

ПРАВИЛНИК

О ПОСТУПКУ И УСЛОВИМА ЗА ДОБИЈАЊЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

("Сл. гласник РС", бр. 93/2005)

I УВОДНА ОДРЕДБА

Члан 1

Овим правилником уређује се садржај захтева, поступак и услови за добијање дозволе за стављање лека у промет (у даљем тексту: дозвола) и садржај тражене документације; услови и документација потребна за издавање дозволе са скраћеном документацијом; услови, документација, начин и поступак за измену или допуну дозволе (у даљем тексту: варијације) и поступак и садржај документације потребне за обнову дозволе.

II САДРЖАЈ ЗАХТЕВА, ПОСТУПАК И УСЛОВИ ЗА ДОБИЈАЊЕ ДОЗВОЛЕ И САДРЖАЈ ДОКУМЕНТАЦИЈЕ ЗА ДОБИЈАЊЕ ДОЗВОЛЕ

Члан 2

Захтев за добијање дозволе предлагач подноси Агенцији за лекове и медицинска средства (у даљем тексту: Агенција).

Предлагач може бити:

- 1) произвођач лекова који има дозволу за производњу лекова у Републици Србији;
- 2) заступник или представник произвођача који имају седиште у Републици Србији.

Предлагач из става 2. овог члана мора имати одговорно лице за добијање дозволе, њену измену или допуну и обнову дозволе.

Одговорно лице из става 3. овог члана одговара за тачност података из документације за добијање дозволе, измену или допуну дозволе или обнову дозволе, који се односе на квалитет, безбедност и ефикасност лека.

Члан 3

Захтев за добијање дозволе садржи:

- 1) пропратно писмо за добијање дозволе;
- 2) испуњен образац захтева за добијање дозволе;
- 3) документацију о леку која је прописана овим правилником;
- 4) доказ да су плаћене прописане надокнаде.

Уз захтев за добијање дозволе предлагач доставља Агенцији и узорке лекова у количини која је потребна за двоструку лабораторијску контролу квалитета лека.

Образац захтева из става 1. тачка 2) овог члана подноси се за сваки фармацеутски облик, јачину лека и паковање.

Образац захтева из става 1. тачка 2) овог члана одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део (Образац 1).

Члан 4

Пропратно писмо из члана 3. став 1. тачка 1) овог правилника садржи:

- 1) лого, назив и адресу предлагача;
- 2) предмет захтева;
- 3) име лека (заштићено име, *ИНН* или генерички назив, фармацеутски облик, јачина) са потребним објашњењима;
- 4) предлог паковања лека;
- 5) име произвођача;
- 6) предлог *АТЦ* (анатомско-терапијско-хемијске) класификационе шифре, односно *АТЦ* ветеринарске класификационе шифре за лек који се користи у ветеринарској медицини;
- 7) шифру јединствене класификације лекова (ЈКЛ);
- 8) предлог режима издавања лека (на рецепт или без рецепта);
- 9) датум и потпис одговорног лица за поступак добијања дозволе.

Пропратно писмо из става 1. овог члана може да се односи на више захтева за добијање дозволе.

Члан 5

Документација о леку из члана 3. став 1. тачка 3) овог правилника у писменом облику подноси се Агенцији, на језику и писму који су у службеној употреби у Републици Србији.

Документација о леку из става 1. овог члана може се поднети Агенцији и у форми електронског документа.

Ако предлагач документацију о леку подноси у форми електронског документа, мора потписати изјаву да ће на захтев Агенције, а најкасније у року од 30 дана

од дана подношења документације о леку у форми електронског документа, документацију приложити и у писменом облику.

Предлагач може поднети документацију о леку и у облику фотокопије оригиналне документације, осим ако овим правилником није прописана обавеза подношења оригиналне документације о леку.

Ако предлагач подноси документацију о леку у облику фотокопије, дужан је да Агенцији да писмену изјаву којом се потврђује веродостојност фотокопије са оригиналном документацијом.

Документација о леку из члана 3. став 1. тачка 3) овог правилника може се поднети и на енглеском језику као једном од службених језика у употреби у Европској унији, осим предлога сажетка карактеристика лека, предлога упутства за пацијента - корисника и предлога унутрашњег и спољњег паковања лека, који се подnose Агенцији искључиво на језику и писму који су у службеној употреби у Републици Србији.

Документација о леку подноси се на захтев Агенције највише у два примерка.

Члан 6

Агенција разматра само онај захтев за добијање дозволе који садржи све податке из члана 3. овог правилника, а који се у смислу овог правилника сматра потпуним захтевом.

Агенција је дужна да у року од 60 дана од дана подношења захтева утврди да ли је захтев потпун и да у писменом облику обавести предлагача да је захтев потпун, односно да захтев није потпун.

Ако захтев није потпун предлагач је дужан да на захтев Агенције достави прописане податке у року од 30 дана од дана пријема обавештења из става 2. овог члана.

Ако предлагач не достави прописане податке у року из става 3. овог члана Агенција ће одбацити захтев предлагача за добијање дозволе као непотпун захтев.

Члан 7

Када Агенција утврди да је захтев потпун почиње да тече рок од 210 дана у коме је Агенција дужна да донесе одлуку о издавању дозволе, односно одлуку о одбијању издавања дозволе.

Рок из става 1. овог члана рачуна се од дана када је предлагач од Агенције примио писмено обавештење да је захтев потпун.

Агенција ће у року из става 1. овог члана издати дозволу предлагачу, као носиоцу дозволе за лек, за који је поднет захтев.

Члан 8

После утврђивања да ли је захтев потпун Агенција врши стручну процену документације о леку.

У поступку стручне процене документације о леку Агенција може у писменом облику да тражи од предлагача додатне информације или додатну документацију која је потребна за оцену квалитета, безбедности и ефикасности лека.

Ако предлагач не достави тражене податке из става 2. овог члана у периоду од 180 дана од дана пријема писменог обавештења од Агенције, Агенција ће одбити захтев за добијање дозволе јер није доказан квалитет, безбедност или ефикасност лека.

У случају из става 2. овог члана рок од 210 дана за издавање дозволе престаје да тече од дана када Агенција од подносиоца захтева затражи потребне податке и наставља да тече од дана достављања затражених података.

Добијање дозволе

Члан 9

Предлагач може добити дозволу на основу документације која је део захтева за добијање дозволе и која садржи најмање:

- 1) административне податке који садрже назив лека, *ИНН*, генеричко име или хемијску формулу активног састојка, фармацеутски облик и јачину лека, предлог сажетка карактеристика лека, предложено упутство за пацијента - корисника, назив и адресу подносиоца захтева за издавање дозволе за промет лека, назив и адресу произвођача, места производње, предлог унутрашњег и спољњег паковања, доказ да лек има дозволу за стављање у промет у земљи произвођача и да се налази на тржишту у тој земљи, списак земаља у којима лек има дозволу за стављање у промет и др.;
- 2) фармацеутско-хемијско-биолошке податке који садрже квалитативне и квантитативне податке о саставу лека, технолошки поступак израде лека, контролу квалитета свих улазних сировина, контролу квалитета у процесу производње, контролу квалитета готовог лека, студије стабилности, као и податке о процени безбедности на животну средину;
- 3) фармаколошко-токсиколошке податке који садрже податке о фармакодинамским и фармакокинетичким особинама лека, податке о токсичности лека, утицај на репродуктивне функције, податке о ембрионалној, феталној и перинаталној токсичности, мутагености и канцерогеном потенцијалу, као и податке о локалној подношљивости, односно за ветеринарске лекове предлог каренце и податке о максималном нивоу резидуа;
- 4) клиничке податке који садрже опште податке о испитивању, о извођењу испитивања, резултате испитивања, клиничко-фармаколошке податке, податке о

биорасположивости, или биоеквиваленцији када је то потребно, податке о клиничкој безбедности и ефикасности, документацију о ванредним догађајима у испитивању и о искуствима добијеним после издавања дозволе за стављање лека у промет у другим земљама.

Члан 10

Документацију из члана 9. овог правилника предлагач подноси као:

- 1) сопствене податке предлагача о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању, фармаколошко-токсиколошком испитивању и клиничком испитивању лека, који садрже све прописане делове;
- 2) сопствене податке предлагача о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању, као и податке из литературе о фармаколошко-токсиколошком испитивању и клиничком испитивању лека, који су објављени у стручним публикацијама и садрже све прописане делове;
- 3) сопствене податке предлагача о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању, као и мешовите податке (сопствене податке и податке из литературе), податке о фармаколошко-токсиколошком испитивању и клиничком испитивању лека који су објављени у стручним публикацијама и садрже све прописане делове.

Ако поједини подаци из фармаколошко-токсиколошког, односно клиничког дела документације из става 1. тачка 2) овог члана нису описани у литератури, предлагач, уместо њих прилаже стручно образложење о томе да су безбедност и ефикасност супстанци у леку добро познате и да је безбедност и ефикасност лека доказана, односно да непостојање података не утиче на коначну оцену безбедности и ефикасности лека, што се потврђује и у одговарајућем извештају стручњака.

За подношење захтева са подацима из става 1. овог члана активна супстанца мора се користити као лек најмање десет година у Републици Србији, Европској унији или у земљама које имају исте захтеве за издавање дозволе за стављање лека у промет.

У поступку издавања дозволе за стављање лека у промет, Агенција може тражити и друге податке од значаја за добијање дозволе, прописане Законом о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", број 84/04 - у даљем тексту: Закон) и прописима донетим за спровођење тог закона.

Члан 11

Извештај стручњака за поједине делове документације о леку која се односи на квалитет, безбедност и ефикасност лека (у даљем тексту: експертско мишљење) садржи:

- 1) податке о стручњаку који израђује експертско мишљење;

- 2) скраћени облик сажетка карактеристика лека који обухвата једну до две стране и односи се на:
- тип захтева (нова активна супстанца, нова комбинација активних
 - 2.1. супстанци, суштински сличан лек, нови фармацеутски облик, јачина или индикација и др.),
 - 2.2. хемијске и фармакокинетичке вредности,
 - 2.3. индикације,
 - 2.4. упозорења,
 - 2.5. податке о фармаковигиланци;
- експертско мишљење и позивање на поједине делове документације или на
- 3) библиографске податке на које се експертско мишљење односи и које обухвата:
- 3.1. податке о квалитету лека (око 10 страна),
 - 3.2. податке о безбедности лека (око 25 страна),
 - 3.3. податке о ефикасности лека (око 25 страна);
- 4) сажетак експертског мишљења у писменом облику или у облику табеле са закључним мишљењем стручњака који је припремио експертско мишљење;
- 5) изјаву предлагача за добијање дозволе о повезаности са стручњаком који припрема експертско мишљење;
- 6) допуну експертског мишљења, ако се тражи;
- 7) потпис стручњака који је израдио експертско мишљење;
- 8) датум израде експертског мишљења.

Члан 12

Документација за добијање дозволе за лек који се користи у хуманој медицини састоји се од административних података, података о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању, фармаколошко-токсиколошком испитивању, као и о клиничком испитивању лека.

Документација за добијање дозволе за лек који се употребљава искључиво у ветеринарској медицини састоји се од административних података, података о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању, података о безбедности и испитивању резидуа, као и о претклиничком и клиничком испитивању ветеринарског лека.

Документација за добијање дозволе за имунолошки лек који се употребљава искључиво у ветеринарској медицини састоји се од административних података, података о фармацеутско-хемијско-биолошком и микробиолошком испитивању, података о испитивању безбедности, као и о испитивању ефикасности ветеринарског имунолошког лека.

Члан 13

Дозвола се може издати и на основу скраћене документације.

Скраћену документацију из става 1. овог члана предлагач подноси као:

- 1) сопствене податке предлагача о фармацеутско-хемијско-биолошком испитивању лека;
- 2) референцу или позивање на податке о фармаколошко-токсиколошком и клиничком испитивању лека који је суштински сличан са леком за који се захтев за добијање дозволе подноси.

Уз захтев за добијање дозволе са документацијом из става 1. овог члана предлагач прилаже:

- доказ о суштинској сличности лека, односно доказ да се носилац дозволе на кога се предлагач позива слаже са позивањем на податке о фармаколошко-токсиколошком и клиничком испитивању референтног лека из његове документације, или
- доказ да је референтни лек у односу на лек на који се захтев односи, у тренутку подношења захтева за добијање дозволе, најмање шест година у промету у Републици Србији, Европској унији или у земљама које имају исте захтеве за издавање дозволе, односно десет година за биотехнолошки лек.

Поред доказа из става 3. овог члана предлагач прилаже и доказ о усклађености оба лека у односу на сажетак карактеристика лека, упутства за пацијента и паковања тог лека.

