

Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH  
**UPUTSTVO ZA DOSTAVLJANJE ZAHTJEVA ZA PRIJAVU IZMJENE VEĆ  
ODOBRENE DOKUMENTACIJEU BOSNI I HERCEGOVINI**  
(decembar/prosinac, 2013. godine)

Zahtjev za prijavu izmjene podnosi nosilac odobrenja (proizvođač sa sjedištem u BiH, ili pravno lice koje zastupa inostranog proizvođača i ima sjedište u BiH, ili pravno lice sa sjedištem u BiH koje zastupa proizvođača sa sjedištem u BiH).

Zahtjev mora da bude pripremljen u skladu sa Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik BiH“, broj: 75/11), u daljem tekstu: Pravilnik.

Dostavlja ga osoba odgovorna za dokumentaciju o lijeku u postupku dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, kao i postupcima izmjene, dopune i obnove dozvole, u terminu zakazanom sa rukovodiocem Odsjeka za registraciju lijekova.

### **ZAHTJEV ZA PRIJAVU IZMJENE**

Prijava izmjene pokreće se pisanim zahtjevom koju nosilac dozvole u BiH podnosi Agenciji u prethodno zakazanom terminu.

Uz pisani zahtjev za prijavu izmjene podnosioc zahtjeva prilaže:

- a) ispunjeni obrazac za prijavu izmjene (obrazac 1);  
- neoznačavanje odgovarajućeg kvadratića ili pogrešno označavanje kvadratića za izmjenu u obrascu je razlog za formalnu nepotpunost/odbacivanje zahtjeva;
- b) kopiju (-e) odgovarajuće (-ih) stranice (-a) iz Dodatka VII Pravilnika sa označenim odgovarajućim uslovima i dokumentacijom, potpisom odgovorne osobe i pečatom (označiti znakom ✓ broj dokumentacije koji je dostavljen. Za nedostavljeni dio navesti N.P.- nije primjenjivo).
- c) dokumentaciju koja se odnosi na izmjenu i daje dovoljno podataka za njenu procjenu;
- d) dokaz da je izmjena odobrena u EU (za lijek koji ima dozvolu u državama EU) ili u zemlji porijekla.

Za lijekove registrovane centralizovanom procedurom u EU, odnosno za izmjene odobrene centralizovanom procedurom u EU zahtijevamo: „CHMP“ mišljenje i pripadajući „Assessment Report“ (izmjene tip II i neke tip IB), za izmjene tip IA- potrebna je notifikacija.

e) dokaz o uplati troškova postupka;

Troškovi postupka se plaćaju po dozvoli – 500 KM ( isto važi i za dozvoljene grupisane izmjene na jednoj dozvoli).

f) dokaz o uplaćenju državnoj taksi;

Državna taksa se plaća po prijavnom obrascu.

g) pisano obrazloženje međusobne povezanosti izmjena u slučaju grupisanja izmjena.

- Dokumentacija se dostavlja u registratorima tvrdih korica ( primjenjuje se u slučaju više izmjena na jednom lijeku). Bočna strana registratora treba da sadrži odštampane podatke: naziv proizvođača, naziv nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet (pravno lice), osnovne podatke

o lijeku, te pripadajuću oznaku modula. Dokumenti u registracionom dosijeu moraju da budu probušeni, propisno odvojeni, označeni i složeni prema priloženoj specifikaciji.

U slučaju prijave jedne ili dvije izmjene (manje dokumentacije) na jednom lijeku, označena i složena dokumentacija se dostavlja u fasciklu.

**Kompletna dokumentacija, odnosno svi moduli zajedno sa pisanim zahtjevom, obrascem zahtjeva i ostalim dokumentima, dostavlja se na jednom *double layer* CD-u visokog kvaliteta, uz obavezu da dokumentacija bude u zip formatu i razdvojena na foldere po Modulima 1-5. Prijedlog sažetka karakteristika lijeka, uputstva za pacijenta, kao i tekstualni oblik spoljašnjeg i unutrašnjeg pakovanja dostavlja se u MS Word-u, a ostala dokumentacija u PDF formatu, sa napomenom da PDF format Modula 1-5 ima sadržaj (*bookmark*) radi lakše preglednosti i pretraživanja dokumentacije o lijeku.**

Uz *double layer CD* priložiti prateći pisani dokument koji sadrži popis svih dokumenata na priloženom CD-u i izjavu koja treba da potvrdi istovjetnost elektronskog oblika sa originalnim pisanim dokumentacijom i da će istu dostaviti, po potrebi, na zahtjev Agencije. Izjava mora biti ovjerena pečatom i potpisana od strane osobe odgovorne za dokumentaciju o lijeku u postupku dobivanja dozvole u BiH.

Dokumentacija potrebna za prijavu izmjena navedena je u Dodatku VII Pravilnika.

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

-Za izmjene u dokumentaciji koje dovode do izmjena podataka u odobrenom Sažetku karakteristika lijeka, Uputstvu za pacijenta i obilježavanja lijeka, podnosilac zahtjeva prilaže važeći i prijedlog novog Sažetka karakteristika lijeka, Uputstva za pacijenta i obilježavanja lijeka na jednom od jezika koji su u službenoj upotrebi u BiH, s naznačenim izmjenama u odnosu na ranije odobrene, potpisan od osobe odgovorne za dokumentaciju o lijeku u postupku dobivanja dozvole u BiH .

-Za izmjene koje zahtijevaju pokretanje novog postupka davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet (“*extension line*”), podnosilac zahtjeva prilaže popunjeni obrazac prijave za davanje dozvole za stavljanje lijeka u promet (Obrazac 2).

