

# Pravilnik o uslovima, sadržaju dokumentacije i načinu odobrenja izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet

Sl. glasnik RS, br. 30/2012

## I UVODNE ODREDBE

### 1. Sadržina pravilnika

#### Član 1

Ovim pravilnikom uređuju se uslovi, sadržaj dokumentacije i način odobrenja izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet (u daljem tekstu: varijacija).

#### Član 2

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet (u daljem tekstu: nosilac dozvole), saglasno Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (u daljem tekstu: Zakon), dužan je da stalno izveštava Agenciju za lekove i medicinska sredstva Srbije (u daljem tekstu: Agencija) o svim novim nalazima o oceni kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti leka u prometu i da Agenciji podnese zahtev za odobrenje varijacije u skladu sa novim nalazima o leku.

Zahtev iz stava 1. ovog člana dat je na Obrascu 1 koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

### 2. Tip varijacije

#### Član 3

Varijacije mogu biti:

- 1) Manje ili jednostavnije varijacije - varijacije tipa I (u daljem tekstu: varijacije tipa I);
- 2) Veće ili složenije varijacije - varijacije tipa II (u daljem tekstu: varijacije tipa II);
- 3) Varijacije za koje je potreban novi zahtev za izdavanje dozvole.

Varijacije tipa I iz stava 1. tačka 1) ovog člana mogu biti: varijacije tipa IA, varijacije tipa IAIN i varijacije tipa IB.

Nosilac dozvole u postupku podnošenja zahteva za odobrenje varijacije dogovara se sa Agencijom u odnosu na tip varijacije iz st. 1. i 2. ovog člana, ako je to potrebno.

#### a) Varijacije tipa IA

#### Član 4

Varijacija tipa IA iz člana 3. stav 2. je varijacija koja ima samo minimalan uticaj, ili nema uticaj uopšte, na kvalitet, bezbednost ili efikasnost leka.

Varijacije tipa IA moraju biti prijavljene od strane nosioca dozvole u roku od 12 meseci od momenta primene (Do and Tell procedure).

U roku iz stava 2. ovog člana, nosilac dozvole može prijaviti više varijacija tipa IA koje su primenjene u prethodnih 12 meseci i koje se mogu jednom godišnje prijaviti (Annual Reporting).

Ako je varijacija tipa IAIN, nosilac dozvole mora bez odlaganja, nakon primene, da prijavi ove varijacije, radi kontinuiranog praćenja leka.

Prijavljivanje iz st. 2 - 4. ovog člana vrši se popunjavanjem obrasca Zahteva iz člana 2. stav 2. ovog pravilnika.

## **Član 5**

Varijacije tipa IA odnose se na:

(a) administrativne promene u odnosu na identitet i podatke o nosiocu dozvole, proizvođač ili dobavljač bilo kog polaznog materijala, reagensa, međuproizvoda, aktivne supstance koja se koristi u proizvodnom procesu ili leku;

(b) ukidanje bilo kog proizvodnog mesta, uključujući mesto proizvodnje aktivne supstance, međuproizvoda ili leka, mesta na kome se vrši pakovanje, proizvođača odgovornog za puštanje serije leka u promet, mesta na kom se vrši kontrola serije;

(c) manje izmene odobrenog postupka fizičko-hemijskog ispitivanja, pri čemu je dokazano da je novi postupak identičan ili unapređen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja; izvršene su odgovarajuće validacije i rezultati pokazuju da je novi postupak identičan ili unapređen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja;

(d) izmene specifikacija aktivne supstance ili ekscipijensa u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom Evropske farmakopeje ili Nacionalne farmakopeje zemlje članice, pri čemu je izmena izvršena isključivo u cilju usklađivanja sa farmakopejom i specifikacije leka ostaju neizmenjene;

(e) izmene materijala za pakovanje koji ne dolazi u dodir sa lekom, koji ne utiče na dostavu, upotrebu, bezbednost ili stabilnost leka;

(f) uspostavljanje strožijih specifikacijskih granica, pri čemu promena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih granica i nije posledica neočekivanih događaja koji su nastali u toku proizvodnje.

## **b) Varijacije tipa IB**

## **Član 6**

Varijacija tipa IB iz člana 3. stav 2. je varijacija koja nije ni varijacija tipa IA ni varijacija tipa II, niti varijacija za koju je potreban novi zahtev za izdavanje dozvole.

Za varijacije tipa IB nosilac dozvole podnosi zahtev za odobrenje varijacije pre njene primene (Tell, Wait and Do procedure), odnosno varijacija se može primeniti posle dobijanja odobrenja Agencije.