Члан 14

Дозвола за генерички лек, на основу документације из члана 13. овог правилника може се добити после истека рока од шест година од дана добијања прве дозволе за референтни лек, односно после истека рока од десет година од дана добијања прве дозволе за биотехнолошки лек.

Члан 15

Генерички, односно суштински сличан лек, у смислу овог правилника, је лек који има исти квалитативни и квантитативни састав активне супстанце у истом фармацеутском облику као референтни лек, са доказаном биоеквиваленцијом у поређењу са референтним леком преко изведених одговарајућих студија биорасположивости.

Референтни лек, у смислу овог правилника, је лек који је први добио дозволу у Европској унији, и који се сматра оригиналним леком.

Члан 16

Ако предлагач подноси захтев за добијање дозволе за лек који садржи фиксну комбинацију активних супстанци које до тада нису биле употребљене у терапијске сврхе и које свака за себе већ улазе у састав лека који је добио дозволу у Републици Србији, Европској унији или земљама које имају исте захтеве за добијање дозволе, документација се мора односити на податке о фиксној комбинацији, а не на податке о свакој активної супстанци посебно.

Структура и садржај документације за добијање дозволе

Члан 17

Документација о леку из члана 3. став 1. тачка 3) овог правилника за лек који се користи у хуманој медицини, подноси се у формату Општег техничког документа (у даљем тексту: ЦТД досије) или у Европском формату (у даљем тексту: Европски досије), под условима прописаним овим правилником.

Документација о леку из члана 3. став 1. тачка 3) овог правилника за лек који се употребљава искључиво у ветеринарској медицини, односно имунолошки лек који се употребљава искључиво у ветеринарској медицини подноси се у Европском досијеу, под условима прописаним овим правилником.

А. Документација у ЦТД досијеу

Члан 18

ЦТД досије из члана 17. став 1. овог правилника састоји се од четири посебна дела који се односе на опште стандардне захтеве са документацијом и специфичне захтеве са документацијом за одређене групе лекова у односу на њихове особине и порекло активне супстанце који морају бити посебно обрађени и прилагођени.

Први део документације ЦТД досијеа

Члан 19

Први део ЦТД досијеа садржи опште стандардне захтеве са документацијом у облику модула, и то:

Модул 1 - Административни и регионални подаци;

Модул 2 - Сажети експертски прикази Модула 3, Модула 4 и Модула 5;

Подаци о квалитету (фармацеутско-хемијско-биолошки подаци о Модулу 3 - лековима са активном супстанцом хемијског или биолошког порекла);

Модул 4 - Претклиничка испитивања лека;

Модул 5 - Клиничка испитивања лека.

Члан 20

Модул 1 из члана 19. овог правилника садржи административне и регионалне податке, и то:

1.1 Детаљан приказ садржаја документације у облику ЦТД-а;

1.2 Испуњен образац захтева за добијање дозволе;

1.3 Предлог сажетка карактеристика лека, предлог упутства за пацијента, предлог спољњег и унутрашњег паковања;

- 1.3.1 Предлог сажетка карактеристика лека,
- 1.3.2 Предлог упутства за пацијента,
- 1.3.3 Предлог спољњег и унутрашњег паковања,
- 1.3.4 Предлог сажетка карактеристика лека у другим земљама;
- 1.4 Податке о експертима (биографски и библиографски подаци, повезаност са предлагачем, потпис експерата);
- 1.5 Посебне захтеве:
 - 1.5.1 Податке потребне за библиографски захтев,
 - 1.5.2 Податке потребне за захтев са скраћеном документацијом (несамостални/генерички захтев);
- 1.6 Оцену ризика за околину.

Поред података из става 1. овог члана, Модул 1 садржи и два прилога који се односе на оцену ризика за околину и доказ о терапијској користи за лекове који се употребљавају у лечењу ретких болести.

Агенција може као регионалне податке из става 1. овог члана тражити од предлагача податке из члана 30. овог правилника.

Члан 21

Модул 2 из члана 19. овог правилника садржи сажете експертске извештаје Модула 3, Модула 4 и Модула 5, и то:

- 2.1 Садржај Модула 2;
- 2.2 Увод;
- 2.3 Целокупан сажетак о квалитету лека;
- 2.4 Преглед претклиничког испитивања или документације;
- 2.5 Преглед клиничког испитивања или документације;
- 2.6 Сажетак претклиничког испитивања или документације:
 - 2.6.1 Текстурални облик сажетка фармаколошких података,
 - 2.6.2 Табеларни облик фармаколошких података,
 - 2.6.3 Текстурални облик сажетка фармакокинетских података,
 - 2.6.4 Табеларни облик фармакокинетских података,
 - 2.6.5 Текстурални облик сажетка токсиколошких података,
 - 2.6.6 Табеларни облик токсиколошких података;
- 2.7 Сажетак клиничког испитивања или документације:
 - 2.7.1 Сажетак биофармацеутских испитивања и аналитичке методе које се односе на њих,
 - 2.7.2 Сажетак испитивања из клиничке фармакологије,
 - 2.7.3 Сажетак о клиничкој ефикасности,
 - 2.7.4 Сажетак о клиничкој безбедности,
 - 2.7.5 Сажет преглед појединачних испитивања.

Члан 22

Модул 3 из члана 19. овог правилника садржи податке о квалитету лека (фармацеутско-хемијско-биолошке податке о лековима са активном супстанцом хемијског или биолошког порекла), и то:

3.1 Садржај Модула 3;

3.2 Подаци:

3.2.С Активна супстанца

3.2.С.1 Општи подаци:

- 3.2.С.1.1 Номенклатура,
- 3.2.С.1.2 Структура,
- 3.2.С.1.3 Опште особине,

3.2.С.2 Производња:

- 3.2.С.2.1 Места производње,
- 3.2.С.2.2 Опис поступка производње и процесне контроле,
- 3.2.С.2.3 Контрола свих полазних супстанци,
- 3.2.С.2.4 Контрола критичних фаза и интермедијера,
- 3.2.С.2.5 Валидација производног процеса, односно евалуација,
- 3.2.С.2.6 Развој производног процеса,

3.2.С.3 Карактеризација:

- 3.2.С.3.1 Објашњење структуре и других особина,
- 3.2.С.3.2 Нечистоће,

3.2.С.4 Контрола активне супстанце:

- 3.2.С.4.1 Спецификације,
- 3.2.С.4.2 Аналитичке методе,
- 3.2.С.4.3 Валидација аналитичких метода,
- 3.2.С.4.4 Анализа серија,
- 3.2.С.4.5 Потврда спецификација,

3.2.С.5 Референтни стандарди или материјали,

3.2.С.6 Систем затварања контејнера,

3.2.С.7 Стабилност,

3.2.П Лек/готов производ (лек)

3.2.П.1 Опис и састав лека,

3.2.П.2 Развој лека,

3.2.П.3 Производња:

- 3.2.П.3.1 Произвођач,
- 3.2.П.3.2 Производна формула,
- 3.2.П.3.3 Опис производног процеса и процесна контрола,
- 3.2.П.3.4 Контрола критичних фаза и међупроизвода,
- 3.2.П.3.5 Валидација производног процеса, односно

- евалуација,
 - 3.2.П.4 Контрола ексципијенса:
 - 3.2.П.4.1 Спецификације,
 - 3.2.П.4.2 Аналитичке методе,
 - 3.2.П.4.3 Валидација аналитичких метода,
 - 3.2.П.4.4 Потврда спецификација,
 - 3.2.П.4.5 Ексципијенси из хуманог или животињског извора,
 - 3.2.П.4.6 Нови ексципијенси,
 - 3.2.П.5 Контрола готовог производа (лека):
 - 3.2.П.5.1 Спецификације,
 - 3.2.П.5.2 Аналитичке методе,
 - 3.2.П.5.3 Валидација аналитичких метода,
 - 3.2.П.5.4 Анализа серија,
 - 3.2.П.5.5 Карактеризација нечистоћа,
 - 3.2.П.5.6 Потврда спецификација,
 - 3.2.П.6 Референтни стандарди или материјали,
 - 3.2.П.7 Систем затварања контејнера,
 - 3.2.П.8 Стабилност,
 - 3.2.А Прилози
 - 3.2.А.1 Простори и опрема,
 - 3.2.А.2 Евалуација о безбедности лека у вези споредних продуката (метаболити, деградациони производи),
 - 3.2.А.3 Нови ексципијенси,
 - 3.2.П Регионалне информације;
- 3.3. Референце из литературе.

Члан 23

Модул 4 из члана 19. овог правилника садржи податке о претклиничком испитивању лека, и то:

- 4.1 Садржај Модула 4;
- 4.2 Извештаји испитивања:
 - 4.2.1 Фармакологија
 - 4.2.1.1 Примарна фармакодинамика,
 - 4.2.1.2 Секундарна фармакодинамика,
 - 4.2.1.3 Фармакологија безбедности лека,
 - 4.2.1.4 Фармакодинамске интеракције,
 - 4.2.2 Фармакокинетика
 - 4.2.2.1 Аналитичке методе и извештаји о валидацији,
 - 4.2.2.2 Ресорпција,
 - 4.2.2.3 Дистрибуција,

- 4.2.2.4 Метаболизам,
- 4.2.2.5 Излучивање,
- 4.2.2.6 Фармакокинетичке интеракције (неклиничке),
- 4.2.2.7 Остала фармакокинетичка испитивања,
- 4.2.3 Токсикологија
 - 4.2.3.1 Токсичност после примене једне дозе лека,
 - 4.2.3.2 Токсичност после примене поновљених доза лека,
 - 4.2.3.3 Мутагеност,
 - 4.2.3.4 Канцерогеност (карциногеност),
 - 4.2.3.5 Репродуктивна токсичност,
 - 4.2.3.6 Локална подношљивост,
 - 4.2.3.7 Остала токсиколошка испитивања;
- 4.3 Референце из литературе.

Члан 24

Модул 5 из члана 19. овог правилника садржи податке о клиничком испитивању лека, и то:

- 5.1 Садржај Модула 5;
- 5.2 Табеларни приказ свих клиничких испитивања;
- 5.3 Извештаји о клиничком испитивању:
 - 5.3.1 Извештаји о испитивањима биорасположивости односно биоеквиваленције,
 - 5.3.2 Извештаји о испитивањима који се односе на фармакокинетику хуманог биоматеријала,
 - 5.3.3 Извештаји о фармакокинетичким испитивањима на људима,
 - 5.3.4 Извештаји о фармакодинамским испитивањима на људима,
 - 5.3.5 Извештаји о испитивању ефикасности и безбедности,
 - 5.3.6 Извештаји о постмаркетиншким искуствима,
 - 5.3.7 Извештаји о појединачним случајевима и тест листе пацијената, ако су приложене;
- 5.4 Референце из литературе.

Други део документације ЦТД досијеа

Члан 25

У другом делу ЦТД досијеа морају бити посебно обрађени и прилагођени подаци за следеће врсте лекова:

- 1) лекове са добро познатом употребом у терапији;
- 2) суштински сличне лекове;

- 3) суштински сличне лекове који захтевају додатне податке за посебне ситуације (нпр. различита со или естар код исте активне супстанце);
- 4) сличне биолошке лекове;
- 5) фиксне комбинације лекова;
- 6) лекове са непотпуном документацијом, а који се примењују у изузетним случајевима;
- 7) лекове који садрже мешовиту документацију у Модулу 4 и Модулу 5.

Трећи део документације ЦТД досијеа

Члан 26

Трећи део ЦТД досијеа садржи специфичне захтеве са подацима у зависности од порекла активне супстанце, као и захтеве са подацима у односу на употребу лекова, и то за:

- 1) биолошке лекове;
- 2) радиофармацевтске лекове и прекурсоре;
- 3) хомеопатске лекове;
- 4) биљне лекове.

Четврти део документације ЦТД досијеа

Члан 27

Четврти део ЦТД досијеа садржи специфичне захтеве са подацима за лекове који се користе у новим приступима у терапији (нпр. у генској терапији).

Б. Документација у Европском досијеу за лекове који се употребљавају у хуманој медицини

Члан 28

Документација у Европском досијеу за лекове који се употребљавају у хуманој медицини састоји се од четири дела, и то:

- Део 1. - Административна документација;
- Део 2. - Фармацевтско-хемијско-биолошка документација;
- Део 3. - Фармаколошко-токсиколошка документација; и
- Део 4. - Клиничка документација.

Део 1. документације у Европском досијеу - Административна документација

Члан 29

Део 1. документације у Европском досијеу из члана 28. овог правилника који се односи на административну документацију садржи:

- 1А: административне податке;
- 1Б: податке о сажетку карактеристика лека, означавању и упутству за пацијента; и
- 1Ц: посебне експертске извештаје за Део 2, Део 3, и Део 4. документације у Европском досијеу.

