput npr. citostatici, lijekovi biološkog podrijetla moraju se navesti „Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada“.

6.7. Režim izdavanja

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

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

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

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

- broj i datum prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet,
- broj i datum zadnje obnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Podatak navodi nositelj dozvole.

Ne navodi se prilikom davanja prvog odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka.

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

10. RADIOFARMACEUTICI

Za radiofarmaceutike potpuni podaci o dozama unutarnjeg zračenja.

Upute za pripremu radiofarmaceutika ako je primjenjivo.

Dodatne detaljne upute za neposrednu pripremu i kontrolu kvalitete takvog lijeka, te po potrebi, najduže dozvoljeno vrijeme čuvanja u kojem će međuproizvod poput eluata ili gotov lijek odgovarati zahtjevima kvalitete.

DODATAK V UPUTA ZA PACIJENTA

Uputa za pacijenta po pravilu treba biti tiskana veličinom fonta i sa razmakom definiranim Pravilnikom o sadržaju i načinu označavanja vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka.

Pozornost treba obratiti izboru tiskarske boje tako da se tekst jasno ističe na podlozi.

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

Uputa mora biti jasna, razumljiva i prilagođena korisniku („*patient friendly*“).

Na početku upute, nakon naziva dokumenta „Uputa za pacijenta“ navodi se naziv gotovog lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom, te se navode uobičajena imena djelatnih tvari.

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

Uputu treba pripremiti prema odvojenim i istaknutim glavnim poglavljima prema sljedećem redoslijedu:

1. Šta je IME LIJEKA i za šta se koristi
2. Prije nego počnete uzimati IME LIJEKA
3. Kako uzimati IME LIJEKA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IME LIJEKA

6. Dodatne informacije

Sadržaj upute sa nazivima poglavlja treba navesti prije prvog poglavlja.

Poglavlje Šta je IME LIJEKA i za šta se koristi

Navodi se farmaceutski oblik i sadržaj, te bolesniku razumljivom jeziku farmakoterapijska skupina ili način djelovanja, te terapijske indikacije.

Poglavlje Prije nego počnete uzimati IME LIJEKA

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

- Nemojte uzimati IME LIJEKA

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

- Budite oprezni sa IME LIJEKA

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

- Uzimanje drugih lijekova sa IME LIJEKA

Navesti moguće interakcije.

- Uzimanje hrane i pića sa IME LIJEKA

Navesti moguće interakcije.

- Trudnoća i dojenje

Preporuke za uzimanje lijeka tijekom trudnoće i dojenja.

- Upravljanje vozilima i strojevima

- Ostala upozorenja

Poglavlje Kako uzimati IME LIJEKA

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

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

- Ako uzmete više IME LIJEKA nego što ste trebali

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

- Ako ste zaboravili uzeti IME LIJEKA

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

- Ako prestanete uzimati IME LIJEKA

Opisati simptome koji mogu nastati nakon prekida uzimanja lijeka.

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

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

Poglavlje Moguće nuspojave

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

Ako je moguće i ako su podaci dostupni u Sažetku karakteristika lijeka i ovdje treba navesti učestalost

pojavljivanja pojedinih nuspojava, te sukladno Sažetkom karakteristika lijeka sastaviti tablicu očekivane frekvencije pojedinih nuspojava. Mogu se također navesti po organskim sustavima. Naglasiti koje se nuspojave mogu očekivati na početku terapije, a koje ukoliko se lijek dugotrajno uzima (kasne nuspojave).

Ovo poglavlje potrebno je završiti navodom „Ako primjetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti ljekara ili farmaceuta“.

Poglavlje Kako čuvati IME LIJEKA

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

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

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

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

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

Poglavlje Dodatne informacije

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

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

DODATAK VI

POPIS POMOĆNIH TVARI KOJE SE MORAJU NAVESTI NA PAKIRANJU I UPUTI O LIJEKU

NAZIV POMOĆNE TVARI	PUT PRIMJENE	GORNJI PRAG DOZE	PODATAK KOJI TREBA NAVESTI U UPUTI	NAPOMENE
Aprotinin	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati reakcije preosjetljivosti ili teške alergijske reakcije.	Pod lokalnom primjenom u ovom slučaju podrazumijeva se primjena kod koje postoji mogućnost da lijek dospije u krvotok (npr. rane, tjelesne šupljine i sl.)

Kikirikijevo ulje	Uvijek	nula	Ovaj lijek sadrži ulje od kikirikija. Ako ste alergični na kikiriki ili soju nemojte uzeti ovaj lijek.	Pročišćeno ulje od kikirikija može sadržavati protein kikirikija. (U monografiji Europske farmakopeje nije propisan test na ostatne proteine). U „SmPC“-u: navesti kao kontraindikaciju.
Aspartam (E951)	Kod oralne primjene	nula	Sadrži izvor fenilalanina. Može biti štetan kod osobe sa fenilketonurijom.	
Azo boje na primjer: E 102 tartrazine E 110 „sunset yellow FCF“ E 122 azorubine, carmoisine E123 amaranth E 124 „ponceau 4R red“, cochineal redA E151 „brilliant black BN, black PN“	Kod oralne primjene	nula	Može uzrokovati alergijski tip reakcija.	
Peruanski balzam	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati kožne reakcije	
Benzalkonijum-hlorid	Kod oftalmološke Primjene Kod lokalne primjene dišnih sustava	nula nula 10 µg/na mjestu djelovanja	Može nadražiti oči. Izbjegavajte kontakt sa mekim kontaktim lećama. Kontaktne leće treba izvaditi prije ukapavanja lijeka, a ponovo se mogu staviti 15 minuta nakon ukapavanja lijeka. Mijenja boju mekih kontaktnih leća. Iritira, može uzrokovati kožne reakcije. Može prouzrokovati bronhospazam.	
Benzoatna kiselina i benzoati na primjer: E 210 benzoatna kiselina E 211 natrijum-benzoat E 212 kalijum-benzoat	Kod lokalne primjene Kod parenteralne primjene	nula nula	Blago nadražuje kožu, oči i sluznicu. Može povećati rizik od pojave žutice kod novorođenčadi.	
Benzilni alkohol	Kod parenteralne primjene Kod parenteralne primjene	ne prelazi 90 mg/kg/dan 90 mg/kg/dan	Ne smije se davati nedonoščadi i novorođenčadi. Može prouzrokovati toksične reakcije i	„SmPC“: „alergijski“ treba biti naznačen kao „anafilaktoidni“. Količina benzil alkohola izražen u mg/<zapremina>

			alergijske reakcije kod dojenčadi i male djece do tri godine. Ne smije se davati nedonoščadi i novorođenčadi. Zbog opasnosti od fatalne toksične reakcije usljed izlaganja benzil alkoholu u dozi koja prelazi 90/mg/kg/dan ovaj lijek se ne treba davati dojenčadi i maloj djeci do tri godine.	treba biti naznačena u uputi i u „SmPC“-u. Količina benzil alkohola izražena u mg/vol treba biti naznačena u uputama i u „SmPC“-u.
Bergamotovo ulje Bergapten	Kod lokalne primjene	nula	Može povećati osjetljivost na UV zračenje (prirodno i vještačko).	Ne odnosi se na slučajeve kad je bergapten uklonjen iz ulja.
Bronopol	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis).	
Butilirani hidroksianizol (E320)	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznicu.	
Butilirani hidroksitoluen (E321)	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznicu.	
Polioksil ricinusovo ulje i polioksil ricinusovo ulje, hidrogenirano	Kod parenteralne primjene Kod oralne primjene Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije. Može uzrokovati želučane tegobe i proljev. Može uzrokovati kožne reakcije.	
Cetostearilni alkohol uključujući i cetilni alkohol	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis).	
Klorokrezol	Kod lokalne primjene Kod parenteralne primjene	nula	Može uzrokovati alergijske reakcije.	
Dimetilsulfoksid	Kod lokalne primjene	nula	Može iritirati kožu.	

Etanol	<p>Kod oralne i parenteralne primjene</p> <p>Kod oralne i parenteralne primjene</p>	<p>pojedinačna doza manja od 100 mg</p> <p>pojedinačna doza iznosi od 100 mg do 3 g</p> <p>3 g po pojedinačnoj dozi</p>	<p>Ovaj lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po „dozi“ ...</p> <p>Ovaj lijek sadrži ... zapr% etanola (alkohola) tj. do... mg po jednoj dozi, što odgovara ... ml piva, ... ml vina po dozi. Štetno za alkoholičare. Treba uzeti u obzir primjenu kod trudnica ili dojilja, djece i kod bolesnika sa visokim rizikom, kao što su bolesnici s oštećenjem jetre ili epileptičari.</p> <p>Ovaj lijek sadrži... zapr% etanola (alkohola) tj. do ... mg po jednoj dozi, što odgovara...ml piva, ... ml vina po dozi. Štetno za alkoholičare. Treba uzeti u obzir primjenu kod trudnica ili dojilja, djece, kod bolesnike s visokim rizikom kao što su pacijenata sa oštećenjem jetre ili epilepsijom. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti djelovanje drugih lijekova. Količina alkohola u ovom lijeku može utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.</p>	<p>Ovom izjavom obavještavaju se roditelji i djeca na malu količinu alkohola u lijeku. U uputi treba naznačiti odgovarajuću zapreminu piva i vina računato prema 5% vol i 12% zap. etanola. Potrebna upozorenja mogu biti navedena u različitim dijelovima upute.</p>
Formaldehid	<p>Kod lokalne primjene</p> <p>Kod oralne primjene</p>	<p>nula</p> <p>nula</p>	<p>Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (tj. kontaktni dermatitis).</p> <p>Može uzrokovati želučane tegobe i proljev.</p>	
Fruktoza	<p>Kod oralne i parenteralne primjene.</p> <p>Kod oralne i parenteralne</p>	<p>nula</p> <p>5g</p> <p>nula</p>	<p>Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek, posavjetujte se sa</p>	<p>„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.</p> <p>Upozorenje treba navesti</p>

	<p>primjene.</p> <p>Kod primjene oralnog rastvora, pastila i tableta za žvakanje.</p>		<p>svojim liječnikom.</p> <p>Ovaj lijek sadrži g fruktoze u jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest. Može oštetiti zube.</p>	<p>samo kada je lijek namijenjen za kroničnu terapiju, npr. dvije sedmice ili duže.</p>
Galaktoza	<p>Kod parenteralne primjene</p> <p>Kod oralne primjene</p> <p>Kod oralne i parenteralne primjene</p>	<p>nula</p> <p>nula</p> <p>5g</p>	<p>Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Ovaj lijek sadrži....g galaktoze u jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest.</p>	<p>„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, tj. galaktozemije ne bi trebali uzimati ovaj lijek.</p> <p>„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, tj. galaktozemijom, ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.</p>
Glukoza	<p>Kod oralne primjene</p> <p>Kod oralne i parenteralne primjene</p> <p>Kod primjene oralnog rastvora, pastila i tableta za žvakanje</p>	<p>nula</p> <p>5g</p> <p>nula</p>	<p>Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Ovaj lijek sadrži....g glukoze u jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest. Može oštetiti zube.</p>	<p>„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem glukoza-galaktoza malapsorpcija ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Upozorenje treba navesti samo kada je lijek namijenjen za kroničnu terapiju, npr. dvije sedmice ili duže.</p>
Glicerol	<p>Kod oralne primjene</p> <p>Kod rektalne primjene</p>	<p>10 g/dozi</p> <p>1 g</p>	<p>Može uzrokovati glavobolju, želučane tegobe i proljev. Može imati blago laksativno djelovanje.</p>	
Heparin (kao pomoćna tvar)	<p>Kod parenteralne primjene</p>	<p>nula</p>	<p>Može uzrokovati alergijske reakcije i poremetiti krvnu sliku, što može utjecati na zgrušavanje krvi. Bolesnici koji u anamnezi imaju heparinom uzrokovane</p>	

			alergijske reakcije trebaju izbjegavati lijekove koji sadrže heparin.	
Hidrogenirani glukozni sirup (ili maltitol, tekući)	Kod oralne primjene	nula 10 g	Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Može imati blago laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost 2, 3 kcal/g hidrogeniranog glukoznog sirupa.	„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Invertni šećer	Kod oralne primjene Kod primjene oralnog rastvora, pastila i tableta za žvakanje	nula 5 g nula	Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Ovaj lijek sadrži...g glukoze i...g fruktoze po jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest. Može oštetiti zube.	„SmPC“: Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Upozorenje treba navesti samo kada je lijek namijenjen za kroničnu terapiju, npr. dvije sedmice ili duže.
Laktitol (E966)	Kod oralne primjene	nula 10 g	Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Može imati blago laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost 2, 1 kcal/g laktitola.	„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, galaktoze, galaktozemijom ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Laktoza	Kod oralne primjene	nula 5g	Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Ovaj lijek sadrži...g	„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

			laktoze (x/2 g glukoze i x/2 g galaktoze) po jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest.	
Lanolin	Kod lokalne primjene	nula	Može izazvati lokalne kožne reakcije (tj.kontaktni dermatitis).	
Lateks (guma prirodnog porijekla)	Uvijek	nula	Spremnik gotovog lijeka sadrži lateks. Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.	Nije tipična pomoćna tvar ali smatra se da je upozorenje potrebno.
Maltitol (E965) i Izomaltitol (E953) Maltitol, tekući (vidi hidrogenirani glukozni sirup)	Kod oralne primjene	nula 10 g	Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Može imati blago laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost 2, 3 kcal/g maltitola (ili izomaltitola).	„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Manitol (E421)	Kod oralne primjene	10 g	Može imati blago laksativno djelovanje.	
Organski spojevi žive na primjer: tiomersal fenilživin nitrat, acetat, borat	Kod oftalmološke primjene Kod lokalne primjene Kod parenteralne primjene	nula nula nula	Može uzrokovati alergijske reakcije. Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) i diskoloraciju. Ovaj lijek sadrži tiomersal kao konzervans što može uzrokovati alergijske reakcije kod Vas/Vašeg djeteta. Obavijestite Vašeg liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju. Obavijestite Vašeg liječnika ako ste Vi ili Vaše dijete imali zdravstvenih tegoba kod	Dodatni podaci koji moraju biti navedeni ako je riječ o cjepivima.

			ranijih cijepljenja.	
Parahidroksibenzoati i njihovi esteri na primjer: E214 etilhidroksibenzoat E216 propilhidroksibenzoat E217 natrijum-propilhidroksibenzoat E218 metilhidroksibenzoat E219 natrijum-metilhidroksibenzoat	Kod oralne, oftalmološke i lokalne primjene Kod parenteralne primjene dišnog sustava	nula nula	Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti). Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti), izuzetno bronhospazam.	
Fenilalanin	Uvijek	nula	Ovaj lijek sadrži fenilalanin. Može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom.	
Kalijum	Kod parenteralne primjene Kod parenteralne i oralne primjene Kod parenteralne-intravenske primjene	Manje od 1 mmol po dozi 1 mmol po dozi 30 mmol/l	Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmola (39 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži kalij Ovaj lijek sadrži x mmol (or y mg) kalija, po jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju smanjenu funkciju bubrega ili kod bolesnika s ograničenim unosom kalija. Može prouzrokovati bol na mjestu primjene.	Podatak se odnosi na prag vezan za ukupnu količinu K ⁺ u lijeku. Ovaj podatak od posebne je važnosti za lijekove koji se koriste u pedijatrijskim dozama i za koje je važno da propisivači i roditelji imaju podatak o količini K ⁺ u lijeku.
Propilenglikol i esteri	Kod lokalne primjene Kod oralne i parenteralne primjene	nula 400 mg/kg odrasli 200 mg/kg djeca	Može nadražiti kožu. Može uzrokovati alkoholu slične simptome.	
Sezamovo ulje	Uvijek	nula	U rijetkim slučajevima može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.	
Natrijum	Kod parenteralne primjene Kod oralne i parenteralne primjene	manje od 1 mmola po dozi 1 mmol po dozi	Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži x mmola (ili y mg) natrija po jednoj dozi. O tome	Podatak se odnosi na prag vezan uz ukupnu količinu Na ⁺ u lijeku. Ovaj podatak od posebne je važnosti za lijekove koji se koriste u pedijatrijskim dozama i za koje je važno da

			treba voditi računa kod bolesnika s ograničenim unosom natrija.	propisivači i roditelji imaju podatak o količini Na ⁺ u lijeku.
Sorbatna kiselina i soli	Kod lokalne primjene	nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis)	
Sorbitol (E420)	Kod oralne i parenteralne primjene Kod oralne primjene	nula 10 g	Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Može imati blago laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost 2, 6 kcal/g sorbitola.	„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
Sojino ulje (i hidrogenirano sojino ulje)	Uvijek	nula	Ovaj lijek sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju nemojte uzimati ovaj lijek.	Treba biti sukladno označavanjem za ulje od kikirikija. U „SmPC“-u: navesti kao kontraindikaciju.
Stearilni alkohol	Kod lokalne primjene	nula	Može prouzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis)	
Saharozna	Kod oralne primjene Kod primjene oralnog rastvora, pastila i tableta za žvakanje.	nula 5g nula	Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Ovaj lijek sadrži...g saharoze u jednoj dozi. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju šećernu bolest. Može oštetiti zube.	„SmPC“: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek. Upozorenje treba navesti samo kada je lijek namijenjen za kroničnu terapiju, npr. dvije sedmice ili duže.
Sulfiti uključujući metabisulfit Na primjer: E220 sumpor-dioksid E221 natrijum-sulfit E222 natrijum-bisulfit E223	Kod oralne, parenteralne primjene i dišnih sustava.	nula	Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.	

natrijum-metabisulfit E224 kalijum-metabisulfit E228 kalijum-bisulfit				
Pšenični škrob	Kod oralne primjene	nula	Može se koristiti kod osoba sa celijakijom. Bolesnici koji su alergični na pšenicu (različito od celijakije) ne smiju uzimati ovaj lijek.	Pšenični škrob može sadržavati gluten, ali samo u tragovima, te se zbog toga smatra sigurnim za primjenu kod bolesnika s celijakijom. (U monografiji „ <i>Ph.Eur.</i> “ propisan je test na ukupne proteine koji ograničava količinu glutena u pšeničnom škrobu).
Ksilitol	Kod oralne primjene	10 g	Može imati laksativno djelovanje. Kalorijska vrijednost je 2.4. kcal/g ksilitola.	

DODATAK VII

PRIVITAK 1.

ADMINISTRATIVNE PROMJENE

Administrativne promjene mogu biti:

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

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

PRIVITAK 2.

PROMJENE KOJE SE ODNOSU NA KVALITET

Promjene koje se odnose na kvalitet mogu biti:

B.I DJELATNA TVAR

B.I. a) Proizvodnja

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

važecim preporukama smjernice „*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products*“.

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

Dokumentacija

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

2. Izjava nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosje o aktivnoj supstanci („*ASMF*“), gdje je, da su postupak sinteze (ili u slučaju biljnih lijekova, gdje je, metoda pripreme, zemljopisno podrijetlo, proizvodnja tvari biljnog podrijetla i postupak proizvodnje), kontrola kvalitete i specifikacije djelatne tvari i polaznog materijala/reagensa/intermedijera u procesu proizvodnje djelatne tvari (ukoliko je neophodno) isti kao i već odobreni.

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

4. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku usporedne tablice) za najmanje dvije serije (veličine minimum pilot serije) djelatne tvari proizvedene na postojećem i predloženom mjestu proizvodnje.

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

6. Izjava Kvalificirane osobe (QP) svakog nositelja dozvole za lijek navedenog u zahtjevu, gdje se djelatna tvar koristi kao polazni materijal, i izjava Kvalificirane osobe (QP) svakog nositelja dozvole za lijek navedenog u zahtjevu odgovornog za puštanje serije lijeka u promet. U tim izjavama potrebno je navesti da proizvođač (i) aktivne tvari naveden/i u zahtjevu rade sukladno preporukama smjernica za dobru proizvođačku praksu polaznih materijala. U određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava - vidjeti napomenu vezanu za izmjenu br. B.II.b.1.