Varijacije se klasifikuju prema uslovima datim u Prilozima 1, 2, 3. i 4. koji su odštampani uz ovaj pravilnik i čine njegov sastavni deo.

Ukoliko jedan ili više uslova za klasifikaciju iz stava 3. ovog člana nisu ispunjeni za varijaciju tipa IA, ova varijacija može se prijaviti kao varijacija tipa IB osim ako je varijacija posebno klasifikovana kao varijacija tipa II.

Ako se varijacija ne može klasifikovati prema uslovima iz stava 4. ovog člana, Agencija tu varijaciju u dogovoru sa nosiocem dozvole smatra varijacijom tipa IB (unforeseen).

## **v) Varijacije tipa II**

## **Član 7**

Varijacija tipa II iz člana 3. stav 1. tačka 2) je varijacija koja može da ima značajan uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost leka.

Varijacije iz stava 1. ovog člana odnose se na:

- 1) dodavanja novih terapijskih indikacija ili modifikaciju postojećih;
- 2) značajne izmene sažetka karakteristika leka kao posledica novih saznanja u vezi sa kvalitetom, pretkliničkih ili kliničkih saznanja ili saznanja u vezi sa farmakovigilancem;
- 3) promenu režima izdavanja leka;
- 4) izmene izvan obima odobrenih specifikacija, granica ili kriterijuma prihvatljivosti;
- 5) značajne izmene proizvodnog procesa, formulacije, specifikacija ili profila nečistoća aktivne supstance ili lekova koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost leka;
- 6) modifikacije u proizvodnom procesu ili proizvodnim mestima aktivne supstance za biološke lekove;
- 7) uvođenje novog Design Space (izmene koje se odnose na razvoj leka) ili proširenje odobrenog, gde je Design Space izrađen u skladu sa odgovarajućim evropskim i međunarodnim naučnim smernicama;
- 8) izmenu ili dodavanje ciljne vrste životinja čiji se proizvodi ne koriste u ishrani ljudi;
- 9) zamenu ili dodavanje serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarske vakcine protiv ptičijeg gripa, slinavke i šapa ili bolesti plavog jezika;
- 10) zamenu soja u veterinarskim vakcinama protiv influence konja;
- 11) izmene aktivne supstance za sezonsku, prepandemijsku ili pandemijsku vakcinu protiv humanog gripa;
- 12) izmenu karence za veterinarski lek.

## Član 8

Ukoliko varijacija dovodi do revizije sažetka karakteristika leka, obeležavanja pakovanja ili uputstva za lek (u daljem tekstu: "informacije o leku"), ove izmene se smatraju delom te varijacije i u tim slučajevima nosilac dozvole je dužan da dostavi ažurirane informacije o leku sa jasno naznačenim izmenama.

### **g) Varijacije za koje je potreban novi zahtev za izdavanje dozvole (extension line)**

## Član 9

Nosilac dozvole podnosi Agenciji novi zahtev za izdavanje dozvole za:

- 1) Varijacije koje se odnose na aktivnu supstancu;
- 2) Varijacije koje se odnose na promenu jačine, farmaceutskog oblika ili načina primene;
- 3) Varijacije specifične za veterinarske lekove koji se primenjuju kod životinja čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi.

*1) Varijacije koje se odnose na aktivnu supstancu*

## Član 10

Varijacije koje se odnose na aktivnu supstancu iz člana 9. tačka 1) su:

- a) zamena hemijske aktivne supstance sa drugom solju ili estrom, kompleksom ili derivatom koji ima istu terapijsku funkcionalnu grupu, gde karakteristike efikasnosti i bezbednosti nisu značajno drugačije;
- b) zamena različitim izomerom, različitom smešom izomera, zamena smeše izolovanim izomerom (npr. zamena racemske smeše pojedinačnim enantiomerom), gde karakteristike efikasnosti i bezbednosti nisu značajno drugačije;
- c) zamena biološki aktivne supstance sa biološkom supstancom neznatno drugačije molekulske strukture, gde karakteristike efikasnosti i bezbednosti nisu značajno drugačije, osim u slučaju:
  - izmena aktivnog principa kod sezonske prepanemijske ili pandemijske vakcine protiv humanog gripa,
  - zamene ili dodavanja serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarske vakcine protiv ptičijeg gripa, slinavke i šapa ili bolesti plavog jezika,
  - zamena soja u veterinarskim vakcinama protiv influence konja;
- d) modifikacija vektora koji se koristi za proizvodnju antigena, ili zamena polaznog materijala, uključujući i novu glavnu banku ćelija drugog porekla, gde karakteristike efikasnosti i bezbednosti nisu značajno izmenjene;
- e) novi ligand ili mehanizam kuplovanja za radiofarmaceutike, gde karakteristike efikasnosti i bezbednosti nisu značajno drugačije;
- f) promena rastvarača za ekstrakciju ili odnosa supstance biljnog porekla i biljnog preparata, gde karakteristike efikasnosti i bezbednosti nisu značajno izmenjene.