Члан 30

1А: Административни подаци из члана 29. овог правилника садрже:

- а) испуњен образац захтева за добијање дозволе;
- б) доказе да предлагач испуњава прописане законске услове или позивање на податке који су Агенцији већ раније приложени (дозвола за производњу издата од надлежног органа или уговори о заступству или представништву који је уписан код надлежног органа);
- в) сертификат о доброј произвођачкој пракси (*ГМП* сертификат) места производње лека (оверена копија или на захтев Агенције, оригинал), који није старији од три године;
- г) списак држава у којима је лек добио дозволу (име лека под којим је добијена дозвола, датум и број дозволе), односно у којима је покренут поступак за добијање дозволе, односно у којима је одбијен захтев за добијање дозволе или је дозвола укинута, односно у којима је престала важност дозволе, као и државу у којој је лек добио прву дозволу;
- д) уверење о фармацеутском производу (*ЦПП*), односно доказ да је лек на тржишту у држави порекла (нпр. *ФСЦ* сертификат). Ако произвођач производи лек на више места производње или су места производње у различитим државама, Агенцији се прилаже шема њихове повезаности ради објашњења термина држава порекла;
- ђ) податке о датим узорцима лека, са подацима о стандардима активне супстанце и ако је то потребно о стандардима деградационих производа и нечистоћа који су потребни за понављање две комплетне лабораторијске анализе квалитета;
- е) периодични извештај о безбедности лека (*ПСУР*);

ж) остале податке на захтев Агенције који су потребни за заштиту здравља људи, односно који су потребни за процену односа користи и ризика од употребе лека.

Произвођач који је сходно Закону дужан да усклади услове за производњу лекова са прописима донетим за спровођење тог закона, као и са смерницама Добре произвођачке праксе (ДМП), може до истека рока прописаног тим законом, уместо сертификата из става 1. тачка в) овог члана, приложити мишљење надлежне инспекције о испуњености услова за производњу лека за који се тражи добијање дозволе и које не може бити старије од шест месеци од дана подношења захтева за добијање дозволе.

Члан 31

Периодични извештај о безбедности лека (*ПСУР*) из члана 30. тачка е) овог правилника садржи: увод, регистрациони статус лека у свету, обнову дозволе, односно обнову дозволе од стране надлежних органа других земаља, као и мере предузете од стране носиоца дозволе због безбедносних разлога, примене које се односе на информације о безбедности, изложеност пацијената, приказ појединачних случајева, клиничка испитивања, податке који се односе на ефикасност лекова, последње податке наредне процене укупних података о безбедности и закључак.

Члан 32

1Б: Подаци о сажетку карактеристика лека, означавање и упутство за пацијенте из члана 29. овог правилника, садрже:

- а) предлог сажетка карактеристика лека (СмПЦ);
- б) предлог упутства за пацијенте;
- в) одобрени сажетак карактеристика лека (СмПЦс) у другим земљама;
- г) предлог унутрашњег и спољњег паковања (*моцк-уп*).

Члан 33

Предлог сажетка карактеристика лека из члана 32. тачка а) овог правилника садржи:

1. Име лека, интернационално незаштићено име лека (ИНН);
2. Квалитативни и квантитативни састав лека;
3. Фармацеутски облик;
4. Клиничке податке:
 - 4.1. терапијске индикације,
 - 4.2. дозирање и начин примене,
 - 4.3. контраиндикације,

- 4.4. посебна упозорења и мере опреза при употреби лека,
- 4.5. интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција,
- 4.6. примена у периоду трудноће и дојења,
- 4.7. утицај на психофизичке способности приликом управљања моторним возилом и руковања машинама,
- 4.8. нежељена дејства,
- 4.9. предозирање;
5. Фармаколошке податке:
 - 5.1. фармакодинамске податке,
 - 5.2. фармакокинетичке податке,
 - 5.3. предклиничке податке о безбедности лека;
6. Фармацеутске податке:
 - 6.1. листа ексципијенаса,
 - 6.2. инкомпатибилност,
 - 6.3. рок употребе,
 - 6.4. посебне мере упозорења при чувању,
 - 6.5. природа и садржај контактне амбалаже,
 - 6.6. посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека;
7. Носиоца дозволе;
8. Број прве дозволе и обнове дозволе;
9. Датум прве дозволе и датум обнове дозволе; и
10. Датум ревизије текста.

Уз предлог сажетка карактеристика лека из става 1. овог члана предлагач доставља и оригинал сажетка карактеристика лека на енглеском језику као једном од службених језика који је у употреби у Европској унији, који је одобрен и у другим земљама у којима лек има дозволу.

Предлог сажетка карактеристика лека из става 1. овог члана мора бити усаглашен са стручним изразима који се користе у Републици Србији.

Ако постоји разлика између оригиналног текста и предлога сажетка карактеристика лека предлагач мора означити и образложити разлике.

Члан 34

1.Ц: Посебни експертски извештаји за Део 2, Део 3 и Део 4 документације из члана 29. овог правилника јесу:

1.Ц1. Експертски извештај о фармацеутско-хемијско-биолошкој документацији;

1.Ц2. Експертски извештај о фармаколошко-токсиколошкој (претклиничкој) документацији;

1.Ц3. Експертски извештај о клиничкој документацији.

Експертски извештаји из става 1. овог члана достављају се Агенцији у писменом или писменом и табеларном облику Европског досијеа са подацима о квалитету, ефикасности и безбедности лека.

Део 2. документације у Европском досијеу - Фармацеутско-хемијско-биолошка документација

Члан 35

Део 2. документације у Европском досијеу из члана 28. овог правилника која се односи на фармацеутско-хемијско-биолошку документацију за лекове који се користе у хуманој медицини, садржи:

2А: Састав лека:

- а) састав лека (јединична формула);
- б) паковање (кратак опис);
- в) формулација за клиничка испитивања;
- г) развој лека.

2Б: Опис процеса производње:

- а) производна формула (укључујући и детаље о величини серије);
- б) производни процес;
- в) процесна контрола;
- г) валидација производног процеса.

2Ц: Контролу полазних супстанци и паковног материјала:

1. Активна супстанца:

- 1.1. Активна супстанца описана у фармакопеји;
 - 1.1.1. Спецификација и рутински тестови;
- 1.2. Активна супстанца која није описана у фармакопеји;
 - 1.2.1. Спецификација и рутински тестови;

2. Екципијенси:

- 2.1. Екципијенси описани у фармакопеји;
 - 2.1.1. Спецификација и рутински тестови;
- 2.2. Екципијенси који нису описани у фармакопеји;
 - 2.2.1. Спецификација и рутински тестови;

3. Материјал за паковање (контактна амбалажа):

3.1. Спецификација и рутински тестови.

2Ца: сертификат и посебне мере превенције трансмисивне спонгиформне енцефалопатије (ТЦЕ);

2Д: Контролне методе међупроизвода (ако је потребно);

2Е: Контролне методе за готов лек:

1) спецификација и рутински тестови;

2) методе испитивања;

3) научни подаци;

4) валидација аналитичке методе.

2Ф: Студије стабилности:

1) тестови стабилности за активну супстанцу;

2) тестови стабилности за готов производ.

2Г: Биоеквиваленција, односно биорасположивост:

У документацији о биоеквиваленцији, односно биорасположивости наводе се или прилажу подаци о процени биолошке расположивости, односно биоеквиваленције када је то неопходно (код захтева са скраћеном документацијом). Студија биоеквиваленције прилаже се ради потврде суштинске сличности са другим тзв. референтним леком који мора бити у промету у Републици Србији, у Европској унији или у земљама које имају исте захтеве за издавање дозволе најмање шест година.

Ако су подаци о биорасположивости, односно биоеквиваленцији наведени као део захтева са мешовитим подацима, у делу ИВ. Европског досијеа, наводи се само референца на тај документ.

2Х: Ризик по животну средину у случају да лек садржи генетски модификоване организме;

2Q: Остали подаци о леку;

2В: Вирусолошка документација:

Вирусолошка документација подноси се за лекове биолошког порекла, односно за сваку активну супстанцу хуманог или животињског порекла (нпр. крвни деривати, екстракти животињских ћелија) или чија производња укључује овакве материјале (нпр. биотехнолошки производи из хуманих култура, или

животињско-ћелијских култура, имунопрочишћени производи и сл.) и сваку помоћну супстанцу хуманог или животањског порекла (нпр. хумани серум албумин).

Вирусолошка документација садржи:

- 1) кратак приказ лека;
- 2) полазне супстанце и биолошке реагенсе који се користе у производњи;
- 3) производни процес;
- 4) валидацију производног процеса;
- 5) вирусолошке контролне тестове током производног процеса;
- 6) фармаковигиланцу (надзор над безбедношћу вирусолошког лека);
- 7) експертски извештај.

Део 3. документације у Европском досијеу - Фармаколошко токсиколошка документација

Члан 36

Део 3. документације у Европском досијеу из члана 28. овог правилника која се односи на фармаколошко-токсиколошку документацију садржи:

- 3 А - Испитивање токсичности након примене једне и више поновљених доза;
- 3 Б - Репродуктивне функције (фертилитет и општа репродуктивна својства);
- 3 Ц - Ембрио-фетална и перинатална токсичност;
- 3 Д - Мутагена својства *ин витро*;
- 3 Е - Канцерогеност;
- 3 Ф - Фармакодинамика;
- 3 Г - Фармакокинетика;
- 3 Х - Локална подношљивост (у зависности од фармацеутског облика лека и када је потребно);
- 3 И - Библиографски подаци;
- 3 Q - Остали подаци о леку;
- 3 Р - Екотоксичност (посебно код вакцина).

Део 4. документације у Европском досијеу - Клиничка документација

Члан 37

Део 4. документације у Европском досијеу из члана 28. овог правилника која се односи на клиничку документацију садржи:

4А: Клиничка фармакологија:

1) Фармакодинамски подаци.

Резултати фармакодинамских испитивања прилажу се у облику збирног извештаја који обухвата следеће:

1. преглед;
2. детаљни протокол испитивања;
3. резултате који обухватају:
 - карактеристике испитиване популације;
 - резултате испитивања ефикасности;
 - резултате у вези са безбедном применом лека;
 - анализу резултата.
4. закључке;
5. позив на литературне податке.

2) Фармакокинетички подаци.

Резултати фармакокинетичких испитивања прилажу се у облику збирног извештаја који обухвата следеће:

1. преглед;
2. детаљни протокол испитивања;
3. резултате;
4. закључке;
5. позив на литературне податке.

4Б: Клиничко искуство обухвата следећа испитивања:

1. клиничка испитивања;

2. постмаркетиншка искуства (ако постоје);
3. публикована и непубликована клиничка испитивања.

4И: Део који се односи на захтеве са библиографским подацима.

4Q: Остали подаци о леку.

Б. Документација у Европском досијеу за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини

Члан 38

Документација у Европском досијеу за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини састоји се од четири дела, и то:

Део 1 - Административна документација;

Део 2 - Документација о квалитету (фармацеутско-хемијско-биолошка документација);

Део 3 - Документација о безбедности и испитивању резидуа (фармаколошко-токсиколошка документација и документација о испитивању резидуа);

Део 4 - Документација о ефикасности (претклиничка и клиничка документација).

Део 1. документације у Европском досијеу - Административна документација

Члан 39

Део 1. документације у Европском досијеу из члана 38. овог правилника која се односи на административну документацију, садржи:

- 1.А: Административне податке;
- 1.Б: Сажетак карактеристика лека, означавање и упутство за корисника; и
- 1.Ц: Експертске извештаје документације у Европском досијеу.

Члан 40

1.А: Административни подаци из члана 39. овог правилника садрже:

- а) испуњен образац захтева за добијање дозволе;
- б) доказе да предлагач испуњава прописане услове или позивање на податке који су Агенцији већ раније приложени (дозвола за производњу издата од надлежног органа или уговор о заступству или представништву који је уписан код надлежног органа);

в) сертификат о доброј произвођачкој пракси (*ГМП* сертификат) места производње лека (оверена копија или на захтев Агенције, оригинал), који није старији од три године;

г) списак држава у којима је лек добио дозволу (име лека под којим је добијена дозвола, датум и број дозволе), односно у којима је покренут поступак за добијање дозволе, односно у којима је одбачен захтев за добијање дозволе или је дозвола укинута, односно у којима је престала важност дозволе, као и државу у којој је лек добио прву дозволу;

д) уверење о фармацеутском производу (*ЦПП*), односно доказ да је лек на тржишту у држави порекла (нпр. *ФСЦ* сертификат). Ако произвођач производи лек на више места производње или су места производње у различитим државама, Агенцији се прилаже шема њихове повезаности ради објашњења термина држава порекла;

ђ) податке о датим узорцима лека са подацима о стандардима активне супстанце и ако је то потребно о стандардима деградационих производа и нечистоћа који су потребни за понављање две комплетне лабораторијске анализе квалитета;

е) периодични извештај о безбедности лека (*ПСУР*);

ж) остале податке на захтев Агенције који су потребни за заштиту здравља, односно који су потребни за процену односа користи и ризика од употребе лека.