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

B.I.a.2 Izmjene procesa proizvodnje djelatne tvari	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Vrsta izmjene
a) Manje izmjene procesa proizvodnje djelatne tvari	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Značajne izmjene procesa proizvodnje djelatne tvari koje mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitet, sigurnost ili učinkovitost lijeka.			II
c) Izmjena se odnosi na biološku / imunološku supstancu ili uporabu različitih tvari kemijskog podrijetla u proizvodnji biološkog/imunološkog lijeka i nije vezana za protokol.			II
d) Izmjena se odnosi na biljni lijek i došlo je do izmjene bilo čega od sljedećeg: zemljopisnog podrijetla, proizvodnje ili postupka proizvodnje.			II
e) Manja izmjena zatvorenog („ <i>restricted</i> “) dijela dosijea o djelatnoj tvari („ <i>ACMF</i> “).		1, 2, 3, 4	IB

Uvjeti

1. Nema negativnih (neželjenih) promjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu

onečišćenja ili u fizičko-kemijskim djelovanjima.			
2. Postupak sinteze ostaje neizmjenjen, tj. intermedijeri ostaju neizmjenjeni i nema novih reagenasa, katalizatora ili otapala koja se koriste u procesu. U slučaju biljnih lijekova, zemljopisno podrijetlo, proizvodnja tvari biljnog podrijetla i proces proizvodnje ostaju isti.			
3. Specifikacije djelatne tvari ili intermedijera ostaju neizmjenjeni.			
4. Izmjena je u potpunosti opisana u otvorenom („applicant's“) dijelu dosijea o djelatnoj tvari („ASMF“), ako je primjenjivo.			
5. Djelatna tvar nije biološka/imunološka tvar.			
6. Izmjena se ne odnosi na geografsko podrijetlo, proces proizvodnje ili proizvodnju biljnog lijeka.			
7. Izmjena se ne odnosi na zatvoreni („restricted“) dio dosijea o djelatnoj tvari („ASMF“).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea prikazanih u „EU-CTD“ formatu, ovisno od konkretnog slučaja i odobrenog dosijea o djelatnoj tvari „ACMF“ (ako je primjenjivo), uključujući izravno usporedbu sadašnjeg procesa i novog procesa.			
2. Podaci o ispitivanju kvalitete serije u obliku usporedne tablice za najmanje dvije serije, veličine minimum pilot serije djelatne tvari proizvedene sukladno odobrenim i predloženim procesom.			
3. Kopija odobrenih specifikacija djelatne tvari.			
4. Izjava nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosje o djelatnoj tvari („ASMF“), gdje je, da nema promjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu onečišćenja ili fizičko-kemijskim svojstvima postupak sinteze ostao isti, i da su specifikacije djelatne tvari ili intermedijera ostale neizmjenjene.			
Napomena: Za B1a2.b: Za kemijski djelatne tvari, odnosi se na značajne promjene postupka sinteze ili uvjeta proizvodnje koji potencijalno mogu da izmijene važne karakteristike kvalitete djelatne tvari poput kvalitativni i/ili kvantitativni profil onečišćenja, koje zahtijevaju kvalifikaciju ili fizičko-kemijska svojstva koja utječu na bioraspodjeljivost.			
B.I.a.3 Izmjene veličine serije (uključujući obime veličina serija) aktivne su ili intermedijera	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Vrsta izmjene
a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u usporedbi s trenutno odobrenom veličinom serije	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Smanjenje veličine serije u poređenju s trenutno odobrenom veličinom serije.	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Izmjena koja zahtijeva procjenu usporedivosti biološke/imunološke djelatne tvari.			II
d) Ukoliko je veličina serije uvećana više od 10 puta u usporedbi s trenutno odobrenom veličinom serije.		1, 2, 3, 4	IB
e) Veličina serije biološke/imunološke djelatne tvari je povećana/smanjena bez promjene procesa (npr. udvostručavanje linije).		1, 2, 3, 4	IB
Uvjeti			
1. Sve promjene načina proizvodnje su samo one koje su uvjetovane povećanjem ili smanjenjem veličine serije, npr. uporabom opreme različitog kapaciteta.			
2. Za predloženu veličinu serije neophodno je osigurati rezultate ispitivanja za najmanje dvije serije u skladu sa specifikacijama.			
3. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.			
4. Izmjena nema negativan utjecaj na reproduktivnost procesa.			
5. Izmjena ne smije da bude posljedica nuspojava koje su se desile tijekom proizvodnje ili zbog problema vezanih za stabilnost.			
6. Specifikacije djelatne tvari/intermedijera ostaju iste.			

7. Djelatna tvar nije sterilna.			
8. Trenutno odobrena veličina serije nije odobrena preko izmjene Tipa IA.			
Dokumentacija			
1. Izmjena i dopuna relevantnog dijela/dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Brojevi serija koje su ispitane, a čija veličina odgovara predloženoj veličini serije.			
3. Podaci o ispitivanju kvalitete serije (u obliku usporedne tablice) na najmanje jednoj proizvodnoj seriji aktivne supstance ili intermedijera, ovisno od konkretnog slučaja, proizvedenoj u trenutno odobrenoj i predloženoj veličini serije. Podatke o ispitivanju kvaliteta dvije naredne proizvodne serije, nositelj dozvole za lijek treba dostaviti, na zahtjev Agencije, odnosno obavijestiti Agenciju kada su rezultati izvan specifikacija (sa predloženim mjerama korekcije).			
4. Kopija odobrenih specifikacija djelatne tvari (i intermedijera, ako je primjenjivo).			
5. Izjava nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o djelatnoj tvari („ASMF“), ovisno od konkretnog slučaja, da su promjene načina proizvodnje samo one koje su uvjetovane povećanjem ili smanjenjem veličine serije, npr. uporabom opreme različitog kapaciteta, da promjena ne utječe negativno na reproduktivnost procesa, da promjena nije posljedica nuspojave koja se desila u tijeku proizvodnje ili problema vezanih za stabilnost i da su specifikacije djelatne tvari/intermedijera ostale nepromijenjene.			
B.I.a.4 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje djelatne tvari	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Vrsta izmjene
a) Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitet djelatne tvari			II
e) Ukidanje testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitet djelatne tvari			II
f) Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitet ili sigurnost		1, 2, 3, 4, 6	IB
Uvjeti			
1. Izmjena nije posljedica obveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih limita (npr. nastale tijekom postupka izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet ili postupka izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica nuspojave koja se desila tijekom proizvodnje, npr. nova nekvalificirana onečišćenja, promjena zahtjeva za ukupna onečišćenja.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
6. Nov metod ispitivanja nije biološki/imunološki/imunokemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku djelatnu tvar (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
Dokumentacija			
1. Izmjena i dopuna relevantnog dijela/dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, ovisno od konkretnog slučaja).			

2. Usporedna tablica sadašnjih i predloženih testova procesne kontrole.			
3. Detaljni podaci o novoj nefarmakopejskoj metodi analize i podaci o validaciji.			
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke djelatne tvari, osim ako je drugačije opravdano) djelatne tvari za sve specifikacijske parametre.			
5. Obrazloženje/procjena rizika od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o djelatnoj tvari („ASMF“) ovisno od konkretnog slučaja koji pokazuju da parametar nije značajan.			
6. Potvrda opravdanosti od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o djelatnoj tvari („ASMF“) u ovisnosti od konkretnog slučaja za nove testove procesne kontrole i granične vrijednosti.			
B.I.a.5 Promjene djelatne tvari sezonskog, prije-pandemijskog ili pandemijskog cjepiva protiv humanog gripa	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Vrsta izmjene
a) Zamjena soja/sojeva u sezonskog, pre-pandemijskog ili pandemijskog cjepiva protiv humanog gripa			II

B.I.b) Kontrola djelatne tvari

B.I.b.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti za djelatnu tvar, polazni materijal/intermedijer/reagens koji se koristi u procesu proizvodnje djelatne tvari	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Vrsta izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti za lijekove koji podliježu zvaničnom puštanju serije lijeka u promet („Official Batch release“)	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{in}
b) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan utjecaj na kvalitet djelatne tvari i/ili gotovog proizvoda			II
f) Izmjena izvan odobrenih obima specifikacijskih graničnih vrijednosti za djelatnu tvar			II
g) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti za polazni materijal/intermedijere, koji mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitet djelatne tvari i/ili gotovog proizvoda			II
h) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološke ili imunološke tvari) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitetu		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Uvjeti			

1. Izmjena nije posljedica obveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrijednosti (npr. nastale tijekom postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica nuspojave koja se desila tijekom proizvodnje, npr. nova nekvalificirana onečišćenja, promjena zahtjeva za ukupna onečišćenja.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
6. Novi metod ispitivanja nije biološki/imunološki/immunokemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku djelatnu tvar (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
7. Izmjena nije vezana za genotoksično onečišćenje.			
Dokumentacija			
1. Izmjena i dopuna relevantnog dijela/dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, ovisno od konkretnog slučaja).			
2. Usporedna tablica sadašnjih i predloženih specifikacija.			
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i podaci o validaciji.			
4. Podaci o ispitivanju kvalitete dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke djelatne tvari, osim ako je drugačije opravdano) djelatne tvari za sve specifikacijske parametre.			
5. Treba dostaviti podatke o usporednom pregledu brzine oslobađanja djelatne tvari za gotov proizvod na najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži djelatnu tvar koja odgovara parametrima odobrene i predložene specifikacije. Za biljne lijekove mogu se prihvatiti i usporedni podaci o raspadljivosti.			
6. Obrazloženje/procjena rizika od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o aktivnoj supstanci („ASMF“), ovisno od konkretnog slučaja, koji pokazuju da parametar nije značajan.			
7. Potvrda opravdanosti od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o djelatnoj tvari („ASMF“), u ovisnosti od konkretnog slučaja za nove specifikacijske parametre i granične vrijednosti.			
B.I.b.2 Izmjena postupka ispitivanja djelatne tvari ili polaznog materijala/reagensa/intermedijera koji se koriste u proizvodnji djelatne tvari	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Vrsta izmjene
a) Manje izmjene prethodno odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ukidanje postupka ispitivanja djelatne tvari ili polaznog materijala/reagensa/intermedijera, ukoliko je alternativni postupak ispitivanja već odobren.	7	1	IA
c) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) reagensa koji nema značajan utjecaj na kvalitet djelatne tvari.	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Izmjena (zamjena) metode biološkog/imunološkog/ imunokemijskog ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens za biološku djelatnu tvar npr. peptidna mapa, gluko-mapa, itd.			II
e) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) djelatne tvari ili polaznog materijala/intermedijera		1, 2	IB

Uvjeti
1. Odgovarajuće validacije su izvedene sukladno relevantnim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku.
2. Nije došlo do promjene zahtjeva za ukupna onečišćenja, nisu detektirana nova nekvalificirana onečišćenja.
3. Analitička metoda mora da ostane ista (npr. promjena duljine kolone ili temperature, ali ne i vrste kolone ili metoda).
4. Metoda ispitivanja nije biološka/imunološka/imunokemijska metoda, ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens za biološku djelatnu tvar (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
6. Djelatna tvar nije biološka/imunološka.
7. Alternativan postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu izmjene IA/IA _(m) .
Dokumentacija
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažete podatke o validaciji, revidirane specifikacije za onečišćenja (ako je primjenjivo).
2. Usporedni rezultati validacije ili, ako je opravdano, usporedni rezultati analize koji pokazuju da su sadašnje ispitivanje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

B.I.c) Sustav zatvaranja spremnika

B.I.c.1 Izmjena unutarnjeg pakiranja djelatne tvari	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Vrsta izmjene
a) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav za sterilne i nezamrznute biološke/imunološke djelatne tvari			II
c) Tekuće djelatne tvari (nesterilne)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Uvjeti
1. Predloženi materijal za pakiranje mora biti najmanje ekvivalentan odobrenom materijalu glede svojih relevantnih svojstava.
2. Ispitivanje stabilnosti je započeto sukladno „ICH“ uvjetima i izvršena procjena relevantnih parametara stabilnosti za najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, i u trenutku implementacije podnositelj zahtjeva mora da ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca. Međutim, ukoliko je predloženo pakiranje otpornije od postojećeg pakiranja, nije neophodno da podaci o stabilnosti za razdoblje od tri mjeseca budu raspoloživi. Ta ispitivanja moraju biti završena, a podaci se bez odgode dostavljaju nadležnima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju roka uporabe/retest razdoblja (sa predloženim mjerama korekcije).
3. Sterilne, tečne i biološke/imunološke djelatne tvari su isključene.
Dokumentacija
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, ovisno od konkretnog slučaja).
2. Odgovarajući podaci o novom pakiranju (npr. usporedni podaci o propustljivosti npr. za O ₂ , CO ₂ , vlage), uključujući potvrdu da je materijal u skladu s relevantnim farmakopejskim zahtjevima ili zahtjevima EU o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir s hranom.
3. Neophodno je dostaviti dokaz da ne dolazi do interakcije između sadržaja i materijala pakiranja (npr. nema migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj ili gubitka komponenti proizvoda u pakiranju), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa

relevantnim farmakopejskim zahtjevima ili zahtjevima EU o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir s hranom.

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

5. Rezultati ispitivanja stabilnosti sukladno „*ICH*“ uvjetima, za relevantne parametre stabilnosti za najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, za razdoblje od najmanje tri mjeseca, i jamstvo da će ispitivanja biti završena, i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (sa predloženim mjerama korekcije).

6. Usporedba specifikacija postojećeg i predloženog unutarnjeg pakovanja, ako je primjenjivo.

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

Uvjeti

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

2. Izmjena nije posljedica nuspojave koja se desila tijekom proizvodnje materijala za pakiranje ili skladištenja djelatne tvari.

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

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

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

Dokumentacija

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

2. Usporedna tablica sadašnjih i predloženih specifikacija.

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

4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dvije serije unutarnjeg pakiranja za sve specifikacijske parametre.

5. Obrazloženje/procjena rizika od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o djelatnoj tvari („*ASMF*“), ovisno od konkretnog slučaja, koji pokazuju da parametar nije značajan.

6. Potvrda opravdanosti od strane nositelja dozvole za lijek ili nositelja dozvole za dosije o djelatnoj tvari („*ASMF*“), ovisno od konkretnog slučaja, novog parametra u specifikaciji i graničnim vrijednostima.

B.I.c.3 Izmjena postupka ispitivanja unutarnjeg pakiranja djelatne tvari	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	5	1	IA
Uvjeti			
1. Odgovarajuće validacije su izvedene u skladu sa relevantnim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku.			
2. Metoda analize ostaje ista (npr. promjena duljine stupca ili temperature, ali ne i različita vrsta stupca ili metoda).			
3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
4. Djelatna tvar/gotov proizvod nije biološka(i)/imunološka(i).			
5. Još uvek postoji postupak ispitivanja registriran za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodan kroz prijavu izmjene Tipa IA/IA _(in) .			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažeti prikaz podataka o validaciji.			
2. Usporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, usporedna analiza rezultata koja pokazuje da su sadašnje ispitivanje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.			

B.I.d) Stabilnost

B.I.d.1 Izmjena razdoblja reanalize („re-test period“) / perioda čuvanja ili uvjeta čuvanja djelatne tvari u slučaju kada ne postoji Certifikat o sukladnosti s monografijom Europske farmakopeje („CEP“) koji pokriva razdoblje reanalize, kao dio odobrenog dosijea.	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Razdoblje reanalize/razdoblje čuvanja			
1. Skraćenje	1	1, 2, 3	IA
2. Produljenje razdoblja reanalize u slučaju da ekstrapolacija podataka o stabilnosti nije sukladna sa „ICH“ smjernicama*			II
3. Produljenje razdoblja čuvanja biološke/imunološke djelatne tvari nije sukladna sa odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti.			II
4. Produljenje ili uvođenje razdoblja reanalize/perioda čuvanja na temelju podataka studija stabilnosti koja obuhvaća predviđeno razdoblje („real time data“)		1, 2, 3	IB
b) Uvjeti čuvanja			
1. Uvođenje strožijih uvjeta čuvanja djelatne tvari	1	1, 2, 3	IA
2. Izmjena uvjeta čuvanja			II

bioloških/imunoloških djelatnih tvari u slučaju kada nije izvršeno ispitivanje stabilnosti sukladno trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti			
3. Izmjena uvjeta čuvanja djelatne tvari		1, 2, 3	IB
Uvjeti			
1. Izmjena ne smije da bude posljedica nuspojave koja se desila tijekom proizvodnje ili zbog problema vezanih za stabilnost.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, ovisno od konkretnog slučaja). Mora sadržavati rezultate odgovarajućih ispitivanja stabilnosti za predviđeno razdoblje („real time stability studie“), izvršenih sukladno relevantnim smjernicama za ispitivanje stabilnosti na najmanje dvije (tri za biološke lijekove) pilot ili proizvodne serije djelatne tvari u odobrenom pakiranju koje pokrivaju predloženo razdoblje reanalize ili predložene uvjete čuvanja.			
2. Potvrda da su ispitivanja stabilnosti izvršena sukladno trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti. Ispitivanja moraju da pokažu da su zadovoljene relevantne specifikacije.			
3. Kopija odobrenih specifikacija djelatne tvari.			
* Napomena: period reanalize se ne primjenjuje na biološke/imunološke djelatne tvari			

B.I.e) DESIGN SPACE

B.I.e.1 Uvođenje novog „design space“ ili proširenje odobrenog „design space“ za djelatnu tvar:	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Jedana proizvodna operacija/pojedinačna operacija u proizvodnom postupku (postupku sinteze) djelatne tvari uključujući i izmjene u procesnoj kontroli i/ili u postupcima ispitivanja		1, 2, 3	II
b) Postupci ispitivanja za polazne tvari/reagense/intermedijere i/ili djelatne tvari		1, 2, 3	II
Dokumentacija			
1. „Design space“ je razvijen sukladno relevantnim europskim i međunarodnim znanstvenim smjernicama. Rezultati (podaci) dobiveni (sakupljeni) iz studija provedenih tijekom razvoja proizvoda, procesa i analitičkih metoda (npr. neophodno je ispitati interakciju različitih parametara koji čine „design space“, uključujući procjenu (analizu) rizika i multivarijantne studije/ispitivanja multivarijanti, u ovisnosti od konkretnog slučaja) pokazuju, gdje je relevantno da je ostvareno sistematsko mehanističko razumijevanje utjecaja svojstava (karakteristika) materijala i procesnih parametara na ključne karakteristike kvaliteta djelatne tvari.			
2. Tabelarni prikaz „design space“, uključujući promjenljive (karakteristike materijala i procesni parametri u ovisnosti od konkretnog slučaja) i njihov predloženi opseg.			
3. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dokumentacije (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
B.I.e.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za djelatnu tvar	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2	II
Dokumentacija			
1. Detaljan opis predložene izmjene.			
2. Protokol o upravljanju izmjenama vezanim za djelatnu tvar			

B.I.e.2 Ukidanje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za djelatnu tvar nakon odobrenja	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA _{in}
Uvjeti			
1. Ukidanje odobrenog protokola o upravljanju izmjenama vezanih za djelatnu tvar nije posljedica nuspojave ili dobivenih rezultata van specifikacijskih granica u tijeku implementacije izmjene/izmjena opisanih u protokolu.			
Dokumentacija			
1. Obrazloženje za predloženo ukidanje.			

B.II. GOTOV PROIZVOD

B.II.a) Opis i sastav

B.II.a.1 Izmjene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamjenu ili dodavanje boja koje se koriste za obilježavanje proizvoda.	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjene natpisa, otisaka ili drugih oznaka	1, 2, 3	1, 2	IA _{in}
b) Izmjene oznaka („ <i>scoring</i> “)/podionih crta namijenjenih za podjelu na jednake doze.		1, 2, 3	IB
Uvjeti			
1. Specifikacije za puštanje serije lijeka u promet i specifikacija u roku uporabe lijeka nisu izmijenjene (osim za izgled).			
2. Sve boje moraju biti sukladne relevantnim farmaceutskim regulativama.			
3. Oznaka („ <i>scoring</i> “)/podiona crta nema za cilj podjelu na jednake doze.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući detaljan crtež ili pisani opis sadašnjeg i novog izgleda, i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, u ovisnosti od konkretnog slučaja.			
2. Uzorci gotovog proizvoda, ako je (vidjeti <i>NTA</i> , „ <i>Requirements for samples in the Member States</i> “).			
3. Rezultati odgovarajućih „ <i>Ph. Eur.</i> “ ispitivanja koja pokazuju uporedivost karakteristika/točnog doziranja.			
B.II.a.2 Izmjena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem djelatne tvari	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{in}
b) Gastrorezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modificiranim ili produljenim oslobađanjem djelatne tvari i tablete sa podionom crtom čija je namjena podjela tablete na jednake doze		1, 2, 3, 4, 5	IB
Uvjeti			
1. Ukoliko je profil oslobađanja djelatne tvari kod preformulisanog proizvoda, uporediv je sa starim profilom za biljne lijekove kod kojih se oslobađanje djelatne tvari ne može odrediti usporedni prikaz vremena raspadljivosti novog i starog proizvoda			
2. Specifikacije za puštanje serije lijeka u promet i specifikacija u roku upotrebe lijeka nisu izmijenjene (osim za dimenzije).			