*2) Varijacije koje se odnose na promenu jačine, farmaceutskog oblika ili načina primene*

## Član 11

Varijacije koje se odnose na promenu jačine, farmaceutskog oblika ili načina primene iz člana 9. tačka 2) su:

- a) promene biološke raspoloživosti;
- b) promena u farmakokinetici, tj. promena u brzini oslobađanja aktivne supstance;
- c) promena ili dodavanje nove jačine (potence);
- d) promena ili dodavanje novog farmaceutskog oblika;
- e) promena ili dodavanje novog načina primene. Kod lekova za parenteralnu upotrebu, neophodno je uspostaviti razliku između intraarterijskih, intravenskih, intramuskularnih, potkožnih i drugih načina upotrebe. Kada se lekovi primenjuju kod živine, respiratorni, oralni i okularni (nebulizacija) način primene prilikom vakcinacije smatraju se ekvivalentnim.

*3) Varijacije specifične za veterinarske lekove koji se primenjuju kod životinja čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi*

## Član 12

Varijacije specifične za veterinarske lekove koji se primenjuju kod životinja čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi iz člana 9. tačka 3) su: izmena ili dodavanje ciljnih vrsta.

### **3. Hitne bezbednosne mere**

#### **Član 13**

Hitna bezbednosna mera je varijacija tipa II koja podrazumeva izmene informacija o leku usled novih informacija koje imaju uticaj na bezbednost upotrebe leka, a posebno se odnosi na jedan ili više delova u sažetku karakteristika leka i uputstvu za lek (indikacije, doziranje, kontraindikacije, upozorenja, ciljne vrste i karencu).

Ukoliko postoji rizik po javno zdravlje u slučaju lekova za humanu upotrebu ili, u slučaju veterinarskih lekova, kada postoji rizik po zdravlje ljudi ili životinja ili po životnu sredinu, nosilac dozvole, inicira uvođenje hitne bezbednosne mere, i dužan je da o tome odmah pismeno obavesti Agenciju.

Ako Agencija nema primedbe u roku od 24 časa od prijema pismenog obaveštenja, hitne bezbednosne mere iz stava 2. ovog člana smatraju se prihvaćenim.

Ukoliko postoji rizik po javno zdravlje u slučaju lekova za humanu upotrebu ili, u slučaju veterinarskih lekova, kada postoji rizik po zdravlje ljudi ili životinja ili po životnu sredinu, Agencija može da zahteva uvođenje hitne bezbednosne mere.

U slučaju uvođenja hitne bezbednosne mere na inicijativu nosioca dozvole ili na zahtev Agencije, nosilac dozvole podnosi zahtev za odobrenje varijacije najkasnije u roku od 15 dana po uvođenju hitne bezbednosne mere.

### **4. Grupisanje varijacija**

#### **Član 14**

Zahtev za odobrenje varijacije može da sadrži više varijacija u sledećim slučajevima:

- (a) kada se iste varijacije tipa IA na jednu ili više dozvola istog nosioca dozvole prijavljuju u isto vreme;
- (b) kada se više varijacija podnosi u isto vreme za lek koji ima više farmaceutskih oblika, jačina i pakovanja, za sve te varijacije može da se podnese jedna prijava pod uslovom da:
  1. jedna od varijacija u grupi zahteva novu dozvolu za lek (extension line),
  2. jedna od varijacija u grupi je varijacija tipa II; sve ostale varijacije u grupi su posledične varijacije te varijacije tipa II,
  3. jedna od varijacija u grupi je varijacija tipa IB; sve ostale varijacije u grupi su varijacije koje su posledične varijacije te varijacije tipa IB,
  4. su sve varijacije u grupi vezane isključivo za administrativne promene sažetka karakteristika leka, uputstva za lek i obeležavanja pakovanja,
  5. su sve varijacije u grupi izmene dokumentacije o aktivnoj supstanci (Active substance master File, ASMF), dokumentacije o plazmi (Plasma Master File, PMF) ili dokumentacije o antigenu za vakcine (Vaccine Antigen Master File, VAMF),
  6. su sve varijacije u grupi se odnose na poboljšanje proizvodnog procesa i kvaliteta leka ili njegove aktivne(ih) supstance(i),
  7. su sve varijacije u grupi izmena koje utiču na kvalitet humane pandemijske influenza vakcine,
  8. su sve varijacije u grupi izmena sistema farmakovigilance,
  9. su sve varijacije u grupi su posledica uvođenja hitne bezbednosne mere,

10. su sve varijacije u grupi vezane za implementaciju harmonizovanih informacija u okviru farmakoterapijske grupe lekova (given class labelling),

11. su sve varijacije u grupi posledica procene periodičnog izveštaja o bezbednosti leka (u daljem tekstu: PSUR),

12. su sve varijacije u grupi posledica postmarketinške studije sprovedene pod nadzorom nosioca dozvole,

13. su sve varijacije u grupi rezultat posebnih obaveza za nosioca uslovne dozvole,

14. su sve varijacije u grupi rezultat posebnih obaveza nosioca dozvole pod posebnim okolnostima.