-Izmjene Tipa IA nosilac dozvole obavezan je prijaviti unutar 12 mjeseci od dana implementacije predmetne izmjene što se označava kao „*Do and tell*“ procedura. Ukoliko neka izmjena koja pripada izmjenama Tipa IA zahtijeva brzu prijavu Agenciji, odmah nakon implementacije, označava se kao izmjena Tipa IAin. Nosilac dozvole može izmjenu Tipa IA prijaviti i u sklopu prijave izmjene Tipa IAin, ili uz prijavu neke druge izmjene čija se implementacija tek očekuje.

**Pojedinačne izmjene** se mogu podnositi za istu dozvolu, odnosno lijek koji ima više farmaceutskih oblika, jačina i pakovanja lijeka.

## Grupisanje izmjena

Jedna prijava može da sadrži više izmjena u sljedećim slučajevima:

a) ako se istovremeno vrši prijavljivanje istih izmjena Tipa IA na jednu ili više dozvola istog nosioca dozvole  
(prijavljivanje izmjene nositelja dozvole, izmjene naziva ili adrese nositelja dozvole, adrese proizvođača, izmjene u tekstu uputstva koje je identično za više dozvola i sl.).

b) ako se istovremeno vrši prijava više različitih izmjena na istu dozvolu (liječnik koji ima više farmaceutskih oblika, jačina i pakovanja), pod uvjetom da te izmjene spadaju u domen sljedećih slučajeva:

1) Jedna od izmjena u grupi je zahtjeva za novu dozvolu za lijek („*extension of the MA*“);

2) Jedna od izmjena u grupi je izmjena Tipa II, sve ostale izmjene u grupi su posljedične izmjene, te izmjene Tipa II;

3) Jedna od izmjena u grupi izmjena Tipa IB, sve ostale izmjene u grupi su izmjene koje su posljedične izmjene, te izmjene Tipa IB;

npr. Uvođenje mjesta proizvodnje gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije, primarnog i sekundarnog pakovanja, za nesterilne lijekove- tip IB, zajedno sa istim mjestom proizvodnje odgovornim za primarno i sekundarno pakovanje lijeka- IAin.

4) Sve izmjene u grupi su vezane isključivo za administrativne izmjene Sažetka karakteristika lijeka, Uputstva za pacijenta, obilježavanje pakovanja;

npr. tip IAin izmjena imena proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet i izmjena tip IA izmjena ATC koda.

5) Sve izmjene u grupi su izmjene dosijea o aktivnoj supstanci („*Active substance Master File*“, *ASMF*), dosijea o plazmi („*Plasma Master File*“, *PMF*) ili dosijea o antigenu za vakcine („*Vaccine Antigen Master File*“, *VAMF*);

6) Sve izmjene u grupi su izmjene koje utiču na kvalitet humane pandemijske influenza vakcine;

7) Sve izmjene u grupi su izmjene sistema farmakovigilance;

8) Sve izmjene u grupi su posljedica uvođenja hitnih sigurnosnih mjera;

9) Sve izmjene u grupi vezane su za implementaciju harmonizovanih informacija u okviru farmakoterapijske grupe lijekova („*given class labelling*“);

10) Sve izmjene u grupi su posljedica procjene periodičnog izvještaja o sigurnosti „*PSUR*“;

11) Sve izmjene u grupi su posljedica postmarketinške studije provedene pod nadzorom nositelja dozvole.

Npr. Izmjene koje utiču na sažetak karakteristika lijeka i uputstvo za pacijenta koje su posljedica jedne postmarketinške studije.

### **Dodatni primjeri grupisanja izmjena dozvoljenih od strane Agencije;**

- Grupisanje nekoliko studija koje se tiču interakcija lijekova npr. izmjena tip II ( interakcija sa rifampicinom) i izmjena tip II (interakcija sa oralnim kontraceptivima);
- Grupisanje izmjena- izmjena indikacije , odnosno promjena terminologije u indikaciji tip II i izmjena legalnog statusa tip II- prelazak na novi režim izdavanja lijeka “bez recepta” povezan sa izmjenjenom indikacijom;
- Grupisanje tip IB i tip IA izmjena:
  - a) kvalitet (produžetak retest perioda za aktivnu supstancu) tip IB i tip IB ( izmjene u uslovima čuvanja aktivne supstance)- obe izmjene vezane za aktivnu supstancu:
  - b) kvalitet - tip IB (izmjene u test proceduri za gotov lijek) i Tip IA (ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole gotovog lijeka )- obe izmjene vezane za gotov lijek;

zatim npr. Izmjena tip IB uvođenje dodatnog mjesta proizvodnje/zamjena i tip IA- uvećanje/smanjenje veličine serije u poređenju sa odobrenom veličinom serije za dato mjesto proizvodnje i/ili tip IA manja izmjena procesa proizvodnje čvrstog farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance ili oralnog rastvora.

c) kvalitet i administrativne izmjene, npr. tip IB produžetak roka trajanja gotovog lijeka, i tip IA in izmjena imena proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet i izmjena tip IA izmjena ATC koda.- administrativne izmjene mogu da se grupišu sa izmjenama u kvalitetu ukoliko sve utiču na informacije o proizvodu ( sažetak karakteristika lijeka, uputstvo za pacijenta);

### **Primjeri izmjena za koje nije dozvoljeno grupisanje:**

- Grupisanje izmjena koje se tiču dvije različite indikacije ( npr. rak renalnih ćelija i rak pluća ne- malih stanica);
- Grupisanje izmjena koje se tiču različitih dijelova informacija o proizvodu, npr. izmjena tip II ažuriranje sigurnosnih informacija u dijelu 4.8. i izmjena tip II ažuriranje dijela 5.2. sažetka karakteristika lijeka sa farmakokinetičkim podacima.
- Dodavanje dva ili tri različita mjesta proizvodnje;