3. Kvalitativni ili kvantitativni sastav i prosječna masa moraju ostati neizmjenjeni.			
4. Izmjene se ne odnose na tablete sa podionim crtama čiji je cilj podjela na jednake doze.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući detaljan crtež postojeće i predložene situacije, i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, u zavisnosti od konkretnog slučaja.			
2. Usporedni podaci o oslobađanju djelatne tvari za najmanje jednu pilot seriju proizvoda odobrenih i predloženih dimenzija. Za biljne lijekove mogu se prihvatiti usporedni podaci o raspadljivosti.			
3. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije sukladno relevantnim smjernicama za ispitivanje bioraspodljivosti.			
4. Uzorci gotovog proizvoda gdje je (vidjeti NTA, „Requirements for samples in the Member States“).			
5. Rezultati odgovarajućih „Ph. Eur.“ ispitivanja koji pokazuju uporedivost karakteristika/točnog doziranja.			
B.II.a.3 Promjene u sastavu (ekscipijenasa) gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Promjene arome ili boje			
1. Dodavanje, ukidanje ili zamjena	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA_{in}
2. Povećanje ili smanjenje	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
b) Ostali ekscipijensi			
1. Sve manje izmjene kvantitativnog sastava gotovog proizvoda vezano za ekscipijense.	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kvalitativne ili kvantitativne izmjene u jednom ili više ekscipijenasa koje mogu imati značajan utjecaj na sigurnost, kvalitet ili učinkovitost lijeka.			II
3. Izmjene koje se odnose na biološki/imunološki proizvod.			II
4. Svi novi ekscipijensi koji uključuju uporabu materijala humanog ili životinjskog podrijetla za koje su potrebni podaci o procjeni sigurnosti na viruse ili „TSE“ rizike.			II
5. Izmjene koje su podržane studijom bioekvivalencije.			II
6. Zamjena jednog ekscipijensa uporedivim ekscipijensom sa istim funkcionalnim karakteristikama i na sličnom nivou.		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
Uvjeti			
1. Nema izmjena funkcionalnih karakteristika farmaceutskog oblika, npr. vrijeme raspadljivosti, profil oslobađanja djelatne tvari.			
2. Sve manje izmjene formulacije radi održavanja ukupne mase moraju se izvršiti preko ekscipijensa koji trenutno čini veći dio formulacije gotovog proizvoda.			
3. Specifikacije gotovog proizvoda mogu biti ažurirane samo u pogledu izgleda/mirisa/okusa i, ako je primjenjivo, ukidanjem testa identifikacije.			
4. Studije stabilnosti su započete sukladno „ICH“ uvjetima (s navedenim brojevima serija) i izvršena je procjena relevantnih parametara stabilnosti za najmanje dvije pilot ili proizvodne serije i podnositelj prijave ima na raspolaganju zadovoljavajuće rezultate stabilnosti za najmanje tri mjeseca (u trenutku implementacije za Tip IA i u trenutku prijave izmjene Tipa IB) i profil stabilnosti je sličan onome koji je trenutno odobren. Postoji			

garancija da će ta ispitivanja biti dovršena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (sa predloženim korektivnim mjerama). Dodatno, gdje je primjenjivo, treba izvršiti ispitivanje fotostabilnosti.
5. Sve nove predložene komponente moraju biti sukladne relevantnim Direktivama (npr. Direktiva 94/36/EC i 2008/128/EC za boje koje se koriste u namirnicama i Direktiva 88/388/EEC za arome).
6. Nove komponente ne uključuju uporabu materijala humanog ili životinjskog podrijetla za koje je potrebna procjena sigurnosti na viruse ili sukladnosti s važećim preporukama smjernice „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “.
7. Izmjene ne utječu na razlikovanje jačina i nemaju negativan utjecaj na prihvatljivost arome za formulacije koje se koriste u pedijatriji.
8. Profil oslobađanja djelatne tvari kod novog proizvoda utvrđen na najmanje dvije pilot serije uporediv je sa starim profilom. Za biljne lijekove vrijeme raspadljivosti novog proizvoda je uporedivo sa starim.
9. Izmjena nije posljedica problema vezanih za stabilnost i/ili ne smije da dovede do potencijalnih problema vezanih za sigurnost tj. razlikovanje jačina.
10. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.
Dokumentacija
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući metodu identifikacije za bilo koju novu boju, i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisnosti od konkretnog slučaja.
2. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti sukladno „ <i>ICH</i> “ uvjetima (s navedenim brojevima serija) i da su, ukoliko je potrebno, zahtjevani minimalni podaci o zadovoljavajućoj stabilnosti na raspolaganju podnositelju zahtjeva u trenutku implementacije, i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Također je neophodno dati garanciju da će ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim/ima, ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (sa predloženim mjerama korekcije).
3. Rezultati ispitivanja stabilnosti koja su provedena sukladno „ <i>ICH</i> “ uvjetima, za relevantne parametre stabilnosti, na najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, koji pokrivaju period od najmanje 3 mjeseca, i garancija da će ta ispitivanja biti završena, i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (s predloženim korektivnim mjerama).
4. Uzorak novog proizvoda, gdje je primjenjivo (vidjeti „ <i>Notice to Applicants Requirements for Samples in the Member States</i> “).
5. Certifikat o sukladnosti s monografijom „ <i>Ph.Eur.</i> “ za svaku novu supstancu koja potiče od „ <i>TSE</i> “ rizičnih životinja ili, ukoliko je neophodno, dokument koji potvrđuje da je izvor tvari, koja je „ <i>TSE</i> “ rizična, prethodno ispitana od strane nadležnog/ a i da je u saglasnosti sa preporukama važeće smjernice „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “. Za takav materijal neophodno je dostaviti sljedeće podatke: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od kojih materijal potječe, zemlju podrijetla životinja i njegovu uporabu. Za proizvode registrovane centralizovanom procedurom ova informacija treba da se uključi u ažuriranje „ <i>TSE</i> “ tablicu A (i B, ako je primjenjivo).
6. Podaci koji potvrđuju da novi ekscipijens ne interferira sa metodom ispitivanja u specifikaciji gotovog proizvoda, ukoliko je neophodno.
7. Potvrda opravdanosti za izmjenu/izbor ekscipijensa, itd., „ <i>must be given by appropriate development pharmaceutis</i> “ (uključujući aspekte stabilnosti i antimikrobne zaštite, gdje je primjenjivo).
8. Kod čvrstih farmaceutskih oblika, uporedni profil oslobađanja djelatne tvari iz najmanje dvije pilot serije gotovog proizvoda u novom i starom sastavu. Kod biljnih lijekova, mogu se prihvatiti i usporedni podaci o raspadljivosti.
9. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije sukladna preporukama važeće smjernice „ <i>Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and</i>

Bioequivalence“.			
B.II.a.4 Izmjena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu uporabu ili izmjena mase omotača kapsule	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Čvrsti farmaceutski oblici za oralnu uporabu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Gastrorezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici s modificiranim ili produljenim oslobađanjem djelatne tvari kod kojih je sloj za oblaganje ključni faktor u mehanizmu oslobađanja djelatne tvari.			II
Uvjeti			
1. Profil oslobađanja djelatne tvari kod novog proizvoda utvrđen na najmanje dvije pilot serije usporediv je sa starim profilom. Kod biljnih lijekova kod kojih se oslobađanje djelatne tvari ne može utvrditi, vrijeme raspadljivosti novog proizvoda je usporedivo sa starim.			
2. Sloj za oblaganje nije ključni faktor u mehanizmu oslobađanja djelatne tvari.			
3. Specifikacija gotovog proizvoda je ažurirana samo u pogledu mase i dimenzija, ako je primjenjivo.			
4. Započeta su ispitivanja stabilnosti sukladna važećim smjernicama na najmanje dvije pilot ili proizvodne serije i podnositelj zahtjeva u trenutku implementacije ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca i garanciju da će ispitivanja biti završena. Podaci će bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (sa predloženim korektivnim mjerama).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti sukladna „ICH“ uvjetima (s navedenim brojevima serija) i da su, ukoliko je potrebno, zahtjevani minimalni podaci o zadovoljavajućoj stabilnosti na raspolaganju podnositelju zahtjeva u trenutku implementacije i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Također je neophodno dati garanciju da će ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija, ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (s predloženim mjerama korekcije). Dodatno, ako je potrebno, treba izvršiti ispitivanje fotostabilnosti.			
B.II.a.5 Izmjene u koncentraciji jednodoznog parenteralnog preparata za jednokratnu primjenu, gdje količina djelatne tvari po jednoj dozi (tj. jakost) ostaje ista.	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
B.II.a.6 Ukidanje spremnika sa rastvaračem/razblaživačem iz pakiranja	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2	IB
Dokumentacija			
1 Potvrda opravdnosti za ukidanje, uključujući izjavu o alternativnom načinu za dobivanje rastvarača/razblaživača potrebnog za bezbjednu i učinkovitu uporabu lijeka.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			

B.II.b) Proizvodnja

B.II.b.1 Zamjena ili dodavanje proizvodnog mjesta za dio proizvodnog procesa ili za cijeli proces proizvodnje gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Mjesto sekundarnog pakiranja	1, 2	1,3, 8	IA _{in}
b) Mjesto primarnog pakiranja	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{in}
c) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije lijeka, sekundarnog pakiranja za biološke/imunološke lijekove.			II
d) Mjesto koje zahtijeva inicijalnu inspekciju ili inspekciju za određeni proizvod.			II
e) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije, primarnog i sekundarnog pakiranja za nesterilne lijekove.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije i sekundarnog pakiranja, za sterilne lijekove koji su proizvedeni aseptičnim postupkom, isključujući biološke/imunološke lijekove.		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB
Uvjeti			
1. Odgovarajuća inspekcija u posljednje 3 godine od strane nadležne ustanove jedne od država članica „EEA“ ili zemlje u kojoj postoji sporazum o međusobnom priznavanju („Mutual recognition Agreement“, MRA) Dobre proizvođačke prakse („GMP“) između tih zemalja i EU.			
2. Proizvodno mjesto ima odgovarajuću dozvolu (za proizvodnju određenog farmaceutskog oblika ili proizvoda).			
3. Proizvod nije sterilan.			
4. Gdje je primjenljivo, na primjer kod suspenzija i emulzija, postoji validaciona shema ili je uspješno izvršena validacija proizvodnje na novoj lokaciji sukladno važećem protokolu na najmanje tri proizvodne serije.			
5. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.			
Dokumentacija			
1. Dokaz da predloženo mjesto ima odgovarajuću proizvodnu dozvolu za proizvodnju određenog farmaceutskog oblika ili proizvoda, tj:			
Za proizvodno mjesto unutar „EEA“: kopija važeće dozvole za proizvodnju. Upućivanje na „EudraGMP“ bazu podataka kada postane operativna, je prihvatljivo;			
Za proizvodno mjesto izvan „EEA“, gdje postoji sporazum o međusobnom priznavanju („MRA“) Dobre proizvođačke prakse „GMP“ između tih zemalja i EU: „GMP“ certifikat izdan u prethodne 3 godine od strane relevantnog nadležnog;			
Za proizvodno mjesto izvan „EEA“ gdje ne postoji takav sporazum: „GMP“ certifikat izdan u prethodne 3 godine od strane službe inspekcije jedne od država članica „EEA“. Upućivanje na „EudraGMP“, bazu podataka kada postane operativna, je prihvatljivo.			

2. Gdje je primjenjivo, treba navesti brojeve serija, odgovarajuće veličine serija i datum proizvodnje serija (≥ 3) korišćenih u procesu validacije i prikazati podatke o validaciji, ili dostaviti protokol o validaciji (shemu).

3. U zahtjevu za izmjenu treba jasno navesti "sadašnje" i "predložene" proizvođače gotovog lijeka, kako je navedeno u obrascu prijave izmjene/zahtjeva za izmjenu već odobrene dokumentacije.

4. Kopija odobrene specifikacije pri puštanju serije lijeka u promet i specifikacije u roku uporabe lijeka, ako je primjenjivo.

5. Podaci o ispitivanju kvaliteta na jednoj proizvodnoj seriji i dvije pilot serije koje simuliraju proizvodni proces (ili dvije proizvodne serije) i usporedni podaci za posljednje tri serije sa prethodnog proizvodnog mjesta; podaci o ispitivanju kvaliteta za naredne dvije proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtjev ili prijavljeni ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim mjerama).

6. Kod polukrutih i tekućih formulacija u kojima je djela prisutna u nerastvorni obliku, odgovarajući podaci o validaciji uključujući mikroskopski prikaz raspodjele čestica po veličini i morfologiju.

7. i) Ukoliko se na novom proizvodnom mjestu koristi djelatna tvar kao polazni materijal – izjava od kvalificirane osobe („QP“) na mjestu odgovornom za puštanje serije lijeka u promet da je djelatna tvar proizvedena sukladno smjernicama o Dobroj proizvođačkoj praksi za polazni materijal, koje je usvojila EU.

ii) Dodatno, ukoliko se novo proizvodno mjesto nalazi u okviru „EEA“ i koristi djelatnu tvar kao polazni materijal – izjava od kvalificirane osobe („QP“) na novom proizvodnom mjestu da je djelatna tvar proizvedena sukladno smjernicama o Dobroj proizvođačkoj praksi za polazni materijal, koje je usvojila EU.

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

9. Ukoliko se proizvodno mjesto i mjesto primarnog pakiranja razlikuju, neophodno je dostaviti specifikaciju i validaciju uvjeta transporta i skladištenja balka.

Napomene

U slučaju izmjene postojeće ili nove proizvodne lokacije u zemlji izvan "EEA" u kojoj ne postoji „GMP“ sporazum o uzajamnom priznavanju sa EU, preporuka je da se nositelji dozvole za lijek konsultuju sa relevantnim nadležnim/ima prije dostavljanja prijave i da dostave informacije o eventualnim prethodnim „EEA“ inspekcijama u prethodne 2-3 godine i/ili o planiranim „EEA“ inspekcijama, uključujući datume inspekcije, kategoriju proizvoda koja je predmet inspekcije, nadzorni i druge relevantne informacije. To će omogućiti da se organizuje „GMP“ inspekcija od strane inspeksijske službe jedne od država članica, ukoliko je potrebno.

(„QP“) Izjave vezane za djelatne tvari

Nositelji dozvole su dužni da koriste kao polazni materijal samo one djelatne tvari koje su proizvedene sukladno „GMP“-u, tako da je očekivana i odgovarajuća izjava svakog nositelja dozvole koji koristi tu djelatnu tvar kao polazni materijal. Pored toga, s obzirom da („QP“) odgovorna za izdavanje certifikata preuzima kompletnu odgovornost za svaku seriju, očekuje se dodatna izjava od strane („QP“) odgovorne za izdavanje certifikata kada se mjesto puštanja u promet razlikuje od mjesta proizvodnje.

U najvećem broju slučajeva postoji samo jedan nositelj dozvole i tada se zahtijeva samo jedna izjava. Ukoliko postoji više od jednog nositelja dozvole za proizvodnju, prihvatljiva je jedna izjava potpisana od strane jedne kvalificirane osobe („QP“), ukoliko je zadovoljeno:

- Na izjavi je jasno naznačeno da je potpisana u ime svih uključenih kvalifikovanih osoba „QP“;

- Ugovori su zasnovani na tehničkom dogovoru kako je opisano u Poglavlju 7 „GMP“

smjernice i kvalificirana osoba („QP“) koja daje izjavu je ona koja je dogovorom određena da preuzima odgovornost za „GMP“ usaglašenost proizvođača djelatne tvari.

Napomena: Ugovori su predmet inspekcije nadležne institucije.

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

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

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

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

Uvjeti

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

2. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu.

3. Proizvod nije biološki/imunološki lijek.

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

Dokumentacija

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

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

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

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

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

4. Izjava od strane kvalificirane osobe („QP“) odgovorne za certifikaciju serije u kojoj se navodi da proizvođač/i djelatne tvari koji su navedeni u dozvoli za stavljanje lijeka u promet, rade sukladno smjernicama Dobre proizvođačke prakse za polazni materijal.

Pod određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava.

*Vidjeti Napomenu kod Izmjene br. B.II.b.1			
5 Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ako je potrebno.			
B.II.b.3 Izmjena procesa proizvodnje gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manja izmjena procesa proizvodnje čvrstog farmaceutskog oblika za oralnu uporabu s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari ili oralnog rastvora	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Značajna izmjena procesa proizvodnje koja može da ima značajan utjecaj na kvalitet, sigurnosti i učinkovitost lijeka			II
c) Proizvod je biološki/imunološki lijek i izmjena zahtijeva procjenu uporedivosti.			II
d) Uvođenje nestandardnog metoda završne sterilizacije.			II
e) Uvođenje ili povećanje količine djelatne tvari dodate u višku („overage“)			II
f) Manja izmjena procesa proizvodnje vodene oralne suspenzije.		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB
Uvjeti			
1. Nema izmjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu onečišćenja ili fizičko-kemijskih svojstava.			
2. Proizvod nije biološki/imunološki ili biljni lijek.			
3. Proizvodni principi, uključujući pojedinačne faze proizvodnje, ostaju isti, npr. proizvodni intermedijeri i nema promjena bilo kog rastvarača koji se koristi u proizvodnom procesu.			
4. Trenutno registriran proces mora biti kontroliran primjenom relevantne procesne kontrole i ne zahtijevaju se njihove promjene (proširenje ili ukidanje graničnih vrijednosti procesne kontrole).			
5. Specifikacije gotovog proizvoda ili intermedijera su neizmjenjene.			
6. Novi proces mora rezultirati identičnom proizvodu glede svih aspekata kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti.			
7. Relevantna ispitivanja stabilnosti sukladno relevantnim smjernicama su započeta na najmanje jednoj pilot ili proizvodnoj seriji i podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju podatke o stabilnosti koji pokrivaju period od najmanje tri mjeseca. Također postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija, ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (s predloženim korektivnim mjerama).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući direktno poređenje sadašnjeg i novog procesa.			
2. Kod polukrutih i tekućih farmaceutskih oblika kod kojih je djelatna tvar prisutna u nerastvoren obliku: odgovarajuća validacija izmjena, uključujući mikroskopski prikaz čestica radi provjere vidljivih morfoloških promjena; uporedni podaci o raspodjeli čestica različite veličine dobiveni odgovarajućom metodom.			
3. Kod krutih oblika: podaci o oslobađanju djelatne tvari za jednu reprezentativnu proizvodnu seriju i usporedni podaci za posljednje tri serije iz prethodnog procesa; podaci o naredne dvije proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtjev ili prijavljeni ukoliko su izvan specifikacija (s predloženim korektivnim mjerama). Kod biljnih lijekova može se prihvatiti usporedni prikaz podataka o raspadljivosti.			
4. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije sukladno relevantnim smjernicama o bioraspodjelivosti.			
5. U slučaju izmjene procesa sterilizacije, neophodno je dostaviti podatke o validaciji.			

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

serije za naredne dvije proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtjev i prijavljeni od strane nositelja dozvole za lijek ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim mjerama).			
3. Kopija odobrene specifikacije pri puštanju serije lijeka u promet i specifikacije u roku uporabe lijeka.			
4. Gdje je primjenjivo, moraju biti navedeni brojevi serija, veličine serija i datumi njihove proizvodnje (≥ 3) korišćenih pri validaciji ili dostavljen protokol (shema) validacije.			
5. Neophodno je dostaviti rezultate validacije.			
6. Rezultati ispitivanja stabilnosti sukladno „ICH“ uvjetima za odgovarajuće parametre stabilnosti na najmanje jednoj pilot ili proizvodnoj seriji koji pokrivaju razdoblje od najmanje tri mjeseca i garancija da će ta ispitivanja biti završena, kao i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija, ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (s predloženim korektivnim mjerama). Za biološke/imunološke lijekove: izjava da procjena usporedivosti nije potrebna.			
B.II.b.5 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 3, 4	1, 2	A
b) Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Ukidanje testa procesne kontrole koji može imati značajan utjecaj na kvalitet lijeka			II
e) Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitet lijeka			II
f) Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitet ili sigurnost		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Uvjeti			
1. Izmjena nije posljedica obveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih limita (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica nuspojave koja se desila u toku proizvodnje, npr. novo nekvalifikovano onečišćenje, promjena zahtjeva za ukupno onečišćenje.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
6. Nov metod ispitivanja nije biološki/imunološki/imunokemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku djelatnu tvar (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Usporedna tablica sadašnjih i predloženih testova procesne kontrole i graničnih vrijednosti.			
3. Detaljni podaci o svim novim analitičkim metodama i podaci o validaciji, gdje je primjenjivo.			
4. Podaci o ispitivanju kvalitete dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke lijekove, osim ako je drugačije opravdano) lijeka za sve specifikacijske parametre.			
5. Gdje je primjenjivo, uporedni podaci o oslobađanju djelatne tvari za gotov proizvod za najmanje jednu pilot seriju koja je proizvedena uz primjenu postojećeg i novog procesnog			

ispitivanja. Za biljne lijekove, mogu se prihvatiti usporedni podaci o raspadljivosti.

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

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

B.II.c) Kontrola ekscipijenas

B.II.c.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti za ekscipijense	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju s odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Brisanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. brisanje zastarjelog parametra)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Izmjene izvan odobrenog opsega graničnih vrijednosti u specifikaciji			II
e) Brisanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan utjecaj na kvalitet gotovog proizvoda			II
f) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološki ili imunološki proizvod) specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanog za sigurnost ili kvalitet		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
Uvjeti			
1. Izmjena nije posljedica obveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrijednosti (npr. nastale tijekom postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka izmjene Tipa II).			
2. Izmjena nije posljedica nuspojave koja se desila u tijeku proizvodnje, npr. novo nekvalifikovano onečišćenje, promjena zahtjeva za ukupno onečišćenje.			
3. Sve izmjene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.			
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promjene postupka ispitivanja.			
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
6. Metod ispitivanja nije biološki/imunološki/imunokemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku djelatnu tvar (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).			
7. Izmjena nije vezana za genotoksično onečišćenje.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Usporedna tablica sadašnjih i predloženih specifikacija.			
3. Detaljni podaci o novim analitičkim metodama i podaci o validaciji, gdje je primjenjivo.			
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta za dvije proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke ekscipijense) ekscipijenas za sve specifikacijske parametre.			
5. Gdje je primjenjivo, usporedni profil oslobađanja djelatne tvari kod gotovog proizvoda na najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži ekscipijens koji je sukladan trenutnoj i predloženoj specifikaciji. Za biljne lijekove mogu se prihvatiti usporedni podaci o raspadljivosti.			
6. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije sukladno relevantnim smjernicama za ispitivanje bioraspoloživosti, ako je primjenjivo.			
7. Obrazloženje/procjena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.			
8. Potvrda opravdanosti novog specifikacijskog parametra i graničnih vrijednosti.			