## **Član 15**

Zahtev za odobrenje varijacija iz člana 14. ovog pravilnika podnosi se na sledeći način:

- jedan obrazac, kada je najmanje jedna varijacija varijacija tipa IB ili su sve varijacije varijacije tipa I;

- jedan obrazac, kada je najmanje jedna varijacija varijacija tipa II i nijedna od varijacija ne zahteva izdavanje nove dozvole;

- dva obrasca i to:

a) zahtev za odobrenje varijacije;

b) zahtev za izdavanje dozvole za lek, kada jedna od varijacija u grupi zahteva izdavanje nove dozvole.

Kada se u grupi varijacija nalaze različiti tipovi varijacija, prijava i procena vrši se prema varijaciji "najvišeg" tipa (npr. ako se grupa sastoji od varijacije tipa II i varijacije koja zahteva izdavanje nove dozvole za lek, prijava i procena se vrši kao u slučaju varijacije koja zahteva izdavanje nove dozvole za lek).

Ako se grupa sastoji od varijacije tipa IA i IB, prijava i procena vrši se kao u slučaju varijacije tipa IB.

U slučaju prijave više varijacija tipa IA u jednom zahtevu, posle procene dokumentacije Agencija obaveštava nosioca dozvole za lek koje od tih varijacija su prihvaćene, a koje se ne mogu prihvatiti.

## **5. Sadržaj prijave ili zahteva za odobrenje varijacije**

### **Član 16**

Zahtev za odobrenje varijacije koji se u smislu ovog pravilnika smatra potpunim zahtevom sadrži:

1) Propratno pismo;

2) Ispunjen Obrazac 1;

3) Dokumentaciju koja se odnosi na varijaciju i daje dovoljno podataka za njenu procenu,

4) Dokaz da su plaćene propisane tarife, odnosno u slučaju da jedan zahtev sadrži više varijacija, tarifa se plaća za svaku varijaciju iz grupe posebno.

### **Član 17**

Dokumentacija iz člana 16. tačka 3) ovog pravilnika podnosi se u formatu za koji je izdata dozvola, i to do obnove dozvole.

Dokumentacija iz stava 1. ovog člana posle obnove dozvole, podnosi se u formatu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD dosije) za humane lekove, a za veterinarski lek, odnosno imunološki veterinarski lek u Evropskom formatu (u daljem tekstu: Evropski dosije), pod uslovima propisanim ovim pravilnikom.

Dokumentacija iz stava 1. ovog člana sadrži i:

- 1) spisak svih dozvola na koje se odnosi zahtev za odobrenje varijacije i koje se navode u Obrascu 1;
- 2) opis svih podnetih varijacija, uključujući:
  - (a) datum primene za svaku opisanu varijaciju koji se navodi u odgovarajućem delu Obrasca 1, a odnosi se na varijacije tipa IA,
  - (b) opis svih varijacija tipa IA primenjenih u poslednjih 12 meseci koje nisu prijavljene, a odnose se na varijacije tipa IA koje ne zahtevaju prijavu varijacije bez odlaganja (IAIN);
- 3) obrazloženje za podnošenje zahteva za grupne varijacije.

Dokumentacija za pojedine tipove varijacija navedena je u Prilozima 1, 2, 3 i 4 iz člana 6. stav 3. ovog pravilnika.

## **Član 18**

Prpratno pismo iz člana 16. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika, sadrži:

- 1) Logo, naziv i adresu nosioca dozvole;
- 2) Predmet: prijavu varijacije tipa IA, zahtev za odobrenje varijacije tipa IB, ili zahtev za odobrenje varijacije tipa II; zahtev za odobrenje grupe varijacija ili zahtev za odobrenje varijacije koja zahteva izdavanje nove dozvole za lek;
- 3) Ukoliko je primenjivo, navesti da je varijacija nepredviđena postojećom klasifikacijom (unforeseen);
- 4) Ime leka (zaštićeno ime, INN ili generičko ime, farmaceutski oblik, jačinu). Ime leka mora biti identično navedeno u obrascu kao i u dokumentaciji;
- 5) Veličinu pakovanja leka;
- 6) Ime proizvođača;
- 7) Datum i potpis odgovornog lica za dokumentaciju nosioca dozvole.