Произвођач који је сходно Закону дужан да усклади услове за производњу лекова са прописима донетим за спровођење тог закона, као и са смерницама Добре произвођачке праксе (*ДМП*), може до истека рока прописаног тим законом, уместо сертификата из става 1. тачка в) овог члана, приложити мишљење надлежне инспекције о испуњености услова за производњу лека за који се тражи добијање дозволе и које не може бити старије од шест месеци од дана подношења захтева за добијање дозволе.

Члан 41

1.Б: Сажетак карактеристика лека, означавање и упутство за корисника из члана 39. овог правилника садржи:

1.Б.1 Предлог сажетка карактеристика лека (*СмПЦ*);

1.Б.2 Предлог текста и идејних решења (*моцк-уп*) амбалаже и предлог упутства за корисника;

1.Б.3 Одобрени сажетак карактеристика лека (*СмПЦс*) у другим државама.

Члан 42

1.Ц: Експертски извештаји из члана 39. овог правилника садрже:

1.Ц.1 Увод (опште информације);

1.Ц.2 Експертски извештај у односу на врсту захтева;

1.Ц.3 Експертске извештаје;

- 1.Ц.3.1 Експертски извештај о квалитету (фармацеутско-хемијско-биолошки);
- 1.Ц.3.2 Експертски извештај о безбедности и резидуама (фармаколошко-токсиколошки и извештај о резидуама);
- 1.Ц.3.3 Експертски извештај о ефикасности (предклинички и клинички).

Експертски извештаји из става 1. овог члана достављају се Агенцији у писменом или у писменом и табеларном облику Европског досијеа са подацима о квалитету, ефикасности и безбедности.

Члан 43

Периодични извештај о безбедности лека који се употребљава искључиво у ветеринарској медицини (ПСУР) из члана 40. став 2 тачка е) овог правилника садржи податке: увод, последњи одобрени сажетак карактеристика лека, предузете мере из разлога безбедности од стране надлежних органа у земљама у којима је издата дозвола или од стране носилаца дозволе, обим присуства на тржишту, податке о носиоцу дозволе и податке о леку, појединачне случајеве, табеларни приказ листе појединачних случајева, извештај о пријавама нежељених дејстава, објављене извештаје о нежељеним дејствима, процену укупних података о безбедности и забележене нежељене реакције код људи у вези са употребом лека који се користи у ветеринарској медицини, последње податке и закључак.

Члан 44

Предлог сажетка карактеристика лека који се употребљава искључиво у ветеринарској медицини садржи:

1. Име лека;
2. Квалитативни и квантитативни састав:
 - активна супстанца (изражена квалитативно и квантитативно по јединици запремине, масе или појединачне дозе),
 - помоћна супстанца (наводи се списак помоћних супстанци, а за супстанце са потврђеним дејством потребно је навести и садржај);
3. Фармацеутски облик;
4. Фармаколошке податке:
 - 4.1. Фармакодинамичке податке,
 - 4.2. Фармакокинетичке податке,
 - 4.3. Податке о утицају на животну средину;

5. Клиничке податке:

5.1. Циљне врсте животиња (врсте и категорије животиња за које је лек намењен)

5.2. Индикације,

5.3. Контраиндикације,

5.4. Нежељена дејства

5.5. Посебна упозорења и мера опреза при употреби лека,

5.6. Употребу током гравидитета и лактације,

5.7. Интеракције,

5.8. Дозирање и начин примене,

5.9. Предозирање,

5.10. Посебна упозорења за сваку циљну врсту,

5.11. Каренцу,

5.12. Посебна упозорења за особе које дају ветеринарски лек животињама;

6. Фармацеутске податке:

6.1. Инкомпатибилност,

6.2. Рок употребе,

6.3. Посебна упозорења за чување лека,

6.4. Врсту и садржај паковања,

6.5. Посебне мере уништавања неупотребљеног лека или остатка лека;

7. Назив и адресу носиоца дозволе;

8. Ограничења продаје, дистрибуције и употребе лека;

9. Број дозволе;

10. Датум издавања прве дозволе, односно обнове дозволе;

11. Датум ревизије текста.

Део 2. документација у Европском досијеу - Документација о квалитету

Члан 45

Део 2. документације у Европском досијеу из члана 38. овог правилника која се односи на документацију о квалитету лека, односно на фармацеутско-хемијско-биолошку документацију о леку који се употребљава искључиво у ветеринарској медицини садржи:

2.А: **Састав лека:**

- 2.А.1 Састав лека,
- 2.А.2 Паковање - кратак опис,
- 2.А.3 Формулација за клиничка испитивања,
- 2.А.4 Развој лека;

2.Б: **Опис процеса производње:**

- 2.Б.1 Производна формула,
- 2.Б.2 Производни процес (са дијаграмом тока процеса и процесном контролом),
- 2.Б.3 Валидација производног процеса;

2.Ц: **Контрола полазних супстанци и паковног материјала:**

- 2.Ц.1 Активна супстанца
 - 2.Ц.1.1 Спецификације и рутински тестови,
 - 2.Ц.1.1.1 Активна супстанца описана у фармакопеји,
 - 2.Ц.1.1.2 Активна супстанца која није описана у фармакопеји,
 - 2.Ц.1.2 Научни подаци,
- 2.Ц.2 Екципијенси
 - 2.Ц.2.1 Спецификације и рутински тестови,
 - 2.Ц.2.1.1 Екципијенси описани у фармакопеји,
 - 2.Ц.2.1.1 Екципијенси који нису описани у фармакопеји,
 - 2.Ц.2.2 Научни подаци (у случају употребе нових ексципијенаса),
- 2.Ц.3 Материјал за паковање - контактна амбалажа
 - 2.Ц.3.1 Спецификације и рутински тестови,
 - 2.Ц.3.2 Научни подаци (избор материјала и аналитички резултати);

2.Д: **Посебне мере у циљу спречавања преношења трансмисивних спонгоформних енцефалопатија животиња (ТСЕ);**

2.Е: Контрола међупроизвода (ако постоји);

2.Ф: Контрола готовог производа:

- 2.Ф.1 Спецификација и рутински тестови,
 - 2.Ф.1.1 Захтеви испитивања и контролни тестови,
 - 2.Ф.1.2 Методе испитивања,
- 2.Ф.2 Научни подаци,

2.Ф.2.1 Валидација аналитичких метода,

2.Ф.2.2 Анализе производних серија;

2.Г: Стабилност:

2.Г.1 Тестови стабилности за активну супстанцу,

2.Г.1 Тестови стабилности за готов производ;

2.Х: Процену ризика по животну средину за лекове који садрже генетски модификоване организме (ГМО);

2Q: Остале податке.

Део 3. документације у Европском досијеу - Документација о безбедности и испитивању резидуа

Члан 46

Део 3. документације у Европском досијеу из члана 38. овог правилника која се односи на документацију о безбедности лека и испитивању резидуа односно на фармаколошко-токсиколошку документацију и документацију о испитивању резидуа, садржи:

3.А Документација о безбедности, (фармаколошко-токсиколошка документација):

3.А.1 Прецизна идентификација активне супстанце (класификација, физичко-хемијске особине, нечистоће и др.)

3.А.2 Фармаколошка испитивања

3.А.2.1 Фармакодинамика,

3.А.2.2 Фармакокинетика,

3.А.3 Токсиколошка испитивања

3.А.3.1 Токсичност након примене једне дозе,

3.А.3.2 Токсичност након примене поновљених доза,

3.А.3.3 Подношљивост код циљних врста животиња,

3.А.3.4 Репродуктивна токсичност и тератогеност,

3.А.3.4.1 Репродуктивна токсичност

3.А.3.4.2 Ембрио-фетална токсичност и тератогеност,

3.А.3.5 Мутагеност,

3.А.3.6 Канцерогеност,

3.А.4 Испитивање осталих ефеката

Посебна испитивања (имунотоксичност, испитивања ендокриних функција, испитивања функционалности јетре и

3.А.4.1 бубрега, утицај на ензиме, неуротоксичност, испитивања преосетљивости, иритације коже и ока, локалне подношљивости итд. према потреби),

3.А.4.2 Опажања на људима,

3.А.4.3 Микробиолошка испитивања (утицај на цревну флору људи и микроорганизме који се користе у процесима прераде хране),

- 3.А.4.4 Испитивања метаболита, потенцијално опасних нечистоћа, других супстанци и формулација,
- 3.А.5 Безбедност по корисника
- 3.А.6 Процена ризика по животну средину
- 3.Б Документација о резидуама:
 - 3.Б.1 Прецизна идентификација лека - активне/их супстанце/и (позив на 3.А.1)
 - 3.Б.2 Испитивања резидуа
 - 3.Б.2.1 Фармакокинетика,
 - 3.Б.2.2 Елиминација метаболита,
 - 3.Б.2.3 Максимално дозвољене количине (МРЛ),
 - 3.Б.2.4 Каренца,
 - 3.Б.3 Аналитичке методе за утврђивање резидуа.

Агенција може од предлагача тражити и друге податке из члана 40. овог правилника.

Део 4. документације у Европском досијеу - Документација о ефикасности

Члан 47

Део 4. документације у Европском досијеу из члана 38. овог правилника која се односи на документацију о ефикасности лека који се употребљава искључиво у ветеринарској медицини, односно који се односи на претклиничку и клиничку документацију садржи:

4.1 Претклиничку документацију:

4.1.А Клиничка фармакологија,

4.1.А.1 Фармакодинамика,

4.1.А.2 Фармакокинетика,

4.1.Б Подношљивост код циљних врста животиња,

4.1.Ц Резистенција;

4.2 Клиничку документацију.

Члан 48

Биоеквиваленција, односно биорасположивост садрже податке о процени биолошке расположивости, односно о биоеквиваленцији када је то неопходно.

Ако се захтев подноси са скраћеном документацијом уместо Дела 3 документације у Европском досијеу који се односи на документацију о безбедности и резидуама и Дела 4 документације у Европском досијеу који се односи на документацију о ефикасности лека, прилаже се студија биоеквиваленције ради потврде суштинске сличности са референтним леком који је у промету Републици Србији, у државама Европске Уније или у земљама које имају исте захтеве за издавање дозволе најмање шест година.

Документација о резидуама са подацима о испитивању резидуа и аналитичким методама, код захтева са скраћеном документацијом, прилаже се у Делу 2 документације у Европском досијеу из члана 45. овог правилника, а који се односи на документацију о квалитету лека (под тачком 2.Q: Остали подаци).

Ако су подаци о биорасположивости, односно биоеквиваленцији наведени као део захтева са мешовитим подацима, у Делу 4 документације у Европском досијеу из члана 47. овог правилника, који се односи на документацију о ефикасности лека, наводи се само референца на тај документ.

Г. Документација у Европском досијеу за имунолошке лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини

Члан 49

Документација у Европском досијеу за имунолошке лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини састоји се од четири дела, и то:

Део 1 - Административна документација;

Део 2 - Документација о квалитету - производња и контрола;

Део 3 - Документација о безбедности;

Део 4 - Документација о ефикасности.

Део 1. документације у Европском досијеу - Административна документација

Члан 50

Део 1. документације у Европском досијеу из члана 49. овог правилника која се односи на административну документацију садржи:

1.А Административне податке:

1.А.1 до 1.А.4 - стандардан формулар захтева за добијање дозволе,

1.А.5 Документација која се подноси у прилогу захтева (одговара делу 1.А.5, из члана 40. став 1. овог правилника);

1.Б Сажетак карактеристика лека, означавање и упутство за корисника:

1.Б.1 Предлог сажетка карактеристика лека (СмПЦ),

1.Б.2 Предлог текста и идејних решења (моцк-уп) амбалаже, и предлог упутства за корисника,

1.Б.3 Одобрени сажетци карактеристика лека (СмПЦс) у другим државама;

1.Ц **Експертске извештаје:**

1.Ц.1 Увод (опште информације),

1.Ц.2 Аналитички Експертски извештај,

1.Ц.3 Експертски извештај о безбедности,

1.Ц.4 Експертски извештај о ефикасности.

Периодични извештај о безбедности лека (ПСУР) за имунолошке лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини садржи податке из члана 43. овог правилника.

Сажетак карактеристика лека за имунолошке лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини садржи податке из члана 44. овог правилника.