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

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

B.II.d) Kontrola gotovog proizvoda

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

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

2. Usporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, usporedna analiza rezultata koja pokazuje da su sadašnje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

B.II.d.3 Izmjene vezane za uvođenje parametarskog puštanja (<i>“real-time release“</i> ili <i>„parametric release“</i>) u proizvodnji gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
Dokumentacija			

B.II.e) Sustav zatvaranja spremnika

B.II.e.1 Izmjene primarnog pakiranja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Kvalitativni i kvantitativni sastav			
1. Čvrsti farmaceutski oblici	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilni lijekovi i biološki/imunološki lijekovi.			II
4. Izmjena se odnosi na pakiranje sa manjom zaštitom gdje su uključene promjene uvjeta skladištenja i/ili smanjenja roka uporabe.			II
b) Vrsta spremnika			
1. Čvrsti, polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterilni medicinski proizvodi i biološki/imunološki lijekovi.			II
Uvjeti			
1. Izmjena se samo odnosi na istu vrstu pakiranje/spremnika (npr. jedna vrsta blistera se zamjenjuje drugom).			
2. Predloženi materijal za pakiranje mora da bude najmanje ekvivalentan odobrenom materijalu u pogledu svojih odgovarajućih svojstava.			
3. Započeta su ispitivanja stabilnosti sukladna „ICH“ uvjetima i procjene odgovarajućih parametara stabilnosti na najmanje dvije pilot ili proizvodne serije; podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti koji pokrivaju period od najmanje tri mjeseca, u vrijeme implementacije. Međutim, ukoliko je predloženo pakiranje otpornije od postojećeg pakiranje, npr. deblje blister pakiranje, nije neophodno da budu dostupni podaci o stabilnosti koji pokrivaju period od tri mjeseca. Ta ispitivanja moraju biti završena i podaci se moraju bez odlaganja dostaviti nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabu (sa predloženim korektivnim mjerama).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ako je primjenjivo.			
2. Odgovarajući podaci o novom pakiranju (usporedni podaci o propustljivosti, npr. za O ₂ , CO ₂ vlagu).			
3. Gdje je primjenjivo, neophodno je dostaviti dokaz da nema interakcije između sadržaja i materijala za pakiranje (npr. ne dolazi do migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj i ne dolazi do gubitka komponenti proizvoda u pakiranje), uključujući potvrdu da je materijal sukladno relevantnim farmakopejskim zahtjevima ili regulativom EU vezanim za plastične materijale i predmete koji dolaze u dodir s hranom.			

4. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti sukladno „ICH“ uvjetima (s navedenim brojevima serija) i da, po potrebi, podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti u vrijeme implementacije, kao i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe, postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporebe (sa predloženim korektivnim mjerama).

5. Rezultati studije stabilnosti koja je izvršena sukladno „ICH“ uvjetima, za odgovarajuće parametre stabilnosti, za najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, i ta ispitivanja pokrivaju razdoblje od najmanje tri mjeseca, i postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (s predloženim korektivnim mjerama).

6. Usporedna tablica s specifikacijama postojećeg i predloženog primarnog pakiranja, ukoliko je primjenjivo.

7. Uzorci novog spremnika/zatvarača, gdje je primjenjivo (vidjeti NTA, „Requirements for samples in the Member States“/EMA).

Napomena: napominje se podnositeljima prijava B.II.e.1.b) da je u slučaju izmjena čija je posljedica “novi farmaceutski oblik” neophodno podnošenje zahtjeva za izdavanje nove dozvole za lijek.

B.II.e.2 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti primarnog pakiranja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju s odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanog za sigurnost ili kvalitet		1, 2, 3, 4, 6	IB

Uvjeti

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

2. Izmjena nije posljedica nuspojava koje su se desile u tijeku proizvodnje.

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

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

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

Dokumentacija

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

2. Usporedna tablica sadašnjih i predloženih specifikacija.

3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i podaci o validaciji, gdje je primjenjivo.

4. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije na dvije serije primarnog pakiranja za sve specifikacijske parametre.

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

6. Potvrda opravdanosti novog specifikacijskog parametra i granične vrijednosti.

B.II.e.3 Izmjena postupka ispitivanja primarnog pakiranja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	5	1	IA
Uvjeti			
1. Izvršena je odgovarajuća validacija sukladno relevantnim smjernicama i validacija pokazuje da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja.			
2. Metoda analize ostaje ista (npr. promjena duljine kolone ili temperature, ali ne i različita vrsta kolone ili metoda).			
3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			
4. Djelatna tvar/gotov proizvod nije biološka(i)/imunološka(i).			
5. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu izmjene IA/IA _{in} .			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažetak podataka o validaciji.			
2. Usporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, usporedna analiza rezultata koja pokazuje da su postojeće i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.			
B.II.e.4 Izmjene oblika ili dimenzija spremnika (primarno pakiranje)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Nesterilni lijekovi	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Izmjena oblika ili dimenzija vezana je za fundamentalni dio materijala za pakiranje, koji može da ima značajan utjecaj na dostavljanje, uporabu, sigurnost ili stabilnost gotovog proizvoda			II
c) Sterilni lijekovi		1, 2, 3, 4	IB
Uvjeti			
1. Nema izmjene kvalitativnog ili kvantitativnog sastava spemnika.			
2. Izmjena nije vezana za fundamentalni dio materijala za pakiranje, koji utječe na dostavljanje, uporabu, sigurnost ili stabilnost gotovog proizvoda.			
3. U slučaju promjene zapremine slobodnog prostora u spremniku („headspace“) ili promjene odnosa između površine i obujma, započeta su ispitivanja stabilnosti sukladno preporukama relevantnih smjernica i procijenjeni odgovarajući parametri stabilnosti za najmanje dvije pilot serije (tri za biološke/imunološke lijekove) ili proizvodne serije; podnositelj zahtjeva treba da ima na raspolaganju podatke o stabilnosti za najmanje tri mjeseca (šest mjeseci za biološke/imunološke lijekove). Postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni nadležnim/ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabe (s predloženim korektivnim mjerama).			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis, detaljan crtež i sastav spremnika i uključujući			

ažurirane informacije o proizvodu u ovisnosti od konkretnog slučaja.			
2. Uzorci novog spremnika, gdje je primjenjivo (vidjeti „NTA, Requirements for samples in the Member States“).			
3. Izvršena je revalidacija u slučaju terminalno sterilisanih sterilnih proizvoda. Treba navesti brojeve serija koje su se koristile u revalidaciji, gdje je primjenjivo.			
4. U slučaju promjene zapremine slobodnog prostora u spremnik („headspace“) ili promjene odnosa između površine i volumena, treba dostaviti izjavu da su započeta ispitivanja stabilnosti sukladna „ICH“ uvjetima (s navedenim brojevima serija) i da, po potrebi, podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju minimalne zadovoljavajuće podatke o stabilnosti lijeka u momentu implementacije izmjene Tipa IA i u momentu prijave izmjene Tipa IB, i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Također postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti nadležnim ima ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka uporabu (sa predloženim korektivnim mjerama).			
B.II.e.5 Izmjena veličine pakiranja gotovog proizvoda	Uvjeta koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjena broja jedinica (npr. tablete, ampule, itd.) u pakiranju			
1. Izmjena u okviru opsega trenutno odobrenih veličina pakiranja	1, 2	1, 3	IA _{in}
2. Izmjena izvan opsega trenutno odobrenih veličina pakiranja		1, 2, 3	IB
b) Ukidanje veličine/a pakiranja	3	1, 2	IA
c) Izmjena mase punjenja/obujma punjenja sterilnih višedoznih (ili, u slučaju jednodoznih proizvoda za parcijalnu uporabu („single-dose, partial use“) proizvoda za parenteralnu uporabu, i bioloških/imunoloških parenteralnih višedoznih lijekova			II
d) Izmjena mase punjenja/obujma punjenja višedoznih proizvoda koji nisu za parenteralnu uporabu (ili, u slučaju jednodoznih proizvoda za parcijalnu uporabu („single-dose, partial use“))		1, 2, 3	IB
Uvjeti			
1. Nova veličina pakiranja mora biti sukladna s doziranjem i dužinom trajanja liječenja kao što je odobreno u Sažetku karakteristika lijeka.			
2. Materijal primarnog pakiranja ostaje isti.			
3. Preostala/e veličina/e pakiranja (karakteristike „PRODUCT PRESENTATIONS“ proizvoda moraju biti sukladno uputama za doziranje i duljini trajanja liječenja kako je navedeno u Sažetku karakteristika lijeka.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja) uključujući ažurirane informacije o proizvodu, u ovisnosti od konkretnog slučaja.			
2. Obrazloženje za nove/preostale veličine pakiranja, kojim se pokazuje da je nova/preostala veličina sukladna s režimom doziranja i duljinom trajanja liječenja kao što je odobreno u Sažetku karakteristika lijeka.			
3. Izjava da će ispitivanje stabilnosti biti izvršeno sukladno relevantnim smjernicama, za proizvode kod kojih je moguć utjecaj na parametre stabilnosti. Podaci se prijavljuju samo ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim mjerama).			
Napomena: napominje se podnositeljima prijave B.II.e.5. c) i d) da je u slučaju bilo kakve promjene „jačine“ lijeka neophodno podnošenje zahtjeva za izdavanje nove dozvole za lijek.			

B.II.e.6 Izmjene bilo kog dijela materijala (primarnog) pakiranja koji ne dolazi u kontakt s gotovim proizvodom (kao što je boja zatvarača, boja prstena na ampuli, štitnik za igle – (druga vrsta plastike).	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjena koja utječe na informacije o proizvodu	1	1	IA _{IN}
b) Izmjena koja ne utječe na informacije o proizvodu	1	1	IA
Uvjeti			
1. Izmjena nije vezana za dio materijala za pakiranje koji utječe na dostavljanje, uporabu, sigurnost ili stabilnost gotovog proizvoda.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o proizvodu, u ovisnosti od konkretnog slučaja.			
B.II.e.7 Promjena dobavljača komponenti pakiranja ili medicinskog sredstva (kada se pominje u dosijeu)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Ukidanje dobavljača	1	1	IA
b) Zamjena ili dodavanje dobavljača	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Izmjena dobavljača sredstva za doziranje kod inhalatora			II
Uvjeti			
1. Ne uključuje ukidanje komponente pakiranja ili medicinskog sredstva.			
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav komponente pakiranja/medicinskog sredstva i specifikacija dizajna ostaju isti.			
3. Specifikacije i metod kontrole kvaliteta su najmanje ekvivalentni.			
4. Metod i uvjeti sterilizacije ostaju isti, ako je primjenjivo.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
2. Kada su u pitanju medicinska sredstva za lijekove za humanu uporabu, dokaz o posjedovanju „CE“ znaka.			
3. Usporedna tablica sadašnjih i predloženih specifikacija, ako je primjenjivo.			

B.II.f) Stabilnost

B.II.f.1 Izmjena roka uporabe ili uvjeta čuvanja gotovog proizvoda	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Skraćenje roka uporabe gotovog proizvoda			
1. Pakiranje koje je u prodaji	1	1, 2, 3	IA _{in}
2. Poslije prvog otvaranja	1	1, 2, 3	IA _{in}
3. Poslije razblaženja ili rekonstitucije	1	1, 2, 3	IA _{in}
b) Produljenje roka uporabe gotovog proizvoda			
1. Pakiranje koje je u prodaji (sa podacima koji se odnose na predloženi rok uporabe, „real time data“)		1, 2, 3	IB
2. Poslije prvog otvaranja (sa podacima koji se odnose na predloženi rok uporabe, „real time data“)		1, 2, 3	IB
3. Poslije razblaženja ili rekonstitucije (sa		1, 2, 3	IB

podacima koji se odnose na predloženi rok uporabe „ <i>real time data</i> “)			
4. Produljenje roka uporabe na temelju ekstrapolacije podataka o stabilnosti koji nisu u skladu sa „ <i>ICH</i> “ smjernicama*			II
5. Produljenje roka uporabe biološkog/imunološkog lijeka u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.		1, 2, 3	IB
c) Izmjene uvjeta čuvanja za biološke lijekove kada ispitivanja stabilnosti nisu izvršena sukladno odobrenim protokolom o stabilnosti.			II
d) Izmjene uvjeta čuvanja gotovog proizvoda ili razblaženog/rekonstituisanog proizvoda		1, 2, 3	IB
Uvjeti			
1 Izmjena nije posljedica nuspojave koja se desila u tijeku proizvodnje ili problema vezanih za stabilnost.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja). Potrebno je da budu uvršteni rezultati odgovarajućih ispitivanja stabilnosti za cjelokupan rok uporabe („ <i>real time stability studies</i> “), koja su izvršena sukladno relevantnim smjernicama vezanim za stabilnost na najmanje dvije pilot serije ¹ gotovog proizvoda u odobrenom materijalu za pakiranje i/ili poslije prvog otvaranja ili rekonstitucije, u zavisnosti od konkretnog slučaja, gdje je primjenjivo, treba uključiti rezultate odgovarajućih mikrobioloških ispitivanja.			
¹ Mogu se prihvatiti pilot serije sa garancijom da će se verifikovati rok uporabe na proizvodnim serijama.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
3. Kopija odobrene specifikacije u roku uporabe gotovog proizvoda i, ako je primjenjivo, specifikacija nakon razblaženja/rekonstitucije ili poslije prvog otvaranja.			
*Napomena: ekstrapolacija se ne primjenjuje na biološke/imunološke lijekove			

B.II.g) „*DESIGN SPACE*“

B.II.g.1 Uvođenje novog „ <i>design space</i> “ ili proširenje odobrenog „ <i>design space</i> “ za gotov proizvod, osim za biološke proizvode:	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) jedna ili više pojedinačnih operacija u procesu proizvodnje gotovog proizvoda uključujući i procesnu kontrolu i/ili postupke ispitivanja		1, 2, 3	II
b) postupci ispitivanja za ekscipijense/intermedijere i/ili gotov proizvod		1, 2, 3	II
Dokumentacija			
1. Rezultati (podaci) dobiveni (sakupljeni) iz studija sprovedenih tijekom razvoja (formulacije) proizvoda i procesa (uključujući procjenu (analizu) rizika i multivarijatne studije (ispitivanja multivarijanti), u ovisnosti od konkretnog slučaja) pokazuju, gdje je relevantno, da je ostvareno sistematsko mehanističko razumijevanje utjecaja svojstava (karakteristika) materijala i procesnih parametara na ključne karakteristike kvaliteta gotovog proizvoda.			
2. Tabela prikaz „ <i>design space</i> “, uključujući promjenljive (karakteristike materijala i procesni parametri, u ovisnosti od konkretnog slučaja) i njihov predloženi obim.			

3. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dokumentacije (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisnosti od konkretnog slučaja).			
B.II.g.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2	II
Dokumentacija			
1. Detaljan opis predložene izmjene.			
2. Protokol o upravljanju izmjenama vezanim za gotov proizvod.			
B.II.g.3 Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA _{in}
Uvjeti			
1. Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod nije posljedica nuspojava ili dobivenih rezultata izvan specifikacijskih granica u tijeku implementacije izmjene(a) opisanih u protokolu.			
Dokumentacija			
1. Potvrda opravdanosti za predloženo ukidanje.			

B.III „CEP/TSE“/MONOGRAFIJE

B.III.1 Dostavljanje novog ili ažuriranog Certifikata o sukladnosti s monografijom „Ph. Eur.“: - za djelatnu tvar - za polazni materijal/reagens / intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje djelatne tvari - za ekscipijens	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Certifikata o sukladnosti s relevantnom monografijom „Ph. Eur.“			
1. Novi certifikat već odobrenog proizvođača	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Ažurirani certifikat već odobrenog proizvođača	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Novi certifikat novog proizvođača (zamjena ili dodavanje)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
b) „TSE“ Certifikat o sukladnosti s monografijom „Ph.Eur.“ za djelatnu tvar/polazni materijal/reagens/intermedijer/ili ekscipijens			
1. Novi certifikat za djelatnu tvar novog ili već odobrenog proizvođača	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Novi certifikat za polazni materijal/reagens/intermedijer/ili ekscipijens novog ili već odobrenog proizvođača	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Ažurirani certifikat već odobrenog proizvođača		1, 2, 3, 4, 5	IA
Uvjeti			
1. Specifikacija za puštanje serije lijeka u promet i specifikacija u roku uporabe lijeka ostaju iste.			
2. Neizmjenjene (isključujući sužavanje) dodatne (u odnosu na „Ph. Eur.“) specifikacije za			

nečistoće (isključujući rezidualne rastvarače, pod uvjetom da su u skladu sa „ <i>ICH/VICH</i> “) i posebne zahtjeve vezane za proizvod (npr. profil veličina čestica, polimorfni oblik), ako je primjenjivo.			
3. Proces proizvodnje djelatne tvari, polaznog materijala/reagensa/intermedijera ne uključuje uporabu materijala humanog ili životinjskog podrijetla za koje je potrebna procjena sigurnosti na viruse.			
4. Samo za djelatne tvari, ispitivanje će biti izvršeno neposredno prije upotrebe ukoliko period reanalize („ <i>retest period</i> “) nije uključen u Certifikat o sukladnosti s monografijom „ <i>Ph. Eur.</i> “ ili ukoliko podaci o periodu reanalize već nisu sadržani u dosijeu.			
5. Djelatna tvar/polazni materijal/reagens/intermedijer/ekscipijens nisu sterilni.			
6. Za biljne djelatne tvari: proces proizvodnje, fizički oblik, rastvarač za ekstrakciju i odnos između droge i ekstrakta („ <i>Drug Extract Ratio</i> “, <i>DER</i>) ostaju isti.			
Dokumentacija			
1. Kopija postojećeg (ažuriranog) Certifikata o sukladnosti s monografijom „ <i>Ph. Eur.</i> “			
2. U slučaju dodavanja proizvodne lokacije, u obrascu prijave Izmjene treba jasno navesti “sadašnje” i “predložene” proizvođače, kako je navedeno u obrascu prijave Izmjene/zahtjeva za izmjenu već odobrene dokumentacije.			
3. Izmjenjene i dopunjene relevantne dijelove dosijea (u „ <i>EU-CTD</i> “ formata).			
4. Gdje je primjenjivo, dokument sa informacijama o svim materijalima koji spadaju u domen smjernice „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human Medicinal Products</i> “, uključujući one koji se koriste u proizvodnji djelatne tvari/ekscipijensa. Sljedeće informacije treba navesti za svaki takav materijal: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od koga tvar potječe, zemlju podrijetla životinja i njenu uporabu. Za centralizovanu proceduru ova informacija treba biti uključena u ažuriranu „ <i>TSE</i> “ tablicu A (i B, ako je primjenljivo).			
5. Za djelatnu tvar – izjava Kvalifikovane osobe („ <i>QP</i> “) svakog nositelja dozvole navedenog u prijavi, gdje se djelatna tvar koristi kao polazni materijal, i izjava („ <i>QP</i> “) svakog nosioca dozvole navedenog u prijavi kao osoba koja je odgovorna za puštanje serije u promet. U tim izjavama treba navesti da proizvođač(i) djelatne tvari koji je naveden u prijavi posluje u skladu sa smjernicama dobre proizvođačke prakse za polazni materijal. U određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava – vidjeti napomenu uz izmjenu br. B.II.b.1. Proizvodnja intermedijera takođe zahtijeva izjavu („ <i>QP</i> “), a u pogledu ažuriranja certifikata za djelatne tvari i intermedijere, izjava („ <i>QP</i> “) je potrebna samo ukoliko je, u poređenju sa prethodno registrovanom verzijom certifikata, došlo do promjene postojećeg popisa proizvodnih lokacija.			
B.III.2 Izmjene u cilju sukladnosti s „<i>Ph. Eur.</i>“ ili nacionalnom farmakopejom države članice	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjene specifikacije(a) prethodno nefarmakopejske tvari u cilju usklađivanja sa „ <i>Ph. Eur.</i> “ ili nacionalnom farmakopejom države članice			
1. Djelatna tvar	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{in}
2. Ekscipijens/polazni materijal za djelatnu tvar	1, 2,4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Izmjene u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom „ <i>Ph. Eur.</i> “ ili nacionalne farmakopeje države članice	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Izmjena specifikacije koja podrazumijeva prelaz s nacionalne farmakopeje države članice na „ <i>Ph. Eur.</i> “	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
Uvjeti			
1. Izmjena je izvršena isključivo za potrebe sukladnosti s farmakopejom.			