Prpratno pismo odnosi se samo na jednu varijaciju, osim kod grupisanja varijacija i kod prijave varijacija u toku kalendarske godine, kada prpratno pismo sadrži sve varijacije.

U slučaju grupisanja varijacija, u prpratnom pismu potrebno je navesti da se zahtev odnosi na grupu varijacija sa obrazloženjem za podnošenje zahteva za grupne varijacije iz člana 17. stav 3. tačka 3) ovog pravilnika.

## **Član 19**

Zahtev za odobrenje varijacije podnosi nosilac dozvole.

Agencija je dužna da u roku od 15 dana od dana prijema zahteva za odobrenje varijacije izvrši formalnu procenu dokumentacije i pismeno obavesti nosioca dozvole da li je zahtev formalno potpun.

Pismeno obaveštenje iz stava 2. ovog člana za varijacije tipa IA i IAIN sadrži i potvrdu da je izvršeno evidentiranje prijavljene varijacije, čime se smatra da je varijacija prihvaćena.

Ako je zahtev za odobrenje varijacije nepotpun, Agencija pismeno obaveštava o tome nosioca dozvole sa zahtevom za dopunu zahteva u roku od 30 dana od dana dostavljanja pismenog obaveštenja.

Ako zahtev za odobrenje varijacije ne dopuni u roku iz stava 4. ovog člana, Agencija odbacuje zahtev za odobrenje varijacije kao nepotpun.

## **Član 20**

Posle utvrđivanja potpunosti zahteva Agencija vrši stručnu procenu zahteva za odobrenje varijacije.

U toku postupka stručne procene zahteva za odobrenje varijacije Agencija može pismeno, u roku prema zakonu kojim se uređuje opšti upravni postupak, da traži od nosioca dozvole dodatne informacije ili dokumentaciju koja je potrebna za stručnu procenu zahteva za odobrenje varijacije.

Agencija u roku od 90 dana od dana prijema potpunog zahteva za odobrenje varijacije može da prihvati, odnosno odbije zahtev za uvođenje varijacije.

Rok iz stava 3. ovog člana prestaje da teče od dana kada je Agencija zatražila dodatne informacije ili dokumentaciju iz stava 2. ovog člana do dana dostavljanja traženih podataka od strane nosioca dozvole.

U slučaju neprihvatanja pojedinih varijacija, nosilac dozvole mora bez odlaganja obustaviti njihovu primenu.

Agencija donosi odluku o varijaciji u roku od 210 dana od dana utvrđivanja formalne potpunosti za varijacije za koje je potreban novi zahtev za izdavanje dozvole.

## **Član 21**

Za varijacije za koje je potreban novi zahtev za izdavanje dozvole, primenjuju se odredbe propisa kojima se uređuje sadržaj zahteva za izdavanje dozvole, sadržaj dokumentacije, kao i način dobijanja dozvole.

## **6. Vakcina protiv virusa humane influence**

### **Član 22**

Varijacija koja se odnosi na vakcinu protiv virusa humane influence, smatra se varijacijom tipa II.

U slučaju da se radi o godišnjoj izmeni soja u vakcini u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije, nosilac dozvole podnosi zahtev za odobrenje varijacije tipa II za koju Agencija donosi odluku najkasnije u roku od 45 dana od dana prijema potpunog zahteva.

Izuzetno, u slučaju pandemije virusa humane influence, Agencija može, da donese privremenu odluku o varijaciji bez potpune prekliničke i kliničke dokumentacije.

## **7. Klasifikacija varijacija**

### **Član 23**

Varijacije iz člana 3. ovog pravilnika, u odnosu na obim i vrstu izmena mogu biti:

1) Administrativne promene;



2) Promene koje se odnose na kvalitet;

3) Promene sa aspekta bezbednosti, efikasnosti, farmakovigilance;

4) Promene dokumentacije o plazmi (Plasma Master File, PMF) ili dokumentacije o antigenu za vakcine (Vaccine Antigen Master File, VAMF).

Vrsta i sadržaj dokumentacije za varijacije iz stava 1. ovog člana dati su u Prilozima 1, 2, 3 i 4 koji su odštampani uz ovaj pravilnik i čine njegov sastavni deo.

## ZAVRŠNA ODREDBA

### Član 24

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije".