Део 2. - документације Европског досијеа - Документација о квалитету

Члан 51

Део 2. документације у Европском досијеу из члана 49. овог правилника која се односи на документацију о квалитету - производњи и контроли, односно на физичко-хемијску, биолошку и микробиолошку документацију садржи:

2.А Квалитативни и квантитативни састав:

2.А.1 Састав имунолошког лека,

2.А.2 Паковање - кратак опис,

2.А.3 Развој лека,

2.А.4 Састав серија употребљених за клиничка испитивања;

2.Б **Опис процеса производње (са дијаграмом тока процеса и валидацијом процеса):**

2.Ц Производња и контрола полазних супстанци:

2.Ц.1 Полазне супстанце описане у фармакопеји,

2.Ц.1.1 Наслов поглавља европске или националне фармакопеје,

2.Ц.1.2 Име, код и сл., потребно за прецизну идентификацију полазне супстанце,

2.Ц.2 Полазне супстанце које нису описане у фармакопеји,

2.Ц.2.1 Полазне супстанце биолошког порекла,

2.Ц.2.2 Полазне супстанце које нису биолошког порекла,

2.Ц.2.3 Интерна припрема подлога,

2.Ц.2.4 Контрола и тестирање интерно припремљених подлога;

2.Д **Посебне мере у циљу спречавања преношења трансмисивних спонгиоформних енцефалопатија животиња (ТСЕ);**

2.E Контролу у току процеса производње (процесна контрола);

2.Ф Контролу готовог производа;

2.Г Стабилност:

2.Г.1 Стабилност готовог производа,

2.Г.2 Стабилност производа после реконституције;

2.Х Процену ризика по животну средину за имунолошке лекове који садрже генетски модификоване организме (ГМО);

2.О Остале податке.

Део 3. документације у Европском досијеу - Документација о безбедности

Члан 52

Део 3. документације у Европском досијеу из члана 49. овог правилника која се односи на документацију о безбедности, садржи испитивања о безбедности која се прилажу у форми збирног извештаја који има следећу структуру и садржај:

3.1 Увод;

3.2 Лабораторијска и теренска испитивања:

3.2.1 Назив и референтни број теста,

3.2.2 Опште информације и циљ испитивања,

3.2.3 Позив на одговарајуће поглавље европске фармакопеје,

3.2.4 Идентификација извођача укључених у испитивање,

3.2.5 Датум почетка и завршетка испитивања,

3.2.6 Сажетак,

3.2.7 Материјал и методе,

3.2.8 Резултати,

3.2.9 Дискусија,

3.2.10 Закључци.

Део 4. документације у Европском досијеу - Документација о ефикасности

Члан 53

Део 4. документације у Европском досијеу из члана 49. овог правилника која се односи на документацију о ефикасности лека, садржи податке о испитивању ефикасности који се прилажу у форми збирног извештаја који има следећу структуру и садржај:

4.1 Увод;

4.2. Лабораторијска и теренска испитивања:

4.2.1 Назив и референтни број студије или огледа,

4.2.2 Опште информације и циљ испитивања,

4.2.3 Позив на одговарајуће поглавље европске фармакопеје,

4.2.4 Идентификација извођача укључених у испитивање,

4.2.5 Датум почетка и завршетка испитивања,

4.2.6 Сажетак,

4.2.7 Материјал и методе,

4.2.8 Резултати,

4.2.9 Дискусија,

4.2.10 Закључци.

Члан 54

У прилогу документације имунолошких лекова који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини доставља се и списак, као и копије цитираних радова на основу којих су предложени подаци из стручне литературе.

III ВАРИЈАЦИЈЕ

Члан 55

Носилац дозволе дужан је да стално извештава Агенцију о свим новим налазима о оцени квалитета, безбедности и ефикасности лека у промету и да Агенцији поднесе пријаву варијације, односно захтев за одобрење варијације у складу са новим налазима о леку.

Члан 56

Варијације могу бити:

1) Мање варијације - варијације типа И;

2) Веће варијације - варијације типа II;

3) Варијације за које је потребан нови захтев за издавање дозволе.

Мање варијације из става 1. тачка 1) овог члана могу бити: варијације типа IA и варијације типа IB.

Члан 57

Пријава варијације или захтев за одобрење варијације која се у смислу овог правилника сматра потпуном пријавом или захтевом садржи:

1) пропратно писмо предлагача;

2) испуњен образац за варијације;

3) документацију која се односи на варијацију и даје довољно података за њену процену;

4) доказ да су плаћене прописане надокнаде.

Образац пријаве, односно захтева из става 1. овог члана одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део (Образац 2).

Члан 58

Документација из члана 57. става 1. тачка 3) овог правилника подноси се у формату документације за који је издата дозвола из члана 17. овог правилника.

Изузетно од става 1. овог члана, предлагач може да поднесе документацију и у другом формату, уз обавезу да документацију на основу које је издата дозвола прилагоди формату документације за варијацију.

Члан 59

Пропратно писмо из члана 57. став 1. тачка 1) овог правилника, садржи:

1) лого, назив и адресу носиоца дозволе;

2) предмет: пријаву мање варијације - варијација типа IA или варијација типа IB, или захтев за одобрење веће варијације - варијације типа II;

3) име лека (заштићено име, *ИНН* или генеричко име, фармацеутски облик, јачину). Име лека мора бити идентично наведено у обрасцу као и у документацији;

4) паковање лека;

5) име произвођача;

б) датум и потпис одговорног лица за поступак подношења пријаве или захтева за одобрење варијације.

Пропратно писмо се односи само на једну варијацију, осим код узрочно-последичних варијација, када пропратно писмо садржи све варијације.

Члан 60

Потпуна пријава, односно захтев за одобрење варијације, садржи све елементе захтева за добијање дозволе из члана 3. овог правилника.

Носилац дозволе може се, уместо поновног достављања већ раније приложене документације о леку Агенцији, позвати на раније поднету документацију за добијање дозволе.

Члан 61

Носилац дозволе пријављује варијацију или подноси захтев за одобрење варијације Агенцији.

Агенција процењује потпуност пријаве, односно захтева за одобрење варијације, у року од 30 дана од дана пријема пријаве, односно захтева, и у писменом облику обавештава носиоца дозволе да је пријава, односно захтев потпун, односно непотпун.

Носилац дозволе из става 1. овог члана дужан је да обавести Агенцију о датуму увођења варијације.

Члан 62

После утврђивања потпуне пријаве, односно захтева Агенција врши стручну процену пријаве, односно захтева за одобрење варијације.

У току поступка стручне процене пријаве варијације или захтева за одобрење варијације Агенција може у писменом облику да тражи од носиоца дозволе додатне информације или документацију која је потребна за стручну оцену пријаве или захтева одобрења варијације.

Рок из члана 61. став 2. овог правилника престаје да тече од дана када је Агенција затражила додатне информације или документацију из става 2. овог члана, до дана достављања тражених података од стране носиоца дозволе.

Ако се пријава, односно захтев за одобрење варијације у року који је прописан овим правилником не допуни, Агенција одбацује пријаву или захтев као непотпун.

Члан 63

Агенција у року од 15 дана од пријема потпуне пријаве варијације типа IA може да одбије пријаву варијације.

Агенција у року од 30 дана од пријема потпуне пријаве варијације типа IB може да одбије пријаву варијације.

Агенција у року од 90 дана од пријема потпуног захтева за одобрење варијације типа II може да одбије захтев за одобрење варијације, односно одобри увођење варијације.

Ако Агенција у року из ст. 1. и 2. овог члана не обавести носиоца дозволе сматра се да су варијације прихваћене.

Члан 64

Носилац дозволе одмах обавештава Агенцију о хитним безбедносним мерама које предузима а које се односе на одређене рестрикције у индикацијама лека, промене у дозирању, додавање контраиндикација и нежељених реакција у сажетку карактеристика лека и упутству за пацијента, или на друге облике ограничења, ради спречавања ризика по здравље људи.

Ако Агенција нема примедбе на хитне безбедносне мере из става 1. овог члана носилац дозволе уводи их у року од 24 сата од момента обавештавања Агенције.

Носилац дозволе дужан је да Агенцији достави испуњен образац за одговарајућу варијацију са потребном документацијом одмах по увођењу хитних безбедносних мера из става 1. овог члана најкасније у року од 15 дана.

Мање варијације - варијације типа IA и варијације типа IB

Члан 65

Мање варијације типа IA (у даљем тексту: IA) и мање варијације типа IB (у даљем тексту: IB) односе се на:

- 1) IA - измену назива или адресе носиоца дозволе за стављање лека у промет, ако носилац дозволе остаје исто правно лице;
- 2) IB - измену назива лека, ако нема нејасноћа са именима лекова који већ имају дозволу или са међународним незаштићеним именом (*ИИИ*);
- 3) IA - измену назива активне супстанце, ако остаје иста активна супстанца;
- 4) IA - измену назива, односно адресе произвођача активне супстанце ако није приложен сертификат о усклађености са монографијама европске фармакопеје или националне фармакопеје и ако место производње остаје исто;
- 5) IA - измену назива, односно адресе произвођача готовог лека, ако место производње остаје исто;
- 6) IA - измену *АТЦ* класификационе шифре или *АТЦ* ветеринарске класификационе шифре, после додељивања или промене кода од стране Светске здравствене организације;

7) Промену или додатно место производње за део или све поступке производње готовог производа:

а) IA - ако се промене односи на месту израде спољашњег паковања за све фармацеутске облике, под додатним условима наведеним у овој тачки, подтач. 7.1 и 7.2;

б) ако се промене односи на месту израде унутрашњег паковања:

- IA - чврстих фармацеутских облика, под додатним условима наведеним у овој тачки, подтач. 7.1, 7.2, 7.3 и 7.5;

- IB - получврстих фармацеутских облика, под додатним условима наведеним у овој тачки, подтач. 7.1, 7.2, 7.3 и 7.5;

- IB - течних фармацеутских облика, под додатним условима наведеним у овој тачки, подтач. 7.1, до 7.5;

в) IB - ако се промена односи на место производње у коме се изводе остали производни поступци, осим пуштања серије лека у промет, под додатним условима наведеним у овој тачки, подтач. 7.1, 7.2, 7.4 и 7.5;

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

7.1. налаз надлежне инспекције да су испуњени услови Добре произвођачке праксе;

7.2. дозвола надлежне инспекције за производњу наведеног фармацеутског облика у одређеном месту производње;

7.3. доказ да се не ради о стерилном леку;

7.4. валидацијска шема према постојећем протоколу, проверена на најмање три производне серије лека;

7.5. доказ да се не ради о биолошком леку;

8) Измену услова за пуштање серије лека у промет и контроле квалитета готовог производа:

а) IA - ако се ради о промени или додатном месту контроле, односно тестирања серије лека под додатним условима наведеним у овој тачки, подтач. 8.2, 8.3 и 8.4;

б) ако се ради о промени произвођача или о додатном произвођачу који је одговоран за пуштање серије лека у промет:

- IA - ако промена не укључује контролу серије, под додатним условима из ове тачке, подтач. 8.1 и 8.2;

- IA - ако промена укључује контролу серије, под додатним условима из ове тачке, подтач. 8.1. до 8.4;

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

8.1. доказ да се произвођач, одговоран за пуштање серије лека у промет налази на територији Републике Србије, у Европској унији или у земљама које имају исте захтеве за издавање дозволе;

8.2. дозвола надлежне инспекције за место производње лека;

8.3. доказ да није биолошки лек;

8.4. дозвола надлежне инспекције о преносу места производње или места лабораторијске контроле квалитета лека;

9) IA - укидање било којег места производње, укључујући место производње активне супстанце, полупроизвода или готовог производа, места паковања, произвођача који је одговоран за пуштање серије у промет, места где се врши контрола квалитета серије лека;

10) IB - мање промене процеса производње активне супстанце, под условом да:

а) нема промена у квалитативном или квантитативном профилу нечистоћа или у физичко-хемијским својствима лека;

б) активна супстанца није биолошка супстанца;

в) пут синтезе остаје исти, односно интермедијери остају исти. Ако се ради о лековима биљног порекла, географско порекло, производња биљне супстанце и начин производње остају исти.