2. Dodatne specifikacije na farmakopejsku specifikaciju koje se odnose na specifične karakteristike proizvoda su neizmjenjene (npr. profili veličina čestica, polimorfni oblik ili npr. bioesej, agregati).
3. Nema značajnih promjena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu onečišćenja, osim ako su uvedeni strožiji specifikacijski zahtjevi.
4. Dodatna validacija nove ili izmjenjene farmakopejske metode nije neophodna.
5. Za biljne djelatne tvari: proces proizvodnje, fizički oblik, rastvarač za ekstrakciju i odnos između lijeka i ekstrakta („ <i>Drug extract ratio</i> “, <i>DEP</i>) ostaju nepromijenjeni.
Dokumentacija
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formata, u ovisnosti od konkretnog slučaja).
2. Usporedna tablica sadašnjih i predloženih specifikacija.
3. Podaci o ispitivanju kvalitete za dvije proizvodne serije supstance, koji obuhvataju sva ispitivanja nove specifikacije.
4. Podaci koji pokazuju da je monografija adekvatna za kontrolu supstance, npr. poređenje potencijalnih onečišćenja sa napomenom o transparentnosti monografije.
5. Gdje je primjenjivo, podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku usporedne tablice) za dvije proizvodne serije gotovog proizvoda koje sadrže supstancu koja je sukladno važećom i predloženom specifikacijom i, dodatno, gdje je primjenjivo, usporedni profil oslobađanja djelatne tvari za najmanje jednu pilot seriju. Za biljne lijekove, mogu se prihvatiti usporedni podaci o raspadljivosti.
Napomena: Nije potrebno prijaviti nadležnim/ima ažurirane monografije europske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje Države članice u slučaju da se usklađivanje sa ažuriranom monografijom implementira u roku od šest mjeseci od njenog objavljivanja i vrši se upućivanje na „posljednje izdanje“ u dosijeu o lijeku.

B.IV Medicinska sredstva

B.IV.1 Izmjena sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Dodavanje ili zamjena sredstva koje nije integralni dio primarnog pakiranja			
1. Sredstvo sa „ <i>CE</i> “ znakom	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{in}
2. Sredstvo za doziranje kod inhalatora			II
b) Ukidanje sredstva	4	1, 5	IA _{in}
c) Dodavanje ili zamjena sredstva koje je integralni dio primarnog pakiranja			II
Uvjeti			
1. Predloženo sredstvo za doziranje mora da vrši preciznu dostavu potrebne doze proizvoda sukladno odobrenim načinom primjene (uputom za doziranje), a rezultati tih ispitivanja moraju biti dostupni.			
2. Novo sredstvo je kompatibilno sa lijekom.			
3. Izmjene ne dovode do značajnih izmjena i dopuna informacija o sredstvu.			
4. I dalje se vrši tačna dostava lijeka.			
Dokumentacija			
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „ <i>EU-CTD</i> “ formata, u ovisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis, detaljan nacrt i sastav materijala sredstva, dobavljača, gdje je primjenjivo, i uključujući ažurirane informacije o proizvodu, ovisno od konkretnog slučaja.			
2. Dokaz o posjedovanju „ <i>CE</i> “ znaka.			
3. Podaci koji ukazuju na točnost, preciznost i kompatibilnost sredstva.			
4. Uzorci novog sredstva, gdje je primjenjivo (vidjeti <i>NTA</i> , „ <i>Requirements for samples in the Member States</i> “).			
5. Potvrda opravdanosti za ukidanje sredstva.			

Napomena: napominje se podnositeljima prijava B.IV.1.c) da je u slučaju izmjena čija je posljedica “novi farmaceutski oblik” neophodno podnošenje zahtjeva za izdavanje nove dozvole za lijek.

B.IV.2 Izmjene specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti sredstva za doziranje lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti, koje ima značajan utjecaj na kvalitetu sredstva			II
d) Ukidanje specifikacijskog parametra koji ima značajan utjecaj na kvalitetu sredstva			II
e) Dodavanje specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za sigurnosti ili kvalitetu		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)		1, 2, 5	IA

Uvjeti

1. Izmjena nije posljedica obveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrijednosti (npr. obveze preuzete u tijeku procedure za izdavanje dozvole za lijek ili postupku izmjene Tipa II).

2. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja koji su se desili u tijekom proizvodnje.

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

4. Postupak ispitivanja ostaje isti.

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

Dokumentacija

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

2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.

3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i sažetak podataka o validaciji.

4. Podaci o ispitivanju kvalitete dvije proizvodne serije, koji obuhvaćaju sva ispitivanja u novoj specifikaciji.

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

6. Potvrda opravdanosti za novi specifikacijski parametar i granične vrijednosti.

B.IV.3 Izmjena postupka ispitivanja sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2	1, 2	IA
b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	1, 3	1, 2	IA
c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod ispitivanja	4	1	IA

Uvjeti

1. Izvršena je odgovarajuća validacija u skladu sa relevantnim smjernicama i rezultati pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja.

2. Metoda analize ostaje ista.

3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
4. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije prijavljen kroz prijavu izmjene IA/IA _(in) .
Dokumentacija
1. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formata), ovisno od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije i sažetak podataka o validaciji.
2. Usporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, usporedni rezultati analize koji pokazuju da su sadašnje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

B.V. Promjene odobrenja za stavljanje u promet koje su rezultat drugih regulatornih procedura

B.V.a) PMF/VAMF

B.V.a.1 Uvođenje novog, ažuriranog ili izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ u dosije o lijeku. („PMF“ 2. korak postupka)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Prvo uvođenje novog „Plasma Master File“ koji utječu na karakteristike gotovog proizvoda			II
b) Prvo uvođenje novog „Plasma Master File“ koji ne utječu na karakteristike gotovog proizvoda		1, 2, 3, 4	IB
c) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ kada promjene utječe na karakteristike gotovog proizvoda		1, 2, 3, 4	IB
d) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ kada promjene ne utječu na karakteristike gotovog proizvoda	1	1, 2, 3, 4	IA _{in}
Uvjeti			
1. Za ažurirani ili izmjenjeni i dopunjeni „Plasma Master File“ dobijen je Certifikat o sukladnosti s zakonima EU sukladno Aneksu I Direktive 2001/83/EC.			
Dokumentacija			
1. Izjava da su „PMF“ Certifikat i izvješće o procjeni („Evaluation Report“) u potpunosti primjenjivi na odobreni proizvod, nositelj „PMF“ je dostavio „PMF“ Certifikat, izvješće o procjeni i „PMF“ dosije „MAH“-u (gdje „MAH“ nije isti kao i nositelj „PMF“), „PMF“ Certifikat i izvješće o procjeni zamjenjuju prethodnu „PMF“ dokumentaciju dozvole za lijek.			
2. „PMF“ Certifikat i izvješće o procjeni („Evaluation Report“).			
3. Ekspertska izjava u kojoj se navode sve promjene uvedene kroz certificirani „PMF“ i sa evaluacijom njihovog potencijalnog utjecaja na gotove proizvode, uključujući procjenu rizika specifičnih za proizvod.			
4. U obrascu prijave Izmjene treba jasno navesti “postojeći” i “predloženi” „PMF“ „EMA“ Certifikat (broj koda) u „MA“ dosijeu. Kada je primjenjivo, u obrascu prijave Izmjene treba također jasno navesti sve ostale „PMF“ vezane za lijek, čak i kada nisu predmet prijave.			
B.V.a.2 Uvođenje novog, ažuriranog ili izmjenjenog i dopunjenog „Master File“ antigena za vakcine u dosijeu o lijeku. („VAMF“ 2. korak postupka).	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Uvođenje novog „Master File“ antigena za vakcine			II

b) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „ <i>Master File</i> “ antigena za cjepiva kada promjene utječu na svojstva gotovog proizvoda		1, 2, 3, 4	IB
c) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „ <i>Master File</i> “ antigena za cjepiva kada promjene ne utječu na svojstva gotovog proizvoda	1	1, 2, 3, 4	IA _{in}
Uvjeti			
1. Za ažurirani ili izmjenjeni i dopunjeni „ <i>Master File</i> “ antigena za cjepiva dobiven je Certifikat o sukladnosti s zakonima Europske Unije sukladno Aneksu I Direktive 2001/83/EC.			
Dokumentacija			
1. Izjava da su „ <i>VAMF</i> “ Certifikat i izvješća o procjeni (<i>Evaluation Report</i>) u potpunosti primjenjivi na odobreni proizvod, nositelj „ <i>VAMF</i> “ je dostavio „ <i>VAMF</i> “ Certifikat, izvješće o procjeni i „ <i>VAMF</i> “ dosije „ <i>MAH</i> “-u (gdje „ <i>MAH</i> “ nije isti kao i nositelj „ <i>VAMF</i> “), „ <i>VAMF</i> “ Certifikat i izvješće o procjeni zamjenjuju prethodnu „ <i>VAMF</i> “ dokumentaciju dozvole za lijek.			
2. „ <i>VAMF</i> “ Certifikat i izvješća o procjeni („ <i>Evaluation Report</i> “).			
3. Ekspertska izjava u kojoj se navode sve promjene uvedene kroz certifikovani „ <i>VAMF</i> “ i sa evaluacijom njihovog potencijalnog utjecaja na gotove proizvode, uključujući procjenu rizika specifičnih za proizvod.			
4. U obrascu prijave Izmjene treba jasno navesti “postojeći” i “predloženi” „ <i>VAMF-EMA</i> “ Certifikat (broj koda) u „ <i>MA</i> “ dosije. Kada je primjenjivo, u obrascu prijave Izmjene treba također jasno navesti sve ostale „ <i>VAMF</i> “ vezane za lijek, čak i kada nisu predmet prijave.			

B.V.b) Upućivanje „*Referral*“

B.V.b.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu nakon Odluke Europske komisije sukladno procedurama navedenim u Direktivi 2001/83/EC (postupak upućivanja)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjenom se implementira ishod upućivanja*		1	IA _{in}
b) Harmonizacija dosijea o kvalitetu nije dio upućivanja i ažuriranje se vrši u cilju harmonizacije			II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz popratno pismo uz prijavu izmjene: Upućivanje na respektivnu Odluku Europske komisije			
*Napomena: Primjenjuje se u slučajevima kada nositelj odobrenja za stavljanje u promet treba da poduzme mjere da bi omogućio državama članicama da se usklade sa Odlukom Europske komisije u roku od 30 dana nakon obavještenja sukladno člaku 34(3) Direktive 2001/83/EC i članku 38(3) Direktive 2001/82/EC.			

B.B.c) Protokol o upravljanju izmjenama

B.V.c.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu u cilju provedbe izmjene, na zahtjev „ <i>EMA</i> “/nacionalnog nadležnog/a, nakon procjene protokola o upravljanju izmjenama	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Za provedbu izmjene nisu potrebni dodatni prateći podaci	1	1, 2, 4	IA _{in}

b) Za provedbu izmjene potrebni su dodatni prateći podaci		1, 2, 3, 4	IB
c) Provedba izmjene za biološki/imunološki lijek		1, 2, 3, 4, 5	IB
Uvjeti			
1. Predložene izmjene su izvršene u cijelosti sukladno odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama, koji zahtijeva da se prijava izvrši odmah nakon provedbe.			
Dokumentacija			
1. Upućivanje na odobreni protokol o upravljanju izmjenama.			
2. Upućivanje na odobreni protokol o upravljanju izmjenama. 2. Izjava da je izmjena sukladno odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama i rezultati ispitivanja ispunjavaju kriterije prihvatljivosti koji su navedeni u protokolu. Nadalje, potrebna je izjava da procjena usporedivosti nije potrebna za biološke/imunološke lijekove.			
3. Rezultati ispitivanja izvršeni su sukladno odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama.			
4. Izmjene i dopune relevantnih dijelova dosijea (prikazanih u „EU-CTD“ formatu, u ovisno od konkretnog slučaja).			
5. Kopija odobrenih specifikacija djelatne tvari ili gotovog proizvoda.			

PRIVITAK 3.

IZMJENE SA ASPEKTA SIGURNOSTI, UČINKOVITOSTI, FARMAKOVIGILANCE

C.I LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U HUMANOJ MEDICINI

C.I.1 Izmjena Sažetka karakteristika lijeka, nacрта vanjskog i unutrašnjeg pakiranja ili Upute za pacijenta sukladno procedurom navedenom u Direktivi 2001/83/EC (postupak upućivanja- „Referral“)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Lijek je definiran arbitražnim postupkom „EMA“-e		1, 2, 3	IA _{in}
b) Lijek nije definiran arbitražnim postupkom „EMA“-e, ali se izmjenom implementira ishod postupka - nisu dostavljeni novi podaci od strane nositelja dozvole za lijek		1, 2, 3	IB
c) Lijek nije definiran arbitražnim postupkom „EMA“-e, ali se izmjenom implementira odluka postupka s novim podacima dostavljenim od strane nositelja dozvole za lijek		1, 3	II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz popratno pismo uz prijavu izmjene: Upućivanje na respektivnu Odluku Europske komisije o izmjenjenom Sažetku karakteristika proizvoda, etiketama ili brošuri.			
2. Izjava da su predloženi Sažetak karakteristika proizvoda, etiketa ili brošura identični za respektivne dijelove sa izmjenjenom Odlukom Europske komisije postupku upućivanja za taj lijek.			
3. Ažurirane informacije o proizvodu.			
*Napomena: Primjenjuje se u slučajevima kada nositelj dozvole za stavljanje u promet treba da poduzme mjere da bi omogućio državama članicama da se usklade sa Odlukom Europske komisije u roku od 30 dana nakon obavještenja sukladno članku 34. (3) Direktive 2001/83/EC i članku 38. (3) Direktive 2001/82/EC.			

C.I.2 Izmjena Sažetka karakteristika, Upute za lijek i nacрта vanjskog i unutarnjeg pakiranja generičkih/generički hibridnih/biološki sličnih lijekova nakon procjene iste izmjene kod referentnog proizvoda.	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Implementacija izmjene(a) za koje nositelj dozvole nije dostavio nove dodatne podatke		1, 2	IB
b) Implementacija izmjene(a) za koje je potrebno da nositelj dozvole dostavi nove dodatne podatke (npr. uporedivost)			II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz popratno pismo uz prijavu izmjene, prema uredbama ovog Pravilnika.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			

C.I.3 Implementacija izmjene(a) na zahtjev „EME“/Agencije nakon procjene Hitne sigurnosne mjere („Urgent Safety Restriction“), harmoniziranih informacija za klasu lijekova („class labeling“), Periodičnog izvješća o sigurnosti, Plana upravljanja rizicima, narednih mjera/posebnih obveza ili izmjena i dopuna u cilju usklađivanja sa Sažetkom karakteristika referentnog lijeka	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Implementacija odobrenih izmjena za koje nositelj dozvole nije dostavio nove dodatne podatke		1, 2	IB
b) Implementacija izmjena za koje je potrebno da nositelj dozvole dostavi nove dodatne podatke			II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz popratno pismo uz prijavu izmjene: prema članovima 43. i 44. ovog Pravilnika, sa priloženim relevantnim izvješćem o procjeni, ako je dostupan.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
Napomena: Napominje se nositeljima dozvole za stavljanje lijeka u promet da nakon što postanu dostupne nove informacije koje mogu da zahtijevaju izmjenu dozvole za lijek, potrebno je da Agenciji prijave izmjenu, prije procjene tih podataka kroz jedan od gore navedenih postupaka			
C.I.4 Izmjena vezana za značajne izmjene Sažetka karakteristika lijeka koja je posljedica novih podataka o kvaliteti, pretkliničkih podataka, kliničkih podataka ili podataka farmakovigilance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
C.I.5 Izmjena klasifikacije lijeka, odnosno režima izdavanja za lijekove koji su već dobili dozvolu po centraliziranom postupku	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Za generičke/ generičke hibridne/biološki slične lijekove nakon odobrene izmjene klasifikacije referentnog lijeka		1, 2	IB

b) Sve druge izmjene klasifikacije lijeka, odnosno režima izdavanja			II
Dokumentacija			
1. Dokumentacija priložena uz popratno pismo uz prijavu Izmjene: dokaz o odobrenju izmjene pravnog statusa (npr. upućivanje na Odluku Europske komisije).			
2. Ažurirane informacije o proizvodu.			
Napomena: Za nacionalno odobrene proizvode odobrene preko „MRP/DCP“, izmjene pravnog statusa se obrađuju na nacionalnoj razini (ne preko „MRP“ izmjene).			
C.I.6 Izmjena(e) terapijske indikacije	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Dodavanje nove terapijske indikacije ili modifikacija odobrene terapijske indikacije			II
b) Ukidanje terapijske indikacije			IB
Napomena: Kada se dodavanje ili modifikacija terapijske indikacije obavlja u kontekstu implementacije ishoda „Referral“-a ili promjene informacija o proizvodu za generički/ generički hibridni/biološki sličan proizvod nakon procjene iste izmjene kod referentnog proizvoda, primjenjuju se Izmjene C.I.1 i C.I.2.			
C.I.7 Ukidanje:	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Farmaceutskog oblika		1, 2	IB
b) Jačine		1, 2	IB
Dokumentacija			
1. Izjava da su preostale informacije o proizvodu adekvatne uputi za doziranje i trajanje liječenja kako je navedeno u Sažetku karakteristika proizvoda.			
2. Ažurirane informacije o proizvodu			
Napomena: U slučajevima kada je za dati farmaceutski oblik ili jačinu dobiveno posebno odobrenje za stavljanje u promet koje je odvojeno od odobrenja za stavljanje u promet drugih farmaceutskih oblika ili jačina, ukidanje prethodnog ne smatra se izmjenom već ukidanjem dozvole za lijek.			
C.I.8 Uvođenje novog Sustava farmakovigilance	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Koji nije procenjen od strane Agencije za drugi proizvod istog nositelja dozvole za lijek			II
b) Koji je procenjen od strane Agencije za drugi proizvod istog nositelja dozvole za lijek		1	IB
Dokumentacija			
1. Novi detaljan opis sustava farmakovigilance („DDPS“)			
*Napomena: Ova Izmjena pokriva situaciju kada se primjenljivost već odobrenog sustava farmakovigilance mora procijeniti u slučaju određenih izmjena dozvole za lijek (npr. pri promjeni nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet).			
C.I.9 Izmjene postojećeg Sustava farmakovigilance opisanog u „DDPS“-u	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Izmjena Odgovorne osobe za farmakovigilancu „QPPV“	1	1	IA _{in}
b) Izmjena kontakt podataka o „QPPV“	1	2	IA _{in}
c) Izmjene rezervne procedure „QPPV“	1	2	IA _{in}
d) Izmjena baze sigurnosnih podataka (npr. uvođenje nove baze sigurnosnih	1, 2, 3	2	IA _{in}

podataka koje uključuje i prenos sigurnosnih podataka i/ili analiza i prijavljivanja u novi sustav)			
e) Izmjene većih ugovora sa drugim osobama ili izacijama uključenim u ispunjavanje obveza vezanih za farmakovigilancu i opisanih u „DDPS“, posebno u slučaju podugovaranja poslova u vezi sa elektronskim prijavljivanjem individualnih slučajeva nuspojave na lijek („ICSRs“), glavnim bazama podataka, detekcijom signala ili pripremanjem „PSUR“-ova.	1	2	IA _{in}
f) Ukidanje oblasti koje pokrivaju pisane procedure u kojima se opisuju djelatnosti farmakovigilance	1	2	IA _{in}
g) Izmjene mjesta gdje se obavljaju djelatnosti farmakovigilance	1	2	IA _{in}
h) Ostale izmjene „DDPS“-a koje ne utječu na funkcioniranje sustava farmakovigilance (npr. izmjene veće lokacije za skladištenje/arhiviranje, administrativne izmjene, ažuriranje akronima, izmjene naziva funkcija/procedura)	1	2	IA
i) Izmjena(e) „DDPS“-a nakon procjene istog „DDPS“-a u vezi s drugim medicinskim proizvodom istog nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet	4	2, 3	IA _{in}
Uvjeti			
1. Sam sustav farmakovigilance ostaje neizmjenjen.			
2. Sustav baze podataka je validiran.			
3. Transfer podataka iz drugih sustava baza podataka je validiran.			
4. Iste izmjene „DDPS“-a su uvedene za sve medicinske proizvode istog nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet (ista konačna verzija „DDPS“-a).			
Dokumentacija			
1. Posljednja verzija „DDPS“-a, uključujući a) sažeti „CV“ novog „QPPV“, b) nova izjava nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet i „QPPV“ o njihovoj raspoloživosti i sredstvima obavještanja o nuspojavama potpisana od strane novog „QPPV“ i nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet, i u kojoj se navode sve druge posljedične promjene, npr. promjene izacione sheme.			
2. Posljednja verzija „DDPS“-a i/ili posljednja verzija posebne dopune za proizvod(e), u ovisnosti od konkretnog slučaja. Za b) ukoliko određeni kontakt podaci o „QPPV“ nisu inicijalno uključeni u DDPS, dostavljanje revidirane verzije „DDPS“-a nije potrebno/dostavlja se samo zahtjev uz prisutnu odgovarajuću obavijest.			
3. Upućivanje na zahtev/postupak i proizvod u kojima su izmjene prihvaćene.			
Napomena: Procena „DDPS“ dostavljena kao dio novog zahtjeva za dobiVanje dozvole za lijek/“extension line“/ Izmjena može da dovede do promjene na zahtjev Agencije u dostavljenom „DDPS“-u. U tom slučaju, ista izmjena se može unijeti u „DDPS“ u drugim dozvolama za lijek istog nosioca dozvole za lijek kroz prijavu (grupne) izmjene Tipa IA _{in} .			

PRIVITAK 4.