### Prilog 1.

#### A - ADMINISTRATIVNE PROMENE

Administrativne promene mogu biti:

<b>A.1 Promena naziva, odnosno adrese nosioca dozvole za lek</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IAIN</b>

#### Uslovi

1. Nosilac dozvole za lek ostaje isto pravno lice.

#### Dokumentacija

1. Potvrda nadležnog organa u kojoj se pominje novi naziv ili nova adresa.
2. Ažurirane informacije o leku.

<b>A.2 Izmena naziva leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) za lekove koji su već dobili dozvolu po centralizovanom postupku</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IAIN</b>
<b>b) za lekove koji su dobili dozvolu prema nacionalnom postupku</b>		<b>2</b>	<b>IB</b>

#### Uslovi

1. Provera prihvatljivosti novog naziva koju je izvršila Evropska Agencija za lekove (u daljem tekstu: EMA) je završena i pozitivna.

#### Dokumentacija

1. Kopija pisma o prihvatanju novog naziva od strane EMA
2. Ažurirane informacije o leku.

<b>A.3 Izmena naziva aktivne supstance</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IAIN</b>

#### Uslovi

1. Aktivna supstanca ostaje ista.
2. Za veterinarske lekove čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi, nov naziv je objavljen u Uredbi (EEC) br. 470/2009 pre primene ove varijacije.

## Dokumentacija

1. Dokaz o prihvatanju od strane Svetske zdravstvene organizacije (u daljem tekstu: SZO) ili kopija INN liste. Za biljne lekove - izjava da je naziv u skladu sa smernicom za kvalitet biljnih lekova (Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products) i sa vodičem o deklaraciji za biljne supstance i biljne preparate u tradicionalnim biljnim lekovima (Guideline on declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in traditional herbal medicinal products).

2. Ažurirane informacije o leku.

**A.4 Promena naziva odnosno adrese proizvođača (uključujući, po potrebi, relevantna mesta kontrole kvaliteta) ili dobavljača aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa ili međuproizvoda koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance (ako je navedeno u dosijeu leka) u slučaju kada Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) nije deo odobrenog dosijea.**

Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
1	1, 2, 3	IA

### Uslovi

1. Mesto proizvodnje i svi proizvodni procesi ostaju isti.

### Dokumentacija

1. Potvrda nadležnog organa u kojoj se pominje novi naziv ili nova adresa.

2. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

3. U slučaju promene naziva nosioca dozvole za dokumentaciju o aktivnoj supstanci (*Active Substance Master File Holder*), ažurirano pristupno pismo (*letter of access*).

**A.5 Promena naziva odnosno adrese proizvođača leka, uključujući mesta kontrole kvaliteta**

Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet	1, 2	IAIN
b) ostali	1, 2	IA

### Uslovi

1. Mesto proizvodnje i svi proizvodni procesi ostaju isti.

### Dokumentacija

1. Kopija izmenjene dozvole za proizvodnju, ukoliko je dostupna; ili zvanična potvrda nadležnog organa u kojoj se pominje novi naziv odnosno nova adresa.

2. Ukoliko je primenjivo, izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u EU-CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o leku, ako je primenjivo.

**A.6 Izmena ATC koda ili ATC Vet koda**

Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
1	1, 2	IA

### Uslovi

1. Izmena nakon dodele ili izmene i dopune ATC koda od strane SZO ili ATC Vet kod.

### Dokumentacija

1. Dokaz o prihvatanju (od strane SZO) ili kopija liste ATC Vet kodova.

2. Ažurirane informacije o leku.

**A.7 Ukidanje proizvodnih mesta (uključujući mesta proizvodnje aktivne supstance, međuproizvoda ili leka, mesta na kojem se vrši pakovanje, proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet, mesta gde se vrši kontrola serije, ili dobavljača polaznog materijala, reagensa ili ekscipijensa (kada se pominje u dosijeu)**

**Uslovi koji moraju biti ispunjeni**

**Neophodna dokumentacija**

**Tip varijacije**

1, 2

1, 2

IA

#### **Uslovi**

1. Treba da ostane najmanje jedno mesto, odnosno proizvođač, koji je prethodno odobren, gde se obavlja ista funkcija kao i ona koja se ukida.
2. Ukidanje ne sme nastati zbog ključnih nedostataka vezanih za proizvodnju.

#### **Dokumentacija**

1. U prijavi varijacije treba jasno naznačiti "sadašnje" i "predložene" proizvođače kako je navedeno u obrascu prijave varijacije ili zahteva za varijaciju već odobrene dokumentacije.
2. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o leku, ako je primenjivo.