11) Измену величине шарже у производњи активне супстанце или интермедијера:

а) IA - ако је величина шарже повећана до десет пута у поређењу са величином шарже која је одобрена приликом добијања дозволе за стављање лека у промет и под додатним условима из ове тачке, подтач. 11.1. до 11.4;

б) IA - ако је величина шарже смањена и под додатним условима из ове тачке, подтач. 11.1. до 11.5;

в) IB - ако је величина шарже повећана више од десет пута у поређењу са величином шарже која је одобрена приликом добијања дозволе и под додатним условима из ове тачке, подтач. 11.1. до 11.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

11.1. промене поступка производње које су последица промене опреме због које се величина шарже мења;

11.2. постоје резултати испитивања најмање две шарже према спецификацијама за предложену величину шарже;

11.3. активна супстанца није биолошка супстанца;

11.4. измена не утиче на могућност понављања процеса;

11.5. измена није резултат неочекиваних појава током производње и није повезана са стабилношћу производа;

12) Измену спецификације активне супстанце, полазних супстанци или реагенаса који се употребљавају у процесу производње активне супстанце:

а) IA и IB - ако се ради о сужавању спецификацијских граница и под додатним условима из ове тачке, подтач. 12.1 до 12.3. за IA и под додатним условима из ове тачке подтач. 11.2 и 11.3 за IB;

б) ако се ради о додавању новог параметра испитивања у спецификацију:

- IB - активне супстанце и под додатним условима из ове тачке, подтач. 12.2, 12.4 и 12.5;

- IB - полазне супстанце, интермедијери или реагенси који се користе у поступку производње активне супстанце и под додатним условима из ове тачке, подтач. 12.2 и 12.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

12.1. измена није последица промене раније установљених спецификацијских граница одобрених у поступку добијања дозволе за стављање лека у промет или у поступку одобравања варијације типа II;

12.2. измена није резултат изненадних појава током производње;

12.3. све измене су унутар већ одобрених спецификацијских граница;

12.4. нове методе испитивања нису нове нестандартне технике или стандардне које се користе на нови начин;

12.5. активна супстанца није биолошка супстанца;

13) Измену поступака испитивања активне супстанце или полазних супстанци, интермедијера или реагенаса који се користе у поступку производње активне супстанце:

а) IA - ако се ради о мањим променама већ одобреног поступка испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 13.1, 13.2, 13.3. и 13.5;

б) ИБ - промене поступка испитивања које укључују измене у самом поступку испитивања или додатне поступке испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 13.2 до 13.5.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

13.1. аналитичке методе остају исте (нпр. мења се дужина колоне, не врста колоне), нема идентификације нових нечистоћа;

13.2. одговарајућа испитивања (ре)валидације су изведена у складу са важећим упутствима;

13.3. резултати валидације показују да су нови поступци испитивања најмање еквивалентни претходним поступцима;

13.4. ниједна нова метода испитивања се не односи на нове нестандартне технике или стандардне које се употребљавају на нови начин;

13.5. активна супстанца, полазне супстанце, интермедијери или реагенси не спадају у биолошке супстанце;

14) Промену произвођача активне супстанце, полазних супстанци, реагенаса или интермедијера у производном поступку активне супстанце ако није приложен сертификат о усклађености са монографијама Европске фармакопеје:

а) ИБ - ако се ради о промени већ одобреног места производње произвођача (друго или додатно место производње) и под додатним условима из ове тачке, подтач. 14.1, 14.2 и 14.4;

б) ИБ - ако се ради о новом (другом или додатном) произвођачу и под додатним условима из ове тачке, подтач. 14.1. до 14.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

14.1. спецификације (укључујући процесну контролу, метода испитивања свих полазних супстанци), производни поступак (укључујући величину шарже) и детаљно описани начин синтезе су исти са већ одобреним;

14.2. за супстанце хуманог или животињског порекла, да произвођач нема новог добављача за кога се мора поново оценити безбедност на вирусе и *TSE* у складу са важећим критеријумима;

14.3. постојећи или нови произвођач активне супстанце не користе Досије о активној супстанци, тзв: "*Друг Мастер Филе*";

14.4. измена се не односи на лек који садржи биолошки активну супстанцу;

15) Прилагање новог или ажурираног сертификата о усклађености са монографијама европске фармакопеје за активну супстанцу, полазне супстанце, реагенсе и интермедијере у производном процесу активне супстанце:

а) IА - ако сертификат прилаже већ одобрени произвођач и под додатним условима из ове тачке, подтач. 15.1, 15.2 и 15.4;

б) ако сертификат прилаже нови произвођач:

- IБ - за стерилне супстанце и под додатним условима из ове тачке, подтач. 15.1. до 15.4;

- IА - за остале супстанце и под додатним условима из ове тачке, подтач. 15.1. до 15.4;

в) IБ - ако се сертификат односи на супстанце за ветеринарски лек намењен лечењу животиња које су осетљиве на ТСЕ (спонгиформна енцефалопатија) и под додатним условима из ове тачке, подтач. 15.1 до 15.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

15.1. спецификација готовог производа при пуштању серије у промет и рок употребе остају исти;

15.2. додатне спецификације (по европској фармакопеји или националној фармакопеји) за нечистоће и остали захтеви за готов производ (нпр. величина честица, полиморфизам) остају исте;

15.3. активна супстанца ће бити пре употребе анализирана ако у сертификат о усклађености са монографијама европске фармакопеје није био укључен период реанализе или ако подаци који потврђују доказе о периоду реанализирања нису приложени;

15.4. поступак производње активне супстанце, полазних супстанци, реагенаса или интермедијера не укључује употребу материјала хуманог или животињског порекла за које се захтева оцена података о безбедности на вирусе;

16) Прилагање новог или ажурираног ТСЕ сертификата за активну супстанцу, полазне супстанце, интермедијере или реагенсе у поступку производње активне супстанце за већ одобреног произвођача и већ одобрени производни поступак:

а) IБ - ако се ради о супстанцама за лек за ветеринарску употребу који је намењен за лечење животиња осетљивих на ТЦЕ;

б) IА - ако се ради о осталим супстанцама;

17) Измену:

а) IБ - периода реанализе активне супстанце, под условима из тачке 17. (IБ подтач. 17.1. до 17.3);

б) IБ - услова чувања активне супстанце, под условима из ове тачке, подтач. 17.1 и 17.2.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

17.1. тестови стабилности су урађени у складу са већ одобреним протоколом;

17.2. промене нису резултат неочекиваних појава за време поступка производње и нису повезане са стабилношћу производа;

17.3. активна супстанца није биолошка супстанца;

18) Замену неког од ексципијенаса са другим, компатибилним ексципијенсом - ИБ.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

18.1. функционалне карактеристике ексципијенса остају исте;

18.2. брзина растварања и отпуштања активне супстанце новог производа који је урађен на најмање две пилот серије је упоредив са већ урађеним на претходном производу;

18.3. нови ексципијенс не захтева употребу супстанци хуманог или животињског порекла за које је потребна оцена безбедности на вирусе. За ексципијенсе за ветеринарске лекове намењене лечењу животиња осетљивих на ТСЕ ризик процењује Агенција;

18.4. лек не садржи биолошки активну супстанцу;

18.5. студије стабилности на најмање две пилот серије или индустријске шарже су у току и предлагач располаже са подацима о задовољавајућој тромесечној стабилности, а обавезује се да ће се студије завршити и да ће све резултате који су изван спецификацијских граница на крају рока употребе, одмах пријавити Агенцији;

19) Измену спецификације ексципијенаса:

а) IA и IB - сужавање спецификацијских граница и под додатним условима из ове тачке, подтач. 19.1. до 19.3. за IA и под додатним условима из ове тачке, подтач. 19.2 и 19.3. који важе за IB;

б) IB - ако се ради о додавању новог спецификацијског параметра и под додатним условима из ове тачке, подтач. 19.2,19.4. и 19.5.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

19.1. измена није последица обавезе из претходне процене спецификацијских граница одобрених у поступку добијања дозволе или у поступку одобравања варијације типа II;

19.2. измена није резултат неочекиваних појава током производње;

19.3. измене су унутар већ одобрених спецификацијских граница;

19.4. нове методе испитивања се не односе на нове нестандартне или стандардне технике које се користе на нов начин;

19.5. измена се не односи на помоћне супстанце (адјуванте) за вакцине или биолошке ексципијенсе.

20) Измену поступка испитивања ексципијенса:

а) IA - ако се ради о мањим изменама већ одобреног поступка и под додатним условима из ове тачке, подтач. 20.1, 20.2, 20.3 и 20.5;

б) IB - ако се ради о мањим изменама већ одобреног поступка испитивања за биолошки ексципијенс и под додатним условима из ове тачке, подтач. 20.1. до 20.3;

в) IB - ако се ради о осталим променама поступка испитивања, укључујући замену већ одобреног поступка испитивања са новим и под додатним условима из ове тачке, подтач. 20.2. до 20.5.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

20.1. аналитичке методе остају исте, без идентификовања нових нечистоћа;

20.2. одговарајуће (ре)валидације су изведене у складу са важећим упутствима;

20.3. резултати валидације показују да су нови поступци испитивања најмање еквивалентни претходним поступцима;

20.4. ниједна нова метода испитивања се не односи на нове нестандартне технике или стандардне које се употребљавају на нови начин;

20.5. супстанца није биолошки ексципијенс.

21) Прилагање новог или ажурираног сертификата о усклађености ексципијенса са Европском фармакопејом:

а) IA - ако се сертификат прилаже од већ одобреног произвођача и под додатним условима из ове тачке, подтач. 21.1. до 21.3;

б) ако се сертификат прилаже од новог произвођача:

- IB - за стерилне супстанце и под додатним условима из ове тачке, подтач. 21.1. до 21.3;

- IA - за друге супстанце и под додатним условима из ове тачке, подтач. 21.1. до 21.3.

в) ИБ - ако се сертификат прилаже за супстанце које су саставни део ветеринарског лека намењеног за лечење животиња које су осетљиве на ТСЕ и под додатним условима из ове тачке, подтач. 21.1. до 21.3.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

21.1. спецификација готовог производа при пуштању у промет и рок употребе остају исти;

21.2. додатне спецификације (по европској фармакопеји или националној фармакопеји) за нечистоће и остали захтеви за готов производ (нпр. величина честица, полиморфизам) остају исте, ако је применљиво;

21.3. поступак производње ексципијенаса не укључује употребу супстанци хуманог или животињског порекла за које се захтева оцена података о безбедности на вирусе;

22) Прилагање новог или ажурираног ТСЕ сертификата за ексципијенс:

а) ИА - ако се сертификат прилаже од већ одобреног произвођача или за новог произвођача;

б) ИБ - ако се сертификат прилаже за ексципијенс у ветеринарском леку који је намењен животињама које су осетљиве на ТСЕ;

23) Промену ТСЕ ризичног извора ексципијенаса или реагенса за синтетске или биљне супстанце:

а) ИБ - ако се ради о ексципијенсу или реагенсу који се користи у производњи биолошки активне супстанце или производњи готовог производа који садржи биолошки активну супстанцу;

б) ИА - у другим случајевима, под условом да спецификација за ексципијенс и спецификација готовог производа при пуштању у промет лека, као и рок употребе лека, остану неизмењени.

24) Измену у синтези или рикаверију нефармакопејског ексципијенса, када је то описано у документацији, под условом да нема промена у квалитативном и квантитативном профилу нечистоћа или у физичко-хемијским својствима лека и да ексципијенс није биолошка супстанца - ИБ;

25) Промену ради усклађивања са европском фармакопејом или националном фармакопејом:

а) Промена спецификације нефармакопејске супстанце која се усклађује са европском фармакопејом или националном фармакопејом:

- ИБ - за активну супстанцу и под додатним условима из ове тачке, подтач. 25.1. и 25.2;

- IB - за ексципијенс и под додатним условима из ове тачке, подтач. 25.1. и 25.2.

б) Промена код фармакопејске супстанце која настаје због усклађивања са најновијом Европском фармакопејом или националном фармакопејом:

- IA - за активну супстанцу и под додатним условима из ове тачке, подтач. 25.1. и 25.2;

- IA - за ексципијенс и под додатним условима из ове тачке, подтач. 25.1. и 25.2.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

25.1. промена има за циљ усклађивање са европском фармакопејом или националном фармакопејом;

25.2. спецификације за својства специфична за производ остају непромењене (додатно захтевима фармакопеје), ако је релевантно.