D. „PMF/VAMF“

D.1 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja „VAMF“ certifikata	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA_{in}
Uvjeti			
1. Nositelj „VAMF“ certifikata je ista pravna osoba.			
Dokumentacija			
1. Zvaničan dokument od relevantnog nadležnog a u kome se pominju novo ime ili nova adresa.			
D.2 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja „PMF“ certifikata	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA_{in}
Uvjeti			
1. Nositelj „PMF“ certifikata je ista pravna osoba.			
Dokumentacija			
1. Zvaničan dokument od relevantnog nadležnog a u kome se pominju novo ime ili nova adresa.			
D.3 Izmjene ili transfer sa postojećeg nosioca „PMF“ certifikata na novog nositelja „PMF“ certifikata tj. novo pravna osoba	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{in}
Dokumentacija			
1. Dokument koji uključuje identifikaciju (naziv i adresa) postojećeg nositelja „PMF“ certifikata („transferor“) i identifikaciju (naziv i adresa) nositelja na kojeg se vrši prenos („transferee“) zajedno sa predloženim datumom implementacije – potpisan od strane obje kompanije.			
2. Kopija stranice iz posljednjeg „PMF“ Certifikata - "EMA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation" .			
3. Dokaz o osnivanju novog nositelja (Izvod iz privrednog registra i engleski prevod tog izvoda) - potpisan od strane obe kompanije.			
4. Potvrda o transferu kompletne „PMF“ dokumentacije počev od inicijalne „PMF“ certifikacije, na nositelja na kojeg se vrši prijenos („transferee“) - potpisan od strane obje tvrtke.			
5. Ovlašćenje koje sadrži kontakt podatke o licu odgovornom za komunikaciju između nadležnog/a i nositelja „PMF“ certifikata - potpisano od strane nositelja na kojeg se vrši prijenos („transferee“).			
6. Pismo o preuzimanju obveze da se ispune sve otvorene i preostale obveze (ukoliko postoje) - potpisano od strane nositelja na kojeg se vrši prijenos („transferee“).			
D.4 Izmjena naziva i/ili adrese institucije za preradu krvi uključujući centre za prikupljanje krvi/plazme	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1, 2	1, 2, 3	IA
Uvjeti			
1. Institucija za preradu krvi ostaje isto pravna osoba.			
2. Izmjene su administrativne prirode (npr. pripajanje, preuzimanje); izmjena naziva institucije za preradu/prikupljanje krvi pod uvjetom da institucija ostaje isto pravna osoba.			
Dokumentacija			

1. Potpisana izjava da izmjena ne povlači izmjenu sustava kvaliteta unutar institucije za preradu/prikupljanje krvi.			
2. Potpisana izjava da nije došlo do izmjene liste centara za prikupljanje krvi.			
3. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.			
D.5 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi/plazme unutar institucije za preradu krvi koja je već uključena u „PMF“	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2, 3	IB
Dokumentacija			
1. Epidemiološki podaci o virusnim markerima vezani za centar za prikupljanje krvi / plazme iz razdoblja od najmanje 3 godine. Za novoosnovane centre ili ako podaci još nisu dostupni, izjava da će epidemiološki podaci biti dostavljeni prilikom narednog godišnjeg ažuriranja.			
2. Izjava da centar posluje u istim uvjetima kao ostali centri koji pripadaju instituciji za preradu krvi, kako je definirano u standardnom ugovoru između institucije za preradu krvi i nositelja „PMF“.			
3. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.			
D.6 Ukidanje ili izmjena statusa (operativni/neoperativni) institucije/centra za prikupljanje krvi/plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1, 2	1	IA
Uvjeti			
1. Ukidanje ili izmjena statusa ne smije da bude posljedica problema vezanog za „GMP“.			
2. Institucija(e)/centar(i) moraju biti u skladu sa zakonima u pogledu inspekcija u slučaju promjene statusa iz neoperativnog u operativni.			
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.			
D.7 Dodavanje nove institucije za prikupljanje krvi/plazme koja nije uključena u „PMF“	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
D.8 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi/plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca unutar institucije koja je već uključena u „PMF“	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2	IB
Dokumentacija			
1. Izjava da se ispitivanje vrši sukladno s istim „SOP“-ovima i/ili metodom ispitivanja koji su već odobreni.			
2. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.			
D.9 Dodavanje nove institucije za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca koja nije uključena u „PMF“	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
D.10 Zamjena ili dodavanje nove institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1, 2	IB
Dokumentacija			
1. Izjava da centar za skladištenje radi sukladno s istim „SOP“-ovima kao i već odobrena institucija.			

2. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.

D.11 Ukidanje institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA
Uvjeti			
1. Ukidanje ne smije da bude posljedica problema vezanog za „GMP“.			
Dokumentacija			
2. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.			
D.12 Zamjena ili dodavanje izacije koja se bavi transportom plazme	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1	IB
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea, uključujući listu svih institucija za preradu krvi koje koriste tu transportnu izaciju, sažeti prikaz sustava koji je uspostavljen da bi se osiguralo da se transport obavlja pod odgovarajućim uvjetima (vrijeme, temperature i uskladenost sa „GMP“) i potvrda o validaciji uvjeta transporta.			
D.13 Ukidanje izacije koja se bavi transportom plazme	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA
Uvjeti			
1. Ukidanje ne smije da bude posljedica problema vezanog za „GMP“.			
Dokumentacija			
2. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.			
D.14 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje sa „CE“ znakom koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1, 2	IA
Uvjeti			
1. Novi dijagnostički komplet za ispitivanje ima „CE“ znak.			
Dokumentacija			
1. Lista lokacija ispitivanja na kojima se koristi dijagnostički komplet.			
2. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi PMF dosijea, uključujući ažurirane informacije o ispitivanju u skladu sa preporukama smjernice „Guideline on the Scientific Data Requirements for a PMF“.			
D.15 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje bez „CE“ znaka, koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca, kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Novi dijagnostički komplet nije prethodno bio odobren u „PMF“ u bilo kom centru za ispitivanje krvi			II
b) Novi dijagnostički komplet je prethodno odobren u „PMF“ u bilo kom centru (centrima) za ispitivanje krvi		1, 2	IA
Dokumentacija			

1. Lista ispitnih centara u kojima se dijagnostički komplet trenutno koristi i lista ispitnih centara u kojima će se dijagnostički komplet koristiti.

2. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea, uključujući ažurirane informacije o ispitivanju u skladu sa preporukama smjernice „Guideline on the Scientific Data Requirements for a PMF“.

D.16 Izmjene dijagnostičkog kompleta /metoda koji se koriste u ispitivanju pulova (ispitivanje antitijela ili antigena ili „NAT“ ispitivanje).	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II
D.17 Uvođenje ili produljenje postupka zadržavanja donacija plazme („inventory hold procedure“).	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
	1	1	IA
Uvjeti			
1. Postupak zadržavanja donacija plazme je strožiji postupak (npr. stavljanje u promet tek nakon ponovnog testiranja davalaca).			
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi „PMF“ dosijea, uključujući razlog za uvođenje ili produljenje perioda zadržavanja donacija plazme, lokacije na kojoj se zadržavaju donacije plazme i u slučaju izmjene postupka, model stabla odluka („decision tree“) uključujući nove uvjete.			
D.18 Ukidanje ili smanjenje perioda zadržavanja donacija plazme.	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1	IB
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.			
D.19 Zamjena ili dodavanje spremnika za čuvanje krvi (npr. kese, boce)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) Novi spremnici za krv imaju „CE“znak	1, 2	1	IA
b) Novi spremnici za krv nemaju „CE“-znak			II
Uvjeti			
1. Spremnik ima „CE“-znak.			
2. Kriterijumi kvaliteta krvi u spremniku ostaju neizmjenjeni.			
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea, uključujući naziv spremnika, proizvođača, specifikaciju rastvora antokoagulansa, potvrdu „CE“-znaka i naziv institucije za preradu krvi u kojoj se koristi spremnik.			
D.20 Izmjene skladištenja/transporta	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
a) uvjeti skladištenja i/ili transporta	1	1	IA
b) maksimalno vrijeme skladištenja za plazmu	1, 2	1	IA
Uvjeti			
1. Izmjene su izvršene u cilju uvođenja strožijih uvjeta i usklađivanja sa „Ph. Eur.“ zahtjevima za humanu plazmu za frakcionisanje.			
2. Maksimalno vrijeme skladištenja je kraće od prethodnog.			
Dokumentacija			
1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea, uključujući detaljan opis novih			

uvjeta, potvrdu o validaciji uvjeta skladištenja/transporta i naziv institucije za prerađu krvi u kojoj se vrši izmjena (ako je primjenjivo).			
D.21 Uvođenje ispitivanja virusnih markera kada to uvođenje ima značajan uticaj na procjenu rizika od virusa.	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II

D.22 Izmjena pripreme pula plazme (npr. metod proizvodnje, veličina pula, skladištenje uzoraka pula plazme)	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
		1	IB

Dokumentacija

1. Ažurirani relevantni dijelovi i aneksi „PMF“ dosijea.

D.23 Izmjena koraka koji bi se preduzeli ako bi se retrospektivno utvrdilo da je donaciju trebalo isključiti iz obrade (“look-back” postupak).	Uvjeti koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip izmjene
			II

OBRAZAC 1

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA BIH

Prijava Izmjene/zahtjev za izmjenu već odobrene dokumentacije

Humani lijek

TIP APLIKACIJE (označiti sve uključene tipove)

Tip IA_{in}

Pojedinačna izmjena

Skupna izmjena

Tip IA

Tip IB

Tip IB – izmjene nepredviđene postojećom klasifikacijom izmjena (“unforeseen”)

Tip II

Izmjena koja zahtijeva izdavanje nove dozvole za lijek (“extension line”)

Izmjena(e) se odnosi(e) na: (za izmjene tipa IB i tipa II, označiti sve uključene tipove):

Indikacija

Pedijatrijska indikacija

Sigurnost

Izmjene nakon hitne bezbjednosne mjere

Kvalitet

Godišnja izmjena za humana “influenza“ cjepiva

Ciljne vrste životinja čiji se proizvodi ne koriste u ishrani ljudi

Ostalo

DRUGI ZAHTJEVI (ukratko navesti podatke o izmjenama koje su u tijeku ili drugim izmjenama predanim usporedno ili zahtjevima za obnovu)

Naziv i adresa nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet:

PROIZVODI NA KOJE SE ODNOSI PRIJAVA/ZAHTJEV ¹

1.

Izmjena	Naziv lijeka	Djelatna tvar	Farmaceutski oblik	Jačina	Pakiranje	Nositelj dozvole za lijek	Broj dozvole za lijek

2.

Izmjena	Naziv lijeka	Djelatna tvar	Farmaceutski oblik	Jačina	Pakiranje	Nositelj dozvole za lijek	Broj dozvole za lijek

¹ Ukoliko to izmjene zahtijevaju (npr. u slučaju grupisanja izmjena) broj tablica i/ili alineja u okviru svake od tablica se dodaje po potrebi.

Izjava nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Podnosim prijavu/zahtjev za izmjenu odobrene dokumentacije sukladno navedenim prijedlozima. Izjavljujem da:

- Nema drugih izmjena osim navedenih u prijavi/zahtjevu (izuzev onih navedenih u izmjenama prijavljenim u isto vrijeme, ukoliko postoje);
- Ukoliko je primjenjivo, svi definirani uvjeti za izmjenu su ispunjeni;
- za izmjene Tipa IA: zahtjevana dokumentacija koja je definisana za navedenu izmjenu je dostavljena;
- Kod grupisanja izmjena Tipa IA koje se odnose na više od jedne dozvole za lijek, sve dozvole za lijek pripadaju istom nositelju dozvole.

Datum implementacije izmjena ³:

Datum: _____

³ Odnosi se za izmjene tipa IB i izmjene Tipa II.

Podaci o osogi odgovornoj za dokumentaciju:

Ime, prezime i zvanje: _____

Broj telefona: _____

Broj faksa: _____

E-mail: _____

Datum: _____

Potpis: _____

SPISAK KLASIFIKACIJE IZMJENA
(ne prilaže se pri podnošenju prijave/zahtjeva za izmjenu)

A. Administrativne promjene	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> A.1 Izmjena naziva i/ili adrese nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

A.2 Izmjena naziva lijeka	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> a) za lijekove koji su dobili dozvolu po Centralizovanom postupku	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> b) za lijekove koji su dobili dozvolu prema Nacionalnom postupku	IB	

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> A.3 Izmjena naziva djelatne tvari	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> A.4 Izmjena naziva i/ili adrese proizvođača (uključujući, po potrebi, relevantna mjesta kontrole kvaliteta) ili dobavljača djelatne tvari, polaznog materijala, reagensa ili intermedijera koji se koriste u proizvodnji djelatne tvari (ako je navedeno u dosijeu proizvoda) u slučaju kada Certifikat o sukladnosti sa monografijom Europske farmakopeje nije dio odobrenog dosijea.	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> b) Ostali	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

A.5 Izmjena naziva i/ili adrese proizvođača gotovog proizvoda, uključujući mjesta kontrole kvaliteta	Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/> a) Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> A.6 Izmjena „ATC“-koda	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB⁴	Datum implementacije:

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> A.7 Ukidanje proizvodnih mjesta (uključujući mjesta proizvodnje djelatne tvari, intermedijera ili gotovog proizvoda, mjesta na kojem se vrši pakovanje, proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet, mjesta gdje se vrši kontrola serije, ili dobavljača polaznog materijala, reagensa ili ekscipijensa (kada se pominje u dosijeu))	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmena nije navedena kao Tip II

B.I.a Izmjena u proizvodnji djelatne tvari	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:
	<input type="checkbox"/> II		

B.I.a. 1 Izmjena proizvođača polaznog materijala/reagens/intermedijera koji se koristi u procesu proizvodnje djelatne tvari ili izmjena proizvođača (uključujući, gdje je relevantno, mjesto kontrole kvaliteta) djelatne tvari, u slučaju kada Certifikat o sukladnosti s monografijom Europske farmakopeje nije dio odobrenog dosijea	Tip aplikacije
--	-----------------------

<input type="checkbox"/>	a)	Predloženi proizvođač je dio iste farmaceutske grupe kao i trenutno odobreni proizvođač.	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b)	Uvođenje novog proizvođača djelatne tvari koji ima dosije o djelatnoj tvari („Active Substance Master File“, ASMF)	II		
<input type="checkbox"/>	c)	Predloženi proizvođač koristi značajno različite načine sinteze ili uvjete proizvodnje, što potencijalno može da izmjeni važne karakteristike kvaliteta djelatne tvari, kao što je kvalitativni i/ili kvantitativni profil onečišćenja koji zahtijeva kvalifikaciju, ili fizičko-kemijske karakteristike koje utječu na bioraspoloživost	II		
<input type="checkbox"/>	d)	Novi proizvođač materijala za koga je neophodna procjena sigurnosti na viruse i/ili „TSE“ rizika	II		
<input type="checkbox"/>	e)	Izmjena se odnosi na biološki djelatnu tvar ili polazni materijal/reagens/intermedijer koji se koristi u proizvodnji biološkog/imunološkog proizvoda	II		
<input type="checkbox"/>	f)	Izmjene koje se tiču kontrole kvaliteta djelatne tvari-zamjena ili dodavanje mjesta na kome se vrši kontrola/ispitivanje serije	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.a.2 Izmjene procesa proizvodnje djelatne tvari		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a)	Manje izmjene procesa proizvodnje djelatne tvari	<input type="checkbox"/> IA	
<input type="checkbox"/>	b)	Značajne izmjene procesa proizvodnje djelatne tvari koje mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitetu, sigurnost ili efikasnost lijeka.	II	
<input type="checkbox"/>	c)	Izmjena se odnosi na biološku/imunološku tvar ili uporabu različitih tvari kemijskog podrijetla u	II	

	proizvodnji biološkog/imunološkog lijeka i nije vezana za protokol.		
<input type="checkbox"/>	d) Izmjena se odnosi na biljni lijek i došlo je do izmjene bilo čega od sljedećeg: geografskog podrijetla, proizvodnje ili postupka proizvodnje.	II	
<input type="checkbox"/>	e) Manja izmjena zatvorenog (<i>restricted</i>) dijela dosijea o djelatnoj tvari („<i>ASMF</i>“).	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.a.3 Izmjene veličine serije (uključujući raspone veličina serija) djelatne tvari ili intermedijera		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Smanjenje veličine serije	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Izmjena koja zahtijeva procjenu uporedivosti biološke/imunološke djelatne tvari.	II		
<input type="checkbox"/>	d) Ukoliko je veličina serije uvećana više od 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije.	IB		
<input type="checkbox"/>	e) Veličina serije biološke/imunološke djelatne tvari je povećana/smanjena bez promjene procesa (npr. udvostručavanje linije).	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.a.4 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje djelatne tvari		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d) Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitetu djelatne tvari	II		
<input type="checkbox"/>	e) Ukidanje testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitetu djelatne tvari	II		
<input type="checkbox"/>	f) Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitetu ili sigurnost	IB		

<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen- tacije:
--------------------------	-------------------	---	--

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmena nije navedena kao Tip II

B.I.a.5 Promjene djelatne tvari sezonske, prepandemijska ili pandemijska cjepiva protiv humanog gripa		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	a) Zamjena soja/sojeva u sezonskom, prepandemijskom ili pandemijskom cjepivu protiv humanog gripa	II	

B.I.b Izmjena u kontroli djelatne tvari		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen- tacije:

B.I.b.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti za djelatnu tvar, polazni materijal/intermedijer/reagens koji se koriste u procesu proizvodnje djelatne tvari		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti za lijekove koji podliježu Zvaničnom puštanju serije lijeka u promet („Official Batch release“)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen- tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implemen- tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implemen- tacije:
<input type="checkbox"/>	d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implemen- tacije:
<input type="checkbox"/>	e) Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan utjecaj na kvalitetu djelatne tvari i/ili gotovog proizvoda	II		
<input type="checkbox"/>	f) Izmjena izvan odobrenog opsega specifikacijskih graničnih vrijednosti za djelatnu tvar	II		
<input type="checkbox"/>	g) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti za polazni materijal/intermedijere, koji mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitetu djelatne tvari	II		

	i/ili gotovog proizvoda		
<input type="checkbox"/>	h) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološke ili imunološke tvari) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.b.2 Izmjena postupka ispitivanja djelatne tvari ili polaznog materijala/reagensa/intermedijera koji se koriste u proizvodnji djelatne tvari.		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene prethodno odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ukidanje postupka ispitivanja djelatne tvari ili polaznog materijala/reagensa/intermedijera, ukoliko je alternativni postupak ispitivanja već odobren.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) reagensa, koji nema značajan utjecaj na kvalitetu djelatne tvari	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	d) Izmjena (zamjena) metode biološkog/imunološkog/ imunokemijskog ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens za biološku djelatnu tvar npr. peptidna mapa, gluko-mapa, itd.	II		
<input type="checkbox"/>	e) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) djelatne tvari ili polaznog materijala/intermedijera	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.c Izmjena u sustavu zatvaranja spremnika za djelatnu tvar		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

B.I.c.1 Izmjena unutaršnjeg pakiranja djelatne tvari		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav za sterilne i nezamrznute biološke/imunološke djelatne tvari	II		
<input type="checkbox"/>	c) Tečne djelatne tvari (nesterilne)	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.c.2 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti unutarnjeg pakiranja djelatne tvari		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> B ⁴	
<input type="checkbox"/>	d) Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.I.c.3 Izmjena postupka ispitivanja unutarnjeg pakiranja djelatne tvari		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	

B.I.d.1 Izmjena perioda reanalize („ <i>re-test period</i> “)/ perioda čuvanja ili uvjeta čuvanja djelatne tvari u slučaju kada ne postoji Certifikat o sukladnosti s monografijom Europske farmakopeje („ <i>CEP</i> “) koji pokriva razdoblje reanalize, kao dio odobrenog dosijea.		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴

Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

a) Period reanalize/period čuvanja			
<input type="checkbox"/>	1. Skraćenje	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴
<input type="checkbox"/>	2. Produljenje perioda reanalize u slučaju da ekstrapolacija podataka o stabilnosti nije sukladna s „ <i>ICH</i> “ smjernicama*	II	
<input type="checkbox"/>	3. Produljenje perioda čuvanja biološke/imunološke djelatne tvari nije sukladna odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti.	II	
<input type="checkbox"/>	4. Produljenje ili uvođenje perioda reanalize/perioda čuvanja na temelju podataka studija stabilnosti koja obuhvata predviđeni vremenski period („ <i>real time data</i> “)	IB	
b) Uvjeti čuvanja			
<input type="checkbox"/>	1. Uvođenje strožijih uvjeta čuvanja djelatne tvari	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴
<input type="checkbox"/>	2. Izmjena uvjeta čuvanja bioloških/imunoloških djelatnih tvari, u slučaju kada nije izvršeno ispitivanje stabilnosti sukladno trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti	II	
<input type="checkbox"/>	3. Izmjena uvjeta čuvanja djelatne tvari	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB

Datum

		implementacije:
--	--	-----------------

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.I.e.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za djelatnu tvar	II

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	B.I.e.3 Ukidanje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za djelatnu tvar nakon odobrenja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.a Izmjena vezana za opis i sastav gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
				Datum implementacije:

B.II.a.1 Izmjene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamjenu ili dodavanje boja koje se koriste za obilježavanje proizvoda.		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Izmjene natpisa, otisaka ili drugih oznaka	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

B.I.e.1 Uvođenje novog „ <i>design space</i> “ ili proširenje odobrenog „ <i>design space</i> “ za djelatnu tvar:			Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a)	Jedana proizvodna operacija/pojedinačna operacija u proizvodnom postupku (postupku sinteze) djelatne tvari uključujući i izmjene u procesnoj kontroli i/ili u postupcima ispitivanja	II
<input type="checkbox"/>	b)	Postupci ispitivanja za polazne supstance/reagense/intermedijere i/ili djelatne tvari	II 143