#### **Prilog 2.**

### **B - PROMENE KOJE SE ODOSE NA KVALITET**

Promene koje se odnose na kvalitet mogu biti:

#### **B.I AKTIVNA SUPSTANCA**

##### **B.I.a) Proizvodnja**

**B.I.a.1 Izmena proizvođača polaznog materijala ili reagensa ili međuproizvoda koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance ili izmena proizvođača (uključujući, gde je potrebno, mesto kontrole kvaliteta) aktivne supstance, u slučaju kada Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) nije deo odobrenog dosijea**

**Uslovi koji moraju biti ispunjeni**

**Neophodna dokumentacija**

**Tip varijacije**

**a) Predloženi proizvođač je deo iste farmaceutske grupe kao i trenutno odobreni proizvođač**

1, 2, 3

1, 2, 3 4, 5, 6, 7

IAIN

**b) Uvođenje novog proizvođača aktivne supstance koji ima dokumentaciju o aktivnoj supstanci (Active Substance Master File, ASMF)**

II

**c) Predloženi proizvođač koristi značajno različite načine sinteze ili uslove proizvodnje, što potencijalno može da izmeni važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što je kvalitativni, odnosno kvantitativni profil nečistoća koji zahteva kvalifikaciju, ili fizičko-hemijske karakteristike koje utiču na bioraspoloživost**

II

<b>d) Novi proizvođač materijala za koga je neophodna procena bezbednosti na viruse, odnosno TSE rizika</b>				II
<b>e) Izmena se odnosi na biološki aktivnu supstancu ili polazni materijal ili reagens ili međuproizvod koji se koristi u proizvodnji biološkog ili imunološkog leka</b>				II
<b>f) Izmene koje se tiču kontrole kvaliteta aktivne supstance - zamena ili dodavanje mesta na kome se vrši kontrola, odnosno ispitivanje serije</b>	2, 4		1, 5	IA

#### Uslovi

1. Za polazne supstance i reagense, specifikacije (uključujući kontrolu u toku procesa proizvodnje, metode analize svih materijala), su identične sa već odobrenim. Za međuproizvode i aktivne supstance, specifikacije (uključujući kontrolu u toku procesa proizvodnje, metode analize svih materijala), način pripreme (uključujući veličinu serije) i detaljni proces sinteze su identični sa već odobrenim.
2. Aktivna supstanca nije biološka, odnosno imunološka supstanca ili je sterilna.
3. Kada se u procesu koriste supstance humanog ili životinjskog porekla, proizvođač ne koristi novog dobavljača za koga je obavezna procena bezbednosti na viruse ili usklađenosti sa važećim preporukama smernice za minimiziranje rizika za transmisiju spongiformnu encefalopatiju (*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*).
4. Postupak prenosa iz starog u novo mesto proizvodnje je uspešno obavljen.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), ako je primenjivo.
2. Izjava nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dokumentaciju o aktivnoj supstanci (ASMF), gde je primenjivo, da su postupak sinteze (ili u slučaju biljnih lekova, gde je primenjivo, metod pripreme, geografsko poreklo, proizvodnja supstance biljnog porekla i postupak proizvodnje), kontrola kvaliteta i specifikacije aktivne supstance i polaznog materijala ili reagensa ili međuproizvoda u procesu proizvodnje aktivne supstance (ukoliko je neophodno) isti kao i već odobreni.
3. TSE Ph.Eur. Sertifikat o usklađenosti za bilo koji novi izvor materijala ili, gde je primenjivo, dokument koji potvrđuje da je izvor supstance, koji je TSE rizičan, prethodno ispitan od strane nadležne institucije i da je u saglasnosti sa važećim preporukama smernice za minimiziranje rizika za transmisiju spongiformnu encefalopatiju (*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*). Informacije treba da sadrže sledeće: naziv proizvođača, vrste i tkiva od kojih materijal potiče, zemlju porekla životinja, upotrebu supstance i prethodno odobrenje. Za centralizovanu proceduru ova informacija treba da bude uključena u ažuriranu TSE tabelu A (i B, ako je primenjivo).
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dve serije (veličine minimum pilot serije) aktivne supstance proizvedene na postojećem i predloženom mestu proizvodnje.
5. U prijavi varijacije treba precizno navesti "sadašnje" i "predložene" proizvođače na način naznačen u obrascu prijave varijacije/zahteva za varijaciju već odobrene dokumentacije.
6. Izjava Kvalifikovane osobe (QP) svakog nosioca dozvole za lek navedenog u zahtevu, gde se aktivna supstanca koristi kao polazni materijal, i izjava Kvalifikovane osobe (QP) svakog nosioca dozvole za lek navedenog u zahtevu odgovornog za puštanje serije leka u promet. U tim izjavama potrebno je navesti da proizvođač(i) aktivne supstance navedeni u zahtevu rade u skladu sa preporukama smernica za dobru proizvođačku praksu polaznih materijala. U određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava - videti napomenu vezanu za varijaciju br. B.II.b.1.
7. Gde je potrebno, izjava proizvođača aktivne supstance kojom se obavezuje da obavesti nosioca dozvole za lek o svakoj izmeni proizvodnog procesa, specifikacija i postupaka ispitivanja aktivne supstance.