26) Промена спецификације унутрашњег паковања готовог производа:

а) IA и IB - сужавање спецификацијских граница и под додатним условима из ове тачке, подтач. 26.1. до 26.3. за IA и под додатним условима из ове тачке, подтач. 26.2. и 26.3. за IB;

б) IB - ако се ради о додавању новог параметра испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 26.2 и 26.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

26.1. измена није последица обавезе из претходне процене спецификацијских граница одобрених у поступку добијања дозволе за стављање лека у промет или у поступку одобрења варијације типа II;

26.2. измена није резултат неочекиваних појава током производње;

26.3. измене су унутар већ одобрених спецификацијских граница;

26.4. нове методе испитивања се не односе на нове нестандартне технике или стандардне које се користе на нов начин;

27) Промена поступка испитивања унутрашњег паковања готовог производа:

а) IA - ако се ради о мањим променама већ одобреног поступка испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 27.1. до 27.3;

б) IB - остале промене поступака испитивања укључујући замену или додатне поступке испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 27.2. до 27.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

27.1. аналитичке методе остају исте;

27.2. одговарајуће (ре)валидације су спроведене у складу са важећим упутствима;

27.3. резултати валидације показују да су нови поступци испитивања најмање еквивалентни претходним поступцима;

27.4. ниједна нова метода испитивања се не односи на нове нестандартне технике или стандардне које се употребљавају на нови начин;

28) IA - измену дела унутрашњег паковања које није у контакту са фармацеутским обликом готовог производа, под условом да се измена не односи на онај основни део материјала за паковање који утиче на испоручивање, употребу, безбедност готовог производа или његову стабилност;

29) Измену квалитативног, односно квантитативног састава унутрашњег паковања:

а) IB - ако се ради о получврстим и течним фармацеутским облицима и под додатним условима из ове тачке, подтач. 29.1. до 29.4;

б) IA и IB - ако се ради о осталим фармацеутским облицима и под додатним условима из ове тачке, подтач. 29.1. до 29.4. за IA и под додатним условима ове тачке, подтач. 29.1. 29.3. 29.4 за IB.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

29.1. производ не спада у биолошке или у стерилне производе;

29.2. промена се односи на исту врсту паковања и материјала за паковање (нпр. блистер остаје блистер);

29.3. предложени материјал за паковање мора бити најмање еквивалентан већ одобреном материјалу у погледу његових релевантних особина;

29.4. студије стабилности на најмање две пилот серије или индустријске шарже су у току и предлагач располаже са подацима о задовољавајућој тромесечној стабилности, а обавезује се да ће се студије завршити и да ће све резултате који су изван спецификацијских граница на крају рока употребе одмах пријавити Агенцији.

30) Измену (замену, додавање или укидање) добављача паковања или медицинских средстава који су саставни део лека, у складу са приложеном документацијом, осим инхалатора:

а) IA - ако се ради о укидању добављача и под додатним условом из ове тачке, подтачка 30.1;

б) ИБ - ако се ради о замени или додатном добављачу и под додатним условима из ове тачке, подтач. 30.1. до 30.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

30.1. не укида се ниједан саставни део паковања или медицинског средства;

30.2. квалитативни и квантитативни састав делова паковања или медицинског средства остаје исти;

30.3. спецификације и методе контроле квалитета остају најмање еквивалентне;

30.4. методе и услови стерилизације остају исти, ако се ради о стерилном производу;

31) Измену у процесној контроли или вредности граница који су важећи у производњи лека:

а) IA и IB - ако се ради о сужавању процесних граница и под додатним условима из ове тачке, подтач. 31.1 до 31.3. за IA и под додатним условима из ове тачке, подтач. 31.2. и 31.3. за IB.

б) IB - ако се ради о додавању нових метода контроле или вредности граница и под додатним условима из ове тачке, подтач. 31.2. и 31.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

31.1. измена није последица обавезе из претходне процене спецификацијских граница одобрених у поступку добијања дозволе или у поступку одобрења варијације типа II;

31.2. измена није резултат неочекиваних појава током производње;

31.3. измене су унутар већ одобрених спецификацијских граница;

31.4. нове методе испитивања се не односе на нове нестандардне технике или стандардне које се користе на нов начин;

32) Измену величине шарже готовог производа:

а) IA - ако је величина шарже промењена до десет пута у поређењу са величином шарже која је одобрена приликом добијања дозволе и под додатним условима из ове тачке, подтач. 32.1. до 32.5;

б) IA - ако је величина шарже смањена до десет пута и под додатним условима из ове тачке, подтач. 32.1. до 32.6;

в) IB - у другим ситуацијама и под додатним условима из ове тачке, подтач. 32.1. до 32.7.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

32.1. измена не утиче на репродуктивност, односно конзистентност производа;

32.2. измена се односи само на оралне фармацеутске облике са нормалним отпуштањем и на нестерилне течне фармацеутске облике;

32.3. било које промене метода или контроле производње су само оне које су последица промене величине шарже;

32.4. постоји валидацијска схема или је валидација производње изведена по постојећем протоколу на најмање три серије предложене величине шарже и у складу са важећим упутствима;

32.5. не односи се на лек који садржи биолошки активну супстанцу;

32.6. промена није резултат неочекиваних промена које су настале као резултат неочекиваних појава за време производње или се односе на стабилност производа;

32.7. студије стабилности на најмање две пилот серије или индустријске шарже су у току и предлагач располаже подацима о задовољавајућој тромесечној стабилности, а обавезује се да ће се студије завршити и да ће све резултате који су изван спецификацијских граница на крају рока употребе одмах пријавити Агенцији;

33) ИБ - мању измену у производњи готовог производа.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

33.1. принцип производње остаје исти;

33.2. нови поступци воде до идентичног производа с обзиром на све аспекте квалитета, безбедности и ефикасности;

33.3. лек не садржи биолошки активну супстанцу;

33.4. ако се ради о промени поступка стерилизације, промена се односи само на стандардне фармакопејске циклусе;

33.5. студије стабилности на најмање две пилот серије или индустријске шарже су у току и предлагач располаже са подацима о задовољавајућој тромесечној стабилности, а обавезује се да ће се студије завршити и сви резултати који су изван спецификацијских граница на крају рока употребе одмах пријавити Агенцији;

34) Измену боје (пигмента) или средства за корекцију укуса:

а) ако се ради о смањивању или укидању једне или више компоненти:

- IA - боје (пигмента), под додатним условима из ове тачке, подтач. 34.1. до 34.4. и 34.7;

- IA - средства за корекцију укуса, под додатним условима из ове тачке, подтач. 34.1. до 34.4. и 34.7;

б) ако се ради о повећавању, додавању или замени једне или више компоненти:

- IB - боје (пигмента), под додатним условима из ове тачке, подтач. 34.1. до 34.7;

- IB - средства за корекцију укуса, под додатним условима из ове тачке, подтач. 34.1. до 34.7;

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

34.1. нема промена функционалних карактеристика фармацеутског облика (брзина растварања и отпуштања активне супстанце; време распадања);

34.2. сва мања подешавања на ексципијенсу, који представља главни део готовог производа, а која имају за циљ да се прописана маса фармацеутског облика задржи;

34.3. спецификације готовог производа су ажуриране само у односу на изглед, мирис и укус и тамо где је релевантно, додатак или укидање теста идентификације;

34.4. студије стабилности (убрзано старење и у предвиђеном року употребе) на најмање две пилот серије или индустријске шарже које су у току и за које предлагач располаже са подацима о задовољавајућој тромесечној стабилности, а обавезује се да ће се студије завршити и да ће све резултате који су изван спецификацијских граница на крају рока употребе одмах пријавити Агенцији, а ако је потребно, приложиће се и тест фотостабилности;

34.5. све нове компоненте морају бити у складу са прописима који се односе на боје (пигменте) или мирисне компоненте;

34.6. нове компоненте не укључују употребу материјала хуманог или животињског порекла за које се захтева оцена безбедности на вирусе;

34.7. биолошки ветеринарски лекови за оралну употребу за које је боја (пигмент) или мирисна компонента важна при употреби код циљних животињских врста су искључени;

35) Измену масе средстава за облагање таблете (филма) или измену масе капсуле:

а) IA - ако се ради о фармацеутским облицима са нормалним отпуштањем активне супстанце и под додатним условима из ове тачке, подтач. 35.1, 35.3. и 35.4;

б) ИБ - ако се ради о гастро-резистентним фармацеутским облицима или фармацеутским облицима са модификованим или продуженим ослобађањем активне супстанце и под додатним условима из ове тачке, подтач. 35.1. до 35.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

35.1. брзина растварања и отпуштања активне супстанце је одређена на најмање две пилот серије и упоредива је са старом. Код лекова биљног порекла код којих се брзина растварања и отпуштања активне супстанце не може одредити, време распадања мора бити упоредиво;

35.2. средство за облагање (филм) није важан фактор за механизам ослобађања активне супстанце;

35.3. спецификација готовог производа је само ажурирана с обзиром на масу и димензије, где је то потребно;

35.4. студије стабилности на најмање две пилот серије или индустријске шарже су у току и предлагач располаже са подацима о задовољавајућој тромесечној стабилности, а обавезује се да ће се студије завршити и да ће све резултате који су изван спецификацијских граница на крају рока употребе одмах пријавити Агенцији;

36) Измену облика или величине контејнера или затварача:

а) ИБ - ако се ради о стерилним фармацеутским облицима или биолошким лековима и под додатним условима из ове тачке, подтач. 36.1. до 36.3;

б) ИА - ако се ради о осталим фармацеутским облицима и под додатним условима из ове тачке, подтач. 36.1 до 36.3.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

36.1. нема промена квалитативног или квантитативног састава контејнера;

36.2. промена се не односи на основни део материјала за паковање, који утиче на испоручивање, употребу, безбедност или ефикасност готовог производа;

36.3. код промене у слободном простору у контејнеру или промене односа између површине и запремине, постоје студије стабилности на најмање две пилот серије (три за биолошке лекове) или индустријске шарже које су у току и предлагач располаже са подацима о задовољавајућој тромесечној стабилности (шестомесечној за биолошке лекове), а обавезује се да ће се студије завршити и да ће све резултате који су изван спецификацијских граница на крају рока употребе одмах пријавити Агенцији;

37) Измену спецификације готовог производа:

а) IА и IБ - ако се ради о сужавању спецификацијских граница и под додатним условима из ове тачке, подтач. 37.1. до 37.3. за IА и под додатним условима из ове тачке, подтач. 37.2. и 37.3. за IБ;

б) IБ - ако се ради о додавању нових параметара испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 37.2, 37.4. и 37.5.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

37.1. измена није последица обавезе из претходне процене спецификацијских граница одобрених у поступку добијања дозволе или у поступку одобрења варијације типа II;

37.2. измена није резултат неочекиваних појава током производње;

37.3. измене су унутар већ одобрених спецификацијских граница;

37.4. нове методе испитивања се не односе на нове нестандардне технике или стандардне које се користе на нов начин;

37.5. поступци испитивања се не односе на биолошки активну супстанцу или биолошки ексципијенс у леку;

38) Измену поступка испитивања готовог производа:

а) IА - ако се ради о мањој промени већ одобреног поступка испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 38.1. до 38.5;

б) IБ - ако се ради о мањој промени већ одобреног поступка испитивања биолошки активне супстанце или биолошког ексципијенса и под додатним условима из ове тачке, подтач. 38.1. до 38.4;

в) IБ - у другим променама поступка испитивања укључујући замену или додатак новог поступка испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 38.2. до 38.5.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

38.1. аналитичке методе остају исте;

38.2. одговарајуће (ре)валидације су спроведене у складу са важећим упутствима;

38.3. резултати валидације показују да су нови поступци испитивања најмање еквивалентни претходним поступцима;

38.4. ниједна нова метода испитивања се не односи на нове нестандардне технике или стандардне које се употребљавају на нови начин;

38.5. поступци испитивања се не односе на биолошки активну супстанцу или биолошки ексципијенс у леку;

39) IA - измену или додавање натписа или знакова на таблетама (осим подеоне црте) или натписа на капсулама укључујући замену или додавање боје за обележавање.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

39.1. спецификација готовог производа при пуштању у промет и спецификације које се односе на завршетак рока употребе нису промењене (осим изгледа);

39.2. нова боја за обележавање мора бити у складу са важећим захтевима;

40) Измену величине таблета, капсула, супозиторија или вагиторија без промене квалитативног и квантитативног састава и просечне масе:

а) IB - ако се ради о гастро-резистентнон фармацеутском облику, о фармацеутском облику са модификованим или продуженим ослобађањем активне супстанце, о таблетама са подеоном цртом и под додатним условима из ове тачке, подтач. 40.1. и 40.2;

б) IA - ако се ради о осталим фармацеутским облицима (таблета, супозиторија или вагиторија) и под додатним условима из ове тачке. подтач. 40.1. и 40.2.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

40.1. брзина растварања и отпуштања активне супстанце након преформулације производа упоредива је са брзином растварања и отпуштања активне супстанце претходног производа. За лекове биљног порекла код којих се тестови за брзину растварања и отпуштања активне супстанце не могу извести, време распадања промењеног и претходног фармацеутског облика мора бити упоредиво;

40.2. спецификације готовог лека за пуштање серије у промет и спецификације до краја рока употребе производа остају непромењене (осим димензије);

41) Измену величине паковања готовог производа:

а) ако се ради о промени броја јединица (нпр. броја таблета, ампула итд.) у паковању:

- IA - ако је промена у оквиру већ одобрене величине паковања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 41.1. и 41.2;

- IB - ако је промена изван оквира већ одобрене величине паковања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 41.1. и 41.2;

б) IB - ако се ради о промени односа масе пуњења и запремине пуњења вишедозних производа који нису за парентералну употребу и под додатним условима из ове тачке. подтач. 41.1. и 41.2.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

41.1. нова величина паковања мора бити у складу са препорученим дозирањем и дужином трајања лечења као што је одобрено у сажетку карактеристика лека;