<input type="checkbox"/>	b) Izmjene oznaka („scoring“)/podionih crta namijenjenih za podjelu na jednake doze	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemetacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.a.2 Izmjena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika		Tip aplikacije		Datum implemetacije:
<input type="checkbox"/>	a) Tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem djelatne tvari	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Gastrozistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produljenim oslobađanjem djelatne tvari i tablete sa podionom crtom čija je namjena podjela tablete na jednake doze	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implemetacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.a.3 Promjene u sastavu (ekscipijenas) gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
a) Promjene arome ili boje				
<input type="checkbox"/>	1. Dodavanje, ukidanje ili zamjena	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Povećanje ili smanjenje	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
b) Ostali ekscipijensi				
<input type="checkbox"/>	1. Sve manje izmjene kvantitativnog sastava gotovog proizvoda vezano za ekscipijense	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Kvalitativne ili kvantitativne izmjene u jednom ili više ekscipijenas koje mogu imati značajan utjecaj na sigurnost, kvalitet ili efikasnost lijeka.	II		
<input type="checkbox"/>	3. Izmjene koje se odnose na biološki/imunološki proizvod	II		
<input type="checkbox"/>	4. Svi novi ekscipijensi koji uključuju uporabu materijala humanog ili životinjskog podrijetla za koje su potrebni podaci o procjeni sigurnosti na viruse ili „TSE“ rizike.	II		
<input type="checkbox"/>	5. Izmjene koje su podržane studijom bioekvivalencije.	II		
<input type="checkbox"/>	6. Zamjena jednog ekscipijensa uporedivim ekscipijensom s istim funkcionalnim karakteristikama i na sličnom nivou	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
				<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.a.4 Izmjena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu uporabu ili izmjena mase omotača kapsule		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Čvrsti farmaceutski oblici za oralnu uporabu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Gastrorezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici s modifikovanim ili produljenim oslobađanjem djelatne tvari kod kojih je sloj za oblaganje faktor u mehanizmu oslobađanja djelatne tvari	II		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
				<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

		ntacije:
--	--	----------

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.II.a.5 Izmjene u koncentraciji jednodoznog parenteralnog preparata za jednokratnu primjenu, gdje količina djelatne tvari po jednoj dozi (tj. jakost) ostaje ista.	II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.II.a.6 Ukidanje spremnika s rastvaračem/ razblaživačem iz pakiranja	IB

B.II.b Izmjene u proizvodnji gotovog proizvoda		Tip aplikacije	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

B.II.b.1 Zamjena ili dodavanje proizvodnog mjesta za dio proizvodnog procesa ili za cijeli proces proizvodnje gotovog proizvoda		Tip aplikacije		Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	a) Mjesto sekundarnog pakiranja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Mjesto primarnog pakiranja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	c) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije lijeka, sekundarnog pakiranja, za biološke/imunološke lijekove.	II		
<input type="checkbox"/>	d) Mjesto koje zahtijeva inicijalnu inspekciju ili inspekciju za određeni proizvod	II		
<input type="checkbox"/>	e) Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije, primarnog i sekundarnog pakiranja za nesterilne lijekove.	IB		

<input type="checkbox"/>	f)	Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije i sekundarnog pakiranja za sterilne lijekove koji su proizvedeni aseptičnim postupkom, isključujući biološke/imunološke lijekove.	IB	
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.b.2 Izmjene uvjeta puštanja serije lijeka u promet i ispitivanja kvaliteta gotovog proizvoda		Tip aplikacije			
<input type="checkbox"/>	a)	Zamjena ili dodavanje mjesta na kojem se vrši kontrola/ispitivanje serije	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
	b)	Zamjena ili dodavanje proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet			
<input type="checkbox"/>	1.	Ne uključuje kontrolu/ispitivanje serije	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2.	Uključuje kontrolu/ispitivanje serije	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	3.	Uključuje kontrolu/ispitivanje serije za biološke/imunološke lijekove i jedan od metoda ispitivanja na tom mjestu je biološki/imunološki/imunokemijski metod.	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.b.3 Izmjena procesa proizvodnje gotovog proizvoda		Tip aplikacije			
<input type="checkbox"/>	a)	Manja izmjena procesa proizvodnje čvrstog farmaceutskog oblika za oralnu uporabu s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari ili oralnog rastvora	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b)	Značajna izmjena procesa proizvodnje koja može da ima značajan utjecaj na kvalitetu, sigurnosti i efikasnost lijeka	II		
<input type="checkbox"/>	c)	Proizvod je biološki/imunološki lijek i izmjena zahtijeva procjenu uporedivosti.	II		
<input type="checkbox"/>	d)	Uvođenje nestandardnog metoda završne sterilizacije	II		
<input type="checkbox"/>	e)	Uvođenje ili povećanje količine djelatne tvari dodate u višku („overage“)	II		

<input type="checkbox"/>	f) Manja izmjena procesa proizvodnje vodene oralne suspenzije.	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.b.4 Izmjena veličine serije gotovog proizvoda (uključujući opsege veličina serija)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju s odobrenom veličinom serije.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Izmjena zahtjeva za procjenu uporedivosti biološkog/imunološkog lijeka	II		
<input type="checkbox"/>	d) Izmjena se odnosi na sve druge farmaceutske oblike koji su proizvedeni kompleksnim proizvodnim procesima	II		
<input type="checkbox"/>	e) Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju s odobrenom veličinom serije, za proizvode sa trenutnim oslobađanjem djelatne tvari	IB		
<input type="checkbox"/>	f) Veličina serije biološkog/imunološkog lijeka je povećana/smanjena bez promjene procesa proizvodnje (npr. udvostručavanje linije).	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.b.5 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje lijeka		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d) Ukidanje testa procesne kontrole koji može	II		

	imati značajan utjecaj na kvalitetu lijeka		
<input type="checkbox"/>	e) Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan utjecaj na kvalitetu lijeka	II	
<input type="checkbox"/>	f) Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitetu ili sigurnosti	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.c Izmjena u kontroli ekscipijenasa gotovog proizvoda		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implemen tacije:

B.II.c.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti za ekscipijense		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	c) Brisanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. brisanje zastarjelog parametra).	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Datum implemen tacije:
<input type="checkbox"/>	d) Izmjene izvan odobrenog opsega graničnih vrijednosti u specifikaciji	II	
	e) Brisanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan utjecaj na kvalitetu gotovog proizvoda.	II	
<input type="checkbox"/>	f) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološki ili imunološki proizvod) specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitetu.	IIB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum impleme ntacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.c.2 Izmjena postupka ispitivanja ekscipijensa		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Zamjena biološkog/ imunološkog/imunokemijskog metoda ispitivanja ili metoda u kome se koristi biološki reagens	II		
<input type="checkbox"/>	d) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.c.3 Izmjene „TSE“ rizičnog izvora ekscipijensa ili reagensa		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Promjena sa „TSE“ rizičnog materijala na materijal biljnog ili sintetskog podrijetla			
<input type="checkbox"/>	1. Za ekscipijense ili reagense koji se ne koriste u proizvodnji biološke/imunološke djelatne tvari ili biološkog/imunološkog lijeka	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Za ekscipijense ili reagense koji se koriste u proizvodnji biološke/imunološke djelatne tvari ili biološkog/imunološkog lijeka	IB		
<input type="checkbox"/>	b) Izmjene ili uvođenje „TSE“ rizičnog materijala ili zamjena „TSE“ rizičnog materijala drugačijim „TSE“ rizičnim materijalom koji nije pokriven „TSE“ certifikatom o sukladnosti	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.c.4 Izmjena u sintezi ili prinosu („recovery“) nefarmakopejskog ekscipijensa (ukoliko je opisano u dosijeu)		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene u sintezi ili prinosu („recovery“) nefarmakopejskog ekscipijensa	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Postoji utjecaj na specifikacije ili izmjene fizičko-kemijskih svojstava ekscipijensa koje mogu da utječe na kvalitet gotovog proizvoda.	II		
<input type="checkbox"/>	c) Ekscipijens je biološka/imunološka tvar	II		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.d Izmjene u kontroli gotovog proizvoda		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

B.II.d.1 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti gotovog proizvoda		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Sužavanje specifikacijskih limita za lijekove koji podliježu zvaničnom puštanju serije lijeka u promet („Official Batix release“)	<input type="checkbox"/> IA _m	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	e) Izmjena izvan odobrenih opsega specifikacijskih graničnih vrijednosti	II		
<input type="checkbox"/>	f) Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan utjecaj na kvalitetu gotovog proizvoda	II		
<input type="checkbox"/>	g) Dodavanje ili zamjena (isključujući biološke ili	IB		

imunološke proizvode) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitet			
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.d.2 Izmjena postupka ispitivanja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Zamjena biološkog/ imunološkog/imunokemijskog metoda ispitivanja ili metoda u kome se koristi biološki reagens.	II		
<input type="checkbox"/>	d) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje).	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> B.II.d.3 Izmjene vezane za uvođenje parametarskog puštanja („ <i>real-time release</i> “ ili „ <i>parametric release</i> “) u proizvodnji gotovog proizvoda	II

B.II.e Izmjene u sustavu zatvaranja spremnika gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

B.II.e.1 Izmjene primarnog pakiranja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
a) Kvalitativni i kvantitativni sastav				
<input type="checkbox"/>	1. Čvrsti farmaceutski oblici	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici	IB		
<input type="checkbox"/>	3. Sterilni lijekovi i biološki/imunološki	II		

	lijekovi.		
<input type="checkbox"/>	4. Izmjena se odnosi na pakiranje s manjom zaštitom gdje su uključene promjene uvjeta skladištenja i/ili smanjenja roka uporabe.	II	
b) Vrsta spremnika			
<input type="checkbox"/>	1. Čvrsti, polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici	IB	
<input type="checkbox"/>	2. Sterilni medicinski proizvodi i biološki/imunološki lijekovi.	II	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.2 Izmjena specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti primarnog pakiranja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju s odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	d) Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za sigurnost ili kvalitetu	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.3 Izmjena postupka ispitivanja primarnog pakiranja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje).	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja.	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

			tacije:
--	--	--	---------

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.4 Izmjene oblika ili dimenzija spremnika ili zatvarača (primarno pakiranje)		Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	a) Nesterilni lijekovi	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	b) Izmjena oblika ili dimenzija vezana je za fundamentalni dio materijala za pakiranje, koji može da ima značajan utjecaj na dostavljanje, uporabu, sigurnost ili stabilnost gotovog proizvoda.	II		
<input type="checkbox"/>	c) Sterilni lijekovi	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.5 Izmjena veličine pakiranja gotovog proizvoda		Tip aplikacije		Datum implementacije:
a) Izmjena broja jedinica (npr. tablete, ampule, itd.) u pakiranju				
<input type="checkbox"/>	1. Izmjena u okviru opsega trenutno odobrenih veličina pakiranja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/>	2. Izmjena izvan opsega trenutno odobrenih veličina pakiranja	IB		
<input type="checkbox"/>	b) Ukidanje veličine/a pakiranja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Izmjena mase punjenja/zapremine punjenja sterilnih višedoznih (ili, u slučaju jednodoznih proizvoda za parcijalnu uporabu – „single-dose“, „partial use“) proizvoda za parenteralnu uporabu i bioloških/imunoloških parenteralnih višedoznih lijekova	II		
<input type="checkbox"/>	d) Izmjena mase punjenja/zapremine punjenja višedoznih proizvoda koji nisu za parenteralnu uporabu (ili, u slučaju jednodoznih proizvoda za parcijalnu uporabu – „single-dose“, „partial use“)	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.6 Izmjene bilo kog dijela materijala (primarnog) pakiranja koji ne dolazi u kontakt s gotovim proizvodom (kao što je boja zatvarača, boja prstena na ampuli, štitnik za igle – (druga vrsta plastike).	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> a) Izmjena koja utječe na informacije o proizvodu	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> b) Izmjena koja ne utječe na informacije o proizvodu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.e.7 Promjena dobavljača komponenti pakiranja ili medicinskog sredstva (kada se pominje u dosijeu)	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> a) Ukidanje dobavljača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> b) Zamjena ili dodavanje dobavljača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> c) Izmjena dobavljača sredstva za doziranje kod inhalatora	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.f.1 Izmjena roka uporabe ili uvjeta čuvanja gotovog proizvoda	Tip aplikacije		
a) Skraćenje roka uporabe gotovog proizvoda			
<input type="checkbox"/> 1. Pakiranje koje je u prodaji	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> 2. Poslije prvog otvaranja	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> 3. Poslije razblaženja ili rekonstitucije	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
b) Produljenje roka uporabe gotovog proizvoda			
<input type="checkbox"/> 1. Pakiranje koje je u prodaji (s podacima koji se odnose na predloženi rok uporabe, „ <i>real time data</i> “)	IB		
<input type="checkbox"/> 2. Poslije prvog otvaranja (s podacima koji se odnose na predloženi rok uporabe, „ <i>real time data</i> “)	IB		

<input type="checkbox"/>	3. Poslije razblaženja ili rekonstitucije (s podacima koji se odnose na predloženi rok uporabe, „ <i>real time data</i> “)	IB	
<input type="checkbox"/>	4. Produljenje roka uporabe na temelju ekstrapolacije podataka o stabilnosti koji nisu sukladni „ <i>ICH</i> “ smjernicama*	II	
<input type="checkbox"/>	5. Produljenje roka uporabe biološkog/imunološkog lijeka sukladno odobrenim protokolom o stabilnosti.	IB	
<input type="checkbox"/>	c) Izmjene uvjeta čuvanja za biološke lijekove, kada ispitivanja stabilnosti nisu izvršena sukladno s odobrenim protokolom o stabilnosti.	II	
<input type="checkbox"/>	d) Izmjene uvjeta čuvanja gotovog proizvoda ili razblaženog/rekonstituisanog proizvoda	IB	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale zmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.II.g.1 Uvođenje novog „<i>design space</i>“ ili proširenje odobrenog „<i>design space</i>“ za gotov proizvod, osim za biološke proizvode:		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) jedna ili više pojedinačnih operacija u procesu proizvodnje gotovog proizvoda uključujući i procesnu kontrolu i/ili postupke ispitivanja	II
<input type="checkbox"/>	b) postupci ispitivanja za ekscipijense/intermedijere i/ili gotov proizvod.	II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	B.II.g.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod	II

		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	B.II.g.3 Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmjenama vezanim za gotov proizvod	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.III.1 Dostavljanje novog ili ažuriranog Certifikata o sukladnosti s monografijom „Ph. Eur.“: - za djelatnu tvar; - za polazni materijal/reagens/intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje djelatne tvari; - za ekscipijens.		Tip aplikacije		
a) Certifikata o sukladnosti s relevantnom monografijom „Ph. Eur.“				
<input type="checkbox"/>	1. Novi certifikat već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Ažurirani certifikat već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	3. Novi certifikat novog proizvođača (zamjena ili dodavanje)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
b) „TSE“ Certifikat o sukladnosti s monografijom „Ph.Eur.“ za djelatnu tvar/polazni materijal /reagens/intermedijer/ili ekscipijens				
<input type="checkbox"/>	1. Novi certifikat za djelatnu tvar novog ili već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Novi certifikat za polazni materijal/reagens/intermedijer/ili ekscipijens novog ili već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	3. Ažurirani certifikat već odobrenog proizvođača	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.III.2 Izmjene u cilju sukladnosti s „Ph. Eur.“ ili nacionalnom farmakopejom države članice		Tip aplikacije		
a) Izmjene specifikacije(a) prethodno nefarmakopejske tvari u cilju sukladnosti s „Ph. Eur.“ ili nacionalnom farmakopejom države članice				
<input type="checkbox"/>	1. Djelatna tvar	<input type="checkbox"/> A _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Ekscipijens/polazni materijal za djelatnu tvar	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

			tacije:
<input type="checkbox"/>	b) Izmjene u cilju sukladnosti s ažuriranom monografijom „Ph. Eur. „ ili nacionalne farmakopeje države članice	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Izmjena specifikacije koja podrazumijeva prelaz sa nacionalne farmakopeje države članice na „Ph. Eur.“	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴ Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.IV Izmjena vezana za medicinska sredstva		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II Datum implementacije:

B.IV.1 Izmjena sredstva za doziranje ili primjenu lijeka		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Dodavanje ili zamjena sredstva koje nije integralni dio primarnog pakiranja			
<input type="checkbox"/>	1. Sredstvo sa „CE“ znakom	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	2. Sredstvo za doziranje kod inhalatora	II		
<input type="checkbox"/>	b) Ukidanje sredstva	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Dodavanje ili zamjena sredstva koje je integralni dio primarnog pakiranja	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II.

B.IV.2 Izmjene specifikacijskih parametara i/ili graničnih vrijednosti sredstva za doziranje ili davanje lijeka		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti, koje ima značajan utjecaj na kvalitet sredstva	II		
<input type="checkbox"/>	d) Ukidanje specifikacijskog parametra koji ima značajan utjecaj na kvalitetu sredstva	II		
<input type="checkbox"/>	e) Dodavanje specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za sigurnost ili	IB		

kvalitet				
<input type="checkbox"/>	f) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.IV.3 Izmjena postupka ispitivanja sredstva za doziranje		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod ispitivanja	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.V.a.1 Uvođenje novog, ažuriranog ili izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ u dosije o lijeku. („PMF“ 2. korak postupka)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Prvo uvođenje novog „Plasma Master File“ koji utječe na karakteristike gotovog proizvoda	II		
<input type="checkbox"/>	b) Prvo uvođenje novog „Plasma Master File“ koji ne utječe na karakteristike gotovog proizvoda	IB		
<input type="checkbox"/>	c) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ kada promjene utječu na karakteristike gotovog proizvoda	IB		
<input type="checkbox"/>	d) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Plasma Master File“ kada promjene ne utječu na karakteristike gotovog proizvoda	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.V.a.2 Uvođenje novog, ažuriranog ili izmjenjenog i dopunjenog „Master File“ antigena za cjepiva u dosijeu o lijeku. („VAMF“ 2. korak postupka).		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	a) Uvođenje novog „Master File“ antigena za cjepiva	II	
<input type="checkbox"/>	b) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog	IB	

	„Master File“ antigena za cjepiva kada promjene utječu na svojstva gotovog proizvoda			
<input type="checkbox"/>	c) Uvođenje ažuriranog/izmjenjenog i dopunjenog „Master File“ antigena za cjepiva kada promjene ne utječu na svojstva gotovog proizvoda	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.V.b.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu nakon Odluke Europske komisije sukladno procedurama navedenim u Direktivi 2001/83/EC (postupak upućivanja)		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Izmjenom se implementira ishod upućivanja*	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Harmonizacija dosijea o kvalitetu nije dio upućivanja i ažuriranje se vrši u cilju harmonizacije	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

B.V.c.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu u cilju implementacije izmjene, na zahtjev „EMA“/nacionalnog nadležnog a nakon procjene protokola o upravljanju izmjenama		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	a) Za implementaciju izmjene nisu potrebni dodatni prateći podaci	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Za implementaciju izmjene potrebni su dodatni prateći podaci	IB		
<input type="checkbox"/>	c) Implementacija izmjene za biološki/imunološki lijek	IB		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

C.I Izmjene sa aspekta sigurnosti i efikasnosti koje se odnose na humane proizvode		Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
		Datum implementacije:		

C.I.1 Izmjena Sažetka karakteristika lijeka, nacрта vanjskog i unutarnjeg pakiranja ili Upute za pacijenta sukladno procedurom navedenom u Direktive 2001/83/EC (postupak upućivanja- „Referral“)	Tip aplikacije
--	-----------------------

<input type="checkbox"/>	a) Lijek je definiran „ <i>Referral</i> “ (arbitražni postupak „ <i>EME</i> “-a)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	b) Lijek nije definiran „ <i>Referral</i> “-om (arbitražni postupak „ <i>EME</i> “-a) ali se izmjenom implementira ishod „ <i>Referral</i> “-a nisu dostavljeni novi podaci od strane nositelja dozvole za lijek	IB		
<input type="checkbox"/>	c) Lijek nije definiran „ <i>Referral</i> “-om (arbitražni postupak „ <i>EME</i> “-a), ali se izmjenom implementira odluka „ <i>Referral</i> “-a sa novim podacima dostavljenim od strane nositelja dozvole za lijek	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

C.I.2 Izmjena Sažetka karakteristika, Upute za lijek i nacрта spoljnjeg i unutarnjeg pakiranja generičkih/generički hibridnih/biološki sličnih lijekova nakon procjene iste izmjene kod referentnog proizvoda.		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) Implementacija izmjene(a) za koje nositelj dozvole nije dostavio nove dodatne podatke	IB
<input type="checkbox"/>	b) Implementacija izmjene(a) za koje je potrebno da nositelj dozvole dostavi nove dodatne podatke (npr. uporedivost)	II

C.I.3 Implementacija izmjene(a) na zahtjev „<i>EME</i>“/Agencije“ nakon procjene Hitne sigurnosne mjere („<i>Urgent Safety Restricion</i>“), harmonizovanih informacija za klasu lijekova („<i>class labeling</i>“), Periodičnog izvješća o sigurnosti, Plana upravljanja rizicima, narednih mjera/posebnih obveza ili izmjena i dopuna u cilju usklađivanja sa Sažetkom karakteristika referentnog lijeka		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	a) Implementacija odobrenih izmjena za koje nositelj dozvole nije dostavio nove dodatne podatke	IB
<input type="checkbox"/>	b) Implementacija izmjena za koje je potrebno da nositelj dozvole dostavi nove dodatne podatke	II

		Tip aplikacije
<input type="checkbox"/>	C.I.4 Izmjena vezana za značajne izmjene Sažetka karakteristika lijeka koja je posljedica novih podataka o	II

kvalitetu, pretkliničkih podataka, kliničkih podataka ili podataka farmakovigilance	
---	--

C.I.5 Izmjena klasifikacije lijeka, odnosno režima izdavanja za lijekove koji su već dobili dozvolu po centralizovanom postupku	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> a) Za generičke/generičke hibridne/biološki slične lijekove nakon odobrene izmjene klasifikacije referentnog lijeka	IB
<input type="checkbox"/> b) Sve druge izmjene klasifikacije lijeka, odnosno režima izdavanja	II

C.I.6 Izmjena(e) terapijske indikacije	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> a) Dodavanje nove terapijske indikacije ili modifikacija odobrene terapijske indikacije	II
<input type="checkbox"/> b) Ukidanje terapijske indikacije	IB

C.I.7 Ukidanje:	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> a) Farmaceutskog oblika	IB
<input type="checkbox"/> b) Jakosti	IB

C.I.8 Uvođenje novog sustava farmakovigilance	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> a) koji nije procijenjen od strane Agencije za drugi proizvod istog nositelja dozvole za lijek	II
<input type="checkbox"/> b) koji je procijenjen od strane Agencije za drugi proizvod istog nositelja dozvole za lijek	IB

C.I.9 Izmjene postojećeg Sistema farmakovigilance opisanog u „DDPS“-u.	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> a) Izmjena odgovorne osobe za farmakovigilancu „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> b) Izmjena kontakt podataka o „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> c) Izmjene rezervne procedure „QPPV“	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> d) Izmjena baze sigurnosnih podataka (npr. uvođenje nove baze sigurnosnih podataka koje uključuje i prenos sigurnosnih podataka i/ili analiza i prijavljivanja u novi sustav)	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

<input type="checkbox"/>	e)	Izmjene većih ugovora sa drugim osobama ili izacijama uključenim u ispunjavanje obveza vezanih za farmakovigilancu i opisanih u „DDPS“, posebno u slučaju podugovaranja poslova u vezi s elektronskim prijavljivanjem individualnih slučajeva neželjenih dejstava na lijek („ICSRs“), glavnim bazama podataka, detekcijom signala ili pripremanjem „PSUR“-ova.	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	f)	Ukidanje oblasti koje pokrivaju pisane procedure u kojima se opisuju aktivnosti farmakovigilance	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	g)	Izmjene mjesta gdje se obavljaju aktivnosti farmakovigilance	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	h)	Ostale izmjene „DDPS“-a koje ne utječu na funkcionisanje sustava farmakovigilance (npr. izmjene veće lokacije za skladištenje/arhiviranje, administrativne izmjene, ažuriranje akronima, izmjene naziva funkcija/procedura).	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	i)	Izmjena(e) „DDPS“-a nakon procjene istog „DDPS“-a u vezi s drugim medicinskim proizvodom istog nositelja dozvole za lijek.	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:
<input type="checkbox"/>	z)	Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/>	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

D Izmjene vezane za „PMF/VAMF“		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	z) Ostale izmjene	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Datum implementacije:

		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	D.1 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja „VAMF“ certifikata	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

		Tip aplikacije	
<input type="checkbox"/>	D.2 Izmjena naziva i/ili adrese nositelja „PMF“ certifikata	<input type="checkbox"/> IA _{in} <input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.3 Izmjene ili transfer s postojećeg nositelja „PMF“ certifikata na novog nositelja „PMF“ certifikata tj. novu pravnu osobu	<input type="checkbox"/> IA _{in}	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.4 Izmjena naziva i/ili adrese institucije za preradu krvi uključujući centre za prikupljanje krvi/plazme	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.5 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi/plazme u okviru institucije za preradu krvi koja je već uključena u „PMF“	IB

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.6 Ukidanje ili izmjena statusa (operativni/neoperativni) institucije/centra za prikupljanje krvi/plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.7 Dodavanje nove institucije za prikupljanje krvi/plazme koja nije uključena u „PMF“	II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.8 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi/plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca unutar institucije koja je već uključena u „PMF“	IB

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.9 Dodavanje nove institucije za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca koja nije uključena u „PMF“	II

	Tip aplikacije
--	-----------------------

<input type="checkbox"/> D.10 Zamjena ili dodavanje nove institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	IB
---	-----------

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.11 Ukidanje institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.12 Zamjena ili dodavanje izacije koja se bavi transportom plazme	IB

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.13 Ukidanje izacije koja se bavi transportom plazme	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.14 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje sa „CE“ znakom koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

D.15 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje bez „CE“ znaka, koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca, kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> a) Novi dijagnostički komplet nije prethodno bio odobren u „PMF“ u bilo kom centru za ispitivanje krvi	II		
<input type="checkbox"/> b) Novi dijagnostički komplet je prethodno odobren u „PMF“ u bilo kom centru (centrima) za ispitivanje krvi	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.16 Izmjene dijagnostičkog kompleta /metoda koji se koriste u ispitivanju pulova (ispitivanje antitijela ili antigena ili „NAT“ ispitivanje).	II

	Tip aplikacije		
<input type="checkbox"/> D.17 Uvođenje ili produljenje postupka zadržavanja donacija plazme („inventory hold procedure“).	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

			tacije:
--	--	--	---------

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.18 Ukidanje ili smanjenje perioda zadržavanja donacija plazme.	IB

D.19 Zamjena ili dodavanje spremnika za čuvanje krvi (npr. kese, boce)	Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> a) <i>“The new blood container ape CE-marked”</i>	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/> b) <i>“The new blood container ape not CE-marked”</i>	II		

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

D.20 Izmjene skladištenja/transporta	Tip aplikacije		Datum implementacije:
<input type="checkbox"/> a) uvjeti skladištenja i/ili transporta	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	
<input type="checkbox"/> b) maksimalno vrijeme skladištenja za plazmu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁴	Datum implementacije:

⁴ Ukoliko jedan od uvjeta nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao Tip II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.21 Uvođenje ispitivanja virusnih markera kada to uvođenje ima značajan utjecaj na procjenu rizika od virusa.	II

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.22 Izmjena pripreme pula plazme (npr. metod proizvodnje, veličina pula, skladištenje uzoraka pula plazme)	IB

	Tip aplikacije
<input type="checkbox"/> D.23 Izmjena koraka koji bi se preduzeli ako bi se retrospektivno utvrdilo da je donaciju trebalo isključiti iz obrade (<i>“look-back”</i> postupak).	II

OBRAZAC 2**Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine****ZAHTJEV
ZA DAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** **PRVA DOZVOLA** **OBNOVA DOZVOLE**

OSNOVNI PODACI	
Ime lijeka: (naziv koji će pisati na dozvoli za lijek)	
“INN”:	
Farmaceutski oblik:	
Doza po jedinici mjere:	
Deklarisani sastav djelatne/ih tvar/i	
Pakiranje:	
Prijedlog veleprodajne cijene lijeka	
PODNOŠITELJ ZAHTJEVA za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet	
Zastupnik:	
Adresa:	
ODGOVORNA OSOBA za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet	
Ime, prezime:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):	

Naziv:	
Adresa:	
Navesti mjesta proizvodnje:	
NOSITELJ DOZVOLE za stavljanje lijeka u promet u zemlji podrijetla	
Naziv tvrtke:	
Adresa:	
PODACI O POSTUPKU ZA DOBIVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U EUROPSKOJ UNIJI	

Centralizirani postupak

Decentralizirani postupak

Referentna zemlja:

Broj postupka:

Datum izdavanja dozvole:

Ostale zemlje članice u postupku (popuniti odgovarajući kvadratić u tabeli prema skraćenici iz popisa zemalja Europske Unije):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	M T	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Postupak međusobnog priznavanja

Referentna zemlja:

Broj postupka:

Datum izdavanja dozvole:

Ostale zemlje članice u postupku (popuniti odgovarajući kvadratić u tabeli prema skraćenici iz popisa zemalja Europske Unije):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	M T	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Popis zemalja sa skraćenicama

<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>	<u>Skraćenica/ Naziv zemlje</u>
AT Austrija	DK Danska	HU Mađarska	LU Luksemburg	PT Portugal	
BE Belgija	EE Estonija	IE Irska	LV Letonija	RO Rumunija	
BG Bugarska	EL Grčka	IS Island	MT Malta	SK Slovačka	
CY Kipar	ES Španija	IT Italija	NL Holandija	SL Slovenija	
CZ Češka	FI Finska	LI Lihtenštajn	NO Norveška	SE Švedska	
DE Njemačka	FR Francuska	LT Litvanija	PL Poljska	UK Velika Britanija	

Nacionalni postupak:

Zemlja:

Broj i datum izdavanja dozvole:

TIP ZAHTJEVA (označiti) **Zahtjev sa potpunom dokumentacijom**

- Zahtjev sa vlastitim podacima*
- Zahtjev sa bibliografskim podacima*
- Zahtjev sa mješovitim podacima*

 Zahtjev sa skraćenom dokumentacijom

- Saglasnost nositelja dozvole referentnog lijeka*
- Generička dokumentacija*

Studija bioekvivalencije	DA <input type="checkbox"/>	NE <input type="checkbox"/>	NIJE PRIMJENJIVO <input type="checkbox"/>
--------------------------	-----------------------------	-----------------------------	---

Referentni lijek

Ime, jakost, oblik:

Proizvođač:

Nositelj dozvole za stavljanje referentnog lijeka u promet :

Datum izdavanja dozvole u BiH:

Datum izdavanja dozvole u EU:

Datum izdavanja dozvole u zemljama koje imaju iste zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet:

 Fiksna kombinacija **Biološki sličan lijek** **Izmjene za koje je potreban novi zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet:****Izmjene koje se odnose na djelatnu/e tvar/i:**

- Novi oblik djelatne tvari (npr.: drugi oblik soli, estra i drugi derivati, pri čemu ostaje struktura s istim terapijskim dejstvom);
- Zamjena djelatne tvari s drugim izomerom, drugim kompleksom, zamjena racemata jednim enantiomerom;
- Zamjena biološke tvari ili biotehnološkog proizvoda s drugim s drugačijom molekulskom strukturom; promjena vektora, koji se upotrebljava za dobivanje biotehnološkog materijala ili promjena izvora ćelijske banke;
- Novi ligand ili mehanizam vezivanja kod radiofarmaceutskih proizvoda;
- Zamjena rastvarača za ekstrakciju ili odnosa biljne tvari u biljnom preparatu pri čemu se značajno mijenjaju svojstva efikasnosti i sigurnosti primjene;
- Dodatna djelatna tvar, uključujući antigene cjepiva;
- Otklanjanje djelatne tvari, uključujući antigene cjepiva;
- Promjena količine djelatne tvari.

Promjene jačine farmaceutskog oblika ili načina uporabe lijeka:

- Promjene bioraspoloživosti;
- Promjene u farmakokinetici;
- Izmjena ili dodavanje nove doze/jakosti;
- Izmjena ili dodavanje novog farmaceutskog oblika;
- Izmjena ili dodavanje novog načina primjene.

PODACI O LIJEKU	
1.	PRIJEDLOG "ATC" KLASIFIKACIJE LIJEKA:
2.	INDIKACIJE:
3.	NAČIN UPORABE:
4.	PAKIRANJE:
	Unutarnje pakiranje:
	Vanjsko pakiranje:
	Količina farmaceutskog oblika u unutarnjem pakiranju:
	Količina unutarnjeg pakiranja u vanjskom pakiranju:
	Dodatna oprema, odnosno medicinska sredstva:
5.	ROK UPORABE:
5.1	ROK UPORABE (nakon prvog otvaranja originalnog pakiranja):
5.2	ROK UPORABE (nakon rekonstitucije ili razblaženja):
6.	UVJETI ČUVANJA:
7.	PRIJEDLOG REŽIMA IZDAVANJA: <input type="checkbox"/> Na recept <input type="checkbox"/> Bez recepta <input type="checkbox"/> Lijek se upotrebljava u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi (SZU) <input type="checkbox"/> Lijek se upotrebljava u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno se izdaje na recept uz napomenu na receptu da se radi o nastavku bolničkog liječenja (SZU/Rp) <input type="checkbox"/> Lijek se izdaje na recept specijaliste određene grane medicine, izuzetno se izdaje na recept ljekara opće prakse uz napomenu na receptu da se radi o preporuci specijaliste (RpSp) <input type="checkbox"/> Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi (ZU)

8.	PRIJEDLOG „EAN“-KODA:
-----------	------------------------------

PODACI O NOSITELJU DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET	
---	--

9.	PODACI O PODNOSITELJU ZAHTJEVA ZA DOBIVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET	
	Naziv tvrtke:	
	Skraćeni naziv tvrtke:	
	Adresa:	
	Podnositelj zahtjeva:	
	<input type="checkbox"/> proizvođač	
	<input type="checkbox"/> zastupnik	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
10.	ODGOVORNA OSOBA za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Adresa tvrtke:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
	Pravni odnos sa podnosiocem zahtjeva:	
	<input type="checkbox"/> zaposlena osoba	<input type="checkbox"/> ugovor ostalo:
	ODGOVORNA OSOBA za farmakovigilancu u BiH	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Adresa tvrtke:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
10a	ODGOVORNA OSOBA za postupak povlačenja lijeka ili serije lijeka iz prometa u BiH	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Adresa tvrtke:	

	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
PODACI O PROIZVOĐAČU GOTOVOG LIJEKA (mjesto proizvodnje lijeka-puštanja gotovog lijeka u promet)		
11.	PODACI O PROIZVOĐAČU	
	Naziv tvrtke:	
	Skraćeni naziv tvrtke:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	Mjesto proizvodnje:	
	Broj dozvole za proizvodnju lijeka:	
	KONTAKT OSOBA PROIZVOĐAČA	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
12.	MJESTA PROIZVODNJE KOJA SU UKLJUČENA U ODREĐENI POSTUPAK PRI PROIZVODNJI LIJEKA	
	Naziv tvrtke:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	Broj dozvole za proizvodnju:	
	ODGOVORNA OSOBA za proizvodnju	
	Ime, prezime i zvanje:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
	Navesti fazu proizvodnje:	
	DA LI SE NAD MJESTIMA PROIZVODNJE PROIZVOĐAČA REDOVNO VRŠI INSPEKCIJSKI NADZOR:	
	DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/>	

NAPOMENA: fotokopirati stranu, ako je potrebno navesti više mjesta proizvodnje proizvođača koji su uključeni u određene proizvodne postupke pri proizvodnji lijeka.

13.	MJESTO/A GDJE SE VRŠI KONTROLA KVALITETA LIJEKA		
	Naziv tvrtke:		
	Adresa:		
	Zemlja:		
	ODGOVORNA OSOBE za puštanje lijeka u promet		
	Ime, prezime i zvanje:		
	Telefon:		
	Telefaks:		
	<i>E-mail:</i>		
14.	UGOVORNA TVRTKA KOJOJ JE PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET U BIH POVJERIO DIO PROIZVODNOG PROCESA (ukoliko je primjenjivo):		
	Naziv tvrtke:		
	Adresa:		
	Zemlja:		
	Broj dozvole za proizvodnju:		
	ODGOVORNA OSOBA za proizvodnju		
	Ime, prezime i zvanje:		
	Telefon:		
	Telefaks:		
		<i>E-mail:</i>	
15.	PROIZVOĐAČ DJELATNE TVARI		
	Naziv djelatne tvari:		
	Naziv tvrtke:		
	Adresa:		
	Zemlja:		
	Telefon:		
	Telefaks:		
		<i>E-mail:</i>	
	Priloženi podaci o razvoju, proizvodnji i stabilnosti djelatne tvari („DMF“) ili dosadašnja iskustva i analize koja potvrđuju odgovarajući kvalitet djelatne tvari:		
	<p style="text-align: center;">DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>		
<p>ILI</p> <p>Priložen Certifikat o sukladnosti s monografijama „Ph. Eur.“ („European Pharmacopoein certificate of suimability“):</p> <p style="text-align: center;">DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>			

16.	UGOVORNE TVRTKE, KOJE SU UČESTVOVALE U STUDIJAMA BIOEKVIVALENCIJE ILI PRI VALIDACIJI PROCESA PROIZVODNJE DERIVATA KRVI (ukoliko je primjenjivo)	
	Naziv tvrtke:	
	Adresa:	
	Zemlja:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E:mail</i>	
	Uloga ugovorne tvrtke:	

NAPOMENA: fotokopirati stranu, ako je potrebno navesti više ugovornih tvrtki

18. LISTA MATERIJALA ŽIVOTINJSKOG ILI LJUDSKOG PODRIJETLA KOJI SU BILI UKLJUČENI U PROCES PROIZVODNJE:

NIJE IH BILO

UKLJUČENI SU BILI (označiti odgovarajuća polja):

Naziv	DT	E	R	A- "TSE"	A-O	H	„TSE” certifikat
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Itd.							

DT – djelatna tvar;
E – ekscipijens;
R – reagensi ili kulture medijuma (uključujući one za pripremu *master* ili radne banke stanica);
A-TSE – životinjsko podrijetlo, osjetljivo na „TSE”;
A-O – životinjsko podrijetlo, ostalo;
H – ljudsko podrijetlo;
TSE certifikat.

19. DA LI POSTOJI CERTIFIKAT ZA „PLASMA MASTER FILE“ („PMF“):

NE

DA, certifikat se odnosi na:

DT	E	R
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DT – djelatna tvar;
E – ekscipijens;
R – reagensi ili kulture medijuma (uključujući one za pripremu *master* ili radne banke stanica).

Nositelj „PMF“ Certifikata/Podnositelj zahtjeva za „PMF“Certifikat:

Broj Certifikata/Zahtjeva:	
Datum podnošenja zahtjeva:	
Datum izdavanja/zadnje obnove Certifikata:	

20.	DA LI LIJEK SADRŽI ILI SE SASTOJI OD “GMO” (GENETSKO MODIFIKOVANI ORGANIZMI): <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> priloženi dokazi nadležnog da su proizvodi sukladni zakonima o zaštiti okoliša <input type="checkbox"/> nisu priloženi dokazi odgovornih da je proizvod sukladan zakonima o zaštiti okoliša
21.	OSTALI RELEVANTNI PODACI :

22. DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U DRUGIM ZEMLJAMA	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	
Zemlja:	
Broj i datum izdavanja dozvole:	
Naziv lijeka:	
U postupku registracije:	Zemlja: Datum zahtjeva: Zemlja: Datum zahtjeva:
Zahtjev odbijen:	Zemlja: Datum odbijanja zahtjeva: Razlog:
Predlagач povukao zahtjev prije izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet:	Zemlja: Datum povlačenja: Naziv lijeka: Razlog povlačenja:
Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet povukao lijek sa tržišta:	Zemlja: Datum povlačenja: Naziv lijeka: Razlog povlačenja:
Nadležni zemlje koji je povukao lijek sa	Zemlja:

tržišta:	Datum povlačenja:
	Naziv lijeka:
	Razlog povlačenja:

NAPOMENA: fotokopirati stranu ako je potrebno

DOKUMENTACIJA	
23.	STRUKTURA DOKUMENTACIJE: <input type="checkbox"/> Opći tehnički dokument („CTD”) <input type="checkbox"/> Europski „EU”-dosije

Izjavljujem da se svi podaci koji su relevantni za ocjenu kvaliteta, sigurnosti i učinkovitosti lijeka nalaze u priloženoj dokumentaciji.	
Ime, prezime i zvanje odgovorne osobe M.P.	
Datum	Potpis odgovorne osobe

Obrazac ispuniti posebno za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakiranje

OBRAZAC 3

Na temelju članka 44. Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj 58/08), Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, donosi

OBAVIJEST O PRIHVATANJU IZMJENE

postupajući po zahtjevu za prihvatanje izmjene:

Broj zahtjeva:	
Naziv proizvođača:	
Podnositelj zahtjeva:	<i>Navesti naziv i adresu sjedišta nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet</i>
Datum podnošenja:	<i>Navesti datum podnošenja zahtjeva</i>

Naziv lijeka:	<i>Navesti naziv lijeka</i>
Naziv djelatne tvari („INN“):	
Farmaceutski oblik:	
Doza:	
Pakiranje:	
Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet:	<i>Navesti naziv i adresu sjedišta nositelja dozvole za stavljanje lijeka u promet</i>

TIP izmjene:	
Datum dozvole za stavljanje lijeka u promet na koji se izmjena odnosi:	
Rok važenja dozvole za stavljanje lijeka u promet na koji se izmjena odnosi:	

U provedenom postupku na temelju dostavljene dokumentacije/podataka i dokumenata prihvata se sljedeća izmjena:

Navesti izmjenu koja se odobrava

Pripremio:	Odobrio:
Potpis	Potpis

Dostaviti:

1. Naziv, adresa, mjesto,
2. Arhiva,
3. a/a.

M. P.

RAVNATELJ

prim. mr ph. Nataša Grubiša