41.2 материјал унутрашњег паковања остаје исти;

42) Измену:

а) рока употребе готовог производа:

- ИБ - паковања које је у продаји и под додатним условима из ове тачке. подтач. 42.1. до 42.3;

- ИБ - после првог отварања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 42.1. и 42.2;

- ИБ - после растварања или реконституције и под додатним условима из ове тачке, подтач. 42.1. и 42.2;

б) ИБ - услова чувања готовог производа или раствореног или реконституисаног производа и под додатним условима из ове тачке, подтач. 42.1, 42.2 и 42.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

42.1. студије стабилности су изведене по већ одобреном протоколу. Студије морају доказати да су већ одобрене спецификације још увек испуњене;

42.2. промена није резултат неочекиваних појава у производњи или неодговарајуће стабилности производа;

42.3. рок употребе није дужи од пет година;

42.4. производ није биолошки лек;

43) Додавање, замена или укидање медицинског средства за мерење или давање лека, који није саставни део унутрашњег паковања:

а) ако се ради о леку за употребу у хуманој медицини:

- IA - у случају додавања или замене и под додатним условима из ове тачке, подтач. 43.1. и 43.2;

- ИБ - у случају укидања и под додатним условом из ове тачке, подтачка 43.3;

б) ИБ - ако се ради о леку за употребу у ветеринарској медицини и под додатним условима из ове тачке, подтач. 43.1. и 43.2.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

43.1. предложено медицинско средство за мерење мора тачно мерити захтевану дозу производа у складу са дозирањем лека и резултати тих испитивања морају бити доступни;

43.2. ново медицинско средство мора бити компатибилно са леком;

43.3. лек је још увек могуће тачно дозирати;

44) Измену спецификације медицинског средства за мерење или за давање ветеринарских лекова:

а) IA и IB - ако се ради о сужавању спецификацијских граница и под додатним условима из ове тачке, подтач. 44.1 до 44.3 за IA и под додатним условима из ове тачке, подтач. 44.2. и 44.3. за IB;

б) IB - ако се ради о додавању нових параметара испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 44.2. и 44.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

44.1. измена није последица обавезе из претходне процене спецификацијских граница одобрених у поступку добијања дозволе или у поступку одобрења варијације типа II;

44.2. измена није резултат неочекиваних појава током производње;

44.3. измене су унутар већ одобрених спецификацијских граница;

44.4. нове методе испитивања се не односе на нове нестандартне технике или стандардне које се користе на нов начин.

45) Измену поступка испитивања медицинског средства за мерење или давање лека који се користи у ветеринарској медицини:

а) IA - ако се ради о мањим променама већ одобреног поступка испитивања и под додатним условима из ове тачке, подтач. 45.1. до 45.3;

б) IB - ако се ради о другим променама поступка испитивања укључујући замену одобреног поступка испитивања са новим додатним условима из ове тачке, подтач. 45.2. до 45.4.

Додатни услови у смислу ове тачке јесу:

45.1. доказано је да је нови или ажурирани поступак најмање еквивалентан са већ одобреним;

45.2. одговарајуће (ре)валидације су изведене у складу са важећим упутствима;

45.3. резултати метода валидације показују да је нови поступак испитивања најмање еквивалентан са већ одобреним;

45.4. нове методе испитивања се не односе на нове нестандартне технике или стандардне које се користе на нов начин;

46) Промена сажетка карактеристика лека која је идентична са одговарајућим подацима из референтног сажетка оригиналног лека у односу на који се утврђује суштинска сличност.

Варијације из става 1. овог члана под редним бројем 1 до 46, у смислу овог правилника, сматрају се главним варијацијама.

Варијације које настају као последица увођења главне варијације из става 2. овог члана, у смислу овог правилника, сматрају се узрочно-последичним варијацијама које се пријављују Агенцији истовремено са главном варијацијом.

Веће варијације или варијације типа II

Члан 66

Варијација типа I која се обрађује по поступку за варијацију типа II односе се и на поједине варијације код имунолошких лекова, лекова из крви и плазме и биотехнолошких лекова.

Члан 67

Варијација типа II је варијација која не спада ни у варијацију типа I ни у варијацију за коју је потребан нови захтев за дозволу.

Варијација типа II је свака измена у документацији коју је носилац дозволе већ доставио на увид у сврху издавања дозволе, а која није варијација типа I.

Варијација типа II односи се на измене административних података, измене фармацеутско-хемијско-биолошког дела документације, измене фармаколошко-токсиколошког дела документације и измене клиничког дела документације, које доводе до измена у сажетку карактеристика лека, упутству за употребу лека и паковању лека. Измене се укратко наводе у Обрасцу 2. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Варијације за које је потребан нови захтев за издавање дозволе

Члан 68

Носилац дозволе подноси Агенцији нови захтев за издавање дозволе за:

- 1) варијације које се односе на активну супстанцу;
- 2) варијације које се односе на промену јачине, фармацеутског облика и начина употребе.

Нови захтев из става 1. овог члана у смислу овог правилника сматра се захтевом за проширење дозволе.

Члан 69

Варијације које се односе на активну супстанцу јесу:

- 1) додатак активне супстанце, укључујући антигене вакцина;
- 2) отклањање активне супстанце, укључујући антигене вакцина;
- 3) промену количине активне супстанце;
- 4) нови облик активне супстанце (нпр. други облик соли, естра и други деривати, при чему је непромењена структура са терапијским деловањем);
- 5) замена активне супстанце са другим изомером, са другим комплексом, или замена рацемата једним енантиомером;
- 6) замена биолошке супстанце или биотехнолошког производа са другим производом, са другачијом молекулском структуром; промена вектора који се употребљавају за добијање биотехнолошког материјала или промена извора код банке ћелија;
- 7) нови лиганд или механизам везивања код радиофармацеутских производа.

Члан 70

Варијације које се односе на промену јачине, фармацеутског облика и начина употребе јесу:

- 1) промене биорасположивости;
- 2) промене у фармакокинетици;
- 3) додатна јачина лека;
- 4) промена фармацеутског облика или додатни фармацеутски облик;
- 5) додатак новог начина употребе.

Члан 71

Под изменом дозволе у смислу овог правилника сматра се и пренос дозволе са једног носиоца дозволе на новог носиоца дозволе.

Агенција у року од 30 дана од дана пријема захтева за измену дозволе - пренос дозволе, доноси писмену одлуку којом одобрава пренос дозволе на новог носиоца дозволе или одбија захтев за пренос дозволе.

Образац захтева за измену дозволе - пренос дозволе, одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део (Образац 3).

IV ОБНОВА ДОЗВОЛЕ

Члан 72

Носилац дозволе мора да поднесе Агенцији захтев за обнову дозволе у року од 90 дана пре истека рока важности дозволе.

Члан 73

Захтев за обнову дозволе из члана 72. овог правилника садржи:

- 1) пропратно писмо за добијање дозволе;
- 2) испуњен образац захтева за добијање дозволе;
- 3) документацију о леку која је прописана овим правилником;
- 4) доказ да су плаћене прописане надокнаде.

Уз захтев за добијање дозволе предлагач доставља Агенцији и узорке лекова у количини која је потребна за двоструку лабораторијску контролу квалитета лека.

Образац захтева из става 1. тачка 2) овог члана подноси се за сваки фармацеутски облик, јачину лека и паковање.

Образац захтева из става 1. тачка 2) овог члана одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део (Образац 4).

Члан 74

Пропратно писмо из члана 73. став 1. тачка 1) овог правилника садржи:

- 1) лого, назив и адресу предлагача;
- 2) предмет захтева;
- 3) име лека (заштићено име, *ИНН* или генерички назив, фармацеутски облик, јачина), са потребним објашњењима у документацији и на обрасцу;
- 4) паковање лека;
- 5) име произвођача;
- 6) датум и број издате дозволе;
- 7) датум и потпис одговорног лица за поступак добијања дозволе.

Пропратно писмо из става 1. овог члана може да се односи на више захтева за добијање дозволе.

Члан 75

Документација о леку из члана 73. став 1. тачка 3) овог правилника садржи:

- 1) ажуриране административне податке;
- 2) употпуњен сажетак карактеристика лека са задњим променама у уводу сажетка карактеристика лека;
- 3) предлог упутства за пацијенте, односно кориснике;
- 4) предлог идејног решења и спољњег паковања;
- 5) последњи периодични извештај о безбедности лека;
- 6) ТСЕ сертификат.

Члан 76

Документација о леку из члана 75. овог правилника у писменом облику подноси се Агенцији на језику и писму који су у службеној употреби у Републици Србији.

Документација из става 1. овог члана може се поднети Агенцији и у форми електронског документа.

Документација из става 1. овог члана може се поднети и на енглеском језику, као једном од службених језика у употреби у Европској унији, осим предлога сажетка карактеристика лека, предлога упутства за пацијента - корисника и предлога унутрашњег и спољњег паковања лека, који се подносе Агенцији искључиво на језику и у писму који су у службеној употреби у Републици Србији.

Предлагач може поднети документацију из става 1. овог члана и у облику фотокопије оригиналне документације, осим ако овим правилником није прописано подношење оригиналне документације.

Ако предлагач документацију из става 1. овог члана подноси у електронском облику, мора потписати изјаву да ће на захтев Агенције, а најкасније у року од 30 дана од дана подношења документације у електронском облику, документацију приложити и у писменом облику.

Ако предлагач подноси документацију из става 1. овог члана у облику фотокопије оригиналне документације дужан је да Агенцији да изјаву којом потврђује веродостојност фотокопије са оригиналом.

Документација из става 1. овог члана подноси се на захтев Агенције највише у два примерка.

Члан 77

Агенција разматра само потпун захтев који садржи све податке из члана 73. овог правилника.

Агенција је дужна да у року од 30 дана од дана подношења захтева процени да ли је захтев потпун и да обавести предлагача у писменом облику да је захтев потпун, односно да обавести предлагача да је захтев непотпун.

Ако захтев није потпун Агенција тражи од предлагача да достави прописане податке у року од 30 дана од дана пријема обавештења из става 2. овог члана.

Ако предлагач не достави прописане податке у року из става 3. овог члана Агенција ће одбацити захтев предлагача за добијање обнове дозволе, као непотпун захтев.

Члан 78

Ако је захтев потпун почиње да тече рок од 90 дана за издавање обнове дозволе.

Рок из става 1. овог члана рачуна се од дана када је предлагач од Агенције примио обавештење да је захтев потпун.

Члан 79

Пошто утврди да је захтев потпун Агенција врши стручну процену документације о леку.

У поступку стручне процене документације о леку Агенција може у писменом облику затражити од предлагача додатне информације или додатну документацију која је потребна за оцену квалитета, безбедности и ефикасности лека.

Ако предлагач не достави тражене податке из става 2. овог члана у периоду од 30 дана од дана пријема писменог обавештења од Агенције, Агенција ће одбити захтев за обнову дозволе.

У случају из става 2. овог члана законски рок од 90 дана за издавање обнове дозволе почиње да тече од дана када је предлагач доставио тражену документацију.

V ПРЕЛАЗНЕ И ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 80

Произвођач који сходно Закону врши усклађивање документације о леку и услова за производњу лекова са прописима донетим на основу тог закона и са смерницама Добре произвођачке праксе и произвођач који подноси захтев за прву обнову дозволе Агенцији после ступања на снагу тог закона, прилаже документацију о леку која садржи Део 1. документације у Европском досијеу која се односи на административну документацију, осим података о

експертским извештајима, као и Део 2. документације у Европском досијеу која се односи на квалитет лека.

У случају из става 1. овог члана обнова дозволе издаје се на период од пет година, у ком периоду је носилац дозволе дужан да Агенцији достави потпуну документацију о леку која је прописана овим правилником, а најкасније у року од пет година од дана ступања на снагу Закона.

Ако носилац дозволе не достави документацију под условима прописаним у ставу 2. овог члана Агенција доноси решење о престанку важења дозволе.

Члан 81

До 31. децембра 2009. године дозвола се може издати на основу скраћене документације из члана 13. став 3. алинеја два овог правилника, са доказом да је референтни лек у односу на лек на кога се захтев односи у тренутку подношења захтева за добијање дозволе најмање шест година у промету у Републици Србији, Европској унији или у земљама које имају исте захтеве за издавање дозволе, односно 10 година за биотехнолошки лек.

Од 1. јануар 2010. године документација за добијање дозволе у складу са чланом 13. овог правилника, може се поднети Агенцији после истека рока од осам година од дана добијања прве дозволе за референтни лек.

У случају из става 2. овог члана Агенција издаје дозволу којом се лек ставља у промет у Републици Србији после истека рока од десет година од дана добијања прве дозволе за референтни лек.

Члан 82

Овај правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у "Службеном гласнику Републике Србије".