<b>B.I.a.2 Izmene procesa proizvodnje aktivne supstance</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
---	--	--------------------------------	-----------------------

a) Manje izmene procesa proizvodnje aktivne supstance	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Značajne izmene procesa proizvodnje aktivne supstance koje mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost leka.			II
c) Izmena se odnosi na biološku, odnosno imunološku supstancu ili upotrebu različitih supstanci hemijskog porekla u proizvodnji biološkog, odnosno imunološkog leka i nije vezana za protokol.			II
d) Izmena se odnosi na biljni lek i došlo je do izmene bilo čega od navedenog: geografskog porekla, proizvodnje ili postupka proizvodnje.			II
e) Manja izmena zatvorenog (restricted) dela dokumentacije o aktivnoj supstanci (ASMF).		1, 2, 3, 4	IB

#### Uslovi

1. Nema negativnih (neželjenih) promena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća ili u fizičko-hemijskim svojstvima.
2. Postupak sinteze ostaje neizmenjen, tj. međuproizvodi ostaju neizmenjeni i nema novih reagenasa, katalizatora ili rastvarača koji se koriste u procesu. U slučaju biljnih lekova, geografsko poreklo, proizvodnja supstance biljnog porekla i proces proizvodnje ostaju isti.
3. Specifikacije aktivne supstance ili međuproizvoda ostaju neizmenjeni.
4. Izmena je u potpunosti opisana u otvorenom (*applicant's*) delu dokumentacije o aktivnoj supstanci (ASMF), ako je primenljivo.
5. Aktivna supstanca nije biološka, odnosno imunološka supstanca.
6. Izmena se ne odnosi na geografsko poreklo, proces proizvodnje ili proizvodnju biljnog leka.
7. Izmena se ne odnosi na zatvoreni (*restricted*) deo dokumentacije o aktivnoj supstanci (ASMF).

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), i odobrene dokumentacije o aktivnoj supstanci - ASMF (ako je primenljivo), uključujući direktno poređenje sadašnjeg procesa i novog procesa.
2. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dve serije (veličine minimum pilot serije) aktivne supstance proizvedene u skladu sa odobrenim i predloženim procesom.
3. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance.
4. Izjava nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dosije o aktivnoj supstanci (ASMF), gde je primenljivo, da nema promena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća ili u fizičko-hemijskim svojstvima, da je postupak sinteze ostao isti i da su specifikacije aktivne supstance ili međuproizvoda ostale neizmenjene.

Napomena: Za B.I.a.2.b: Za hemijski aktivne supstance, ovo se odnosi na značajne promene postupka sinteze ili uslova proizvodnje koji potencijalno mogu da izmene važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što su kvalitativni i/ili kvantitativni profil nečistoća za koje je neophodna kvalifikacija, ili fizičko-hemijska svojstva koja utiču na bioraspodivnost.

B.I.a.3 Izmene veličine serije (uključujući opsege veličina serija) aktivne supstance ili međuproizvoda	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Smanjenje veličine serije	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Izmena koja zahteva procenu uporedivosti biološke, odnosno imunološke aktivne			II

supstance.

d) Ukoliko je veličina serije uvećana više od 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije 1, 2, 3, 4 IB

e) Veličina serije biološke, odnosno imunološke aktivne supstance je povećana ili smanjena bez promene procesa (npr. udvostručavanje linije). IB

#### Uslovi

1. Sve promene načina proizvodnje su samo one koje su uslovljene povećanjem ili smanjenjem veličine serije, npr. upotrebom opreme različitog kapaciteta.
2. Za predloženu veličinu serije neophodno je obezbediti rezultate ispitivanja za najmanje dve serije u skladu sa specifikacijama.
3. Proizvod nije biološki, odnosno imunološki lek.
4. Izmena nema negativan uticaj na reproduktivnost procesa.
5. Izmena ne sme da bude posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje ili zbog problema vezanih za stabilnost.
6. Specifikacije aktivne supstance, odnosno međuproizvoda ostaju iste.
7. Aktivna supstanca nije sterilna.
8. Trenutno odobrena veličina serije nije odobrena preko varijacije tipa IA.

#### Dokumentacija

1. Izmena i dopuna dela dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Brojevi serija koje su ispitane, a čija veličina odgovara predloženoj veličini serije.
3. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) na najmanje jednoj proizvodnoj seriji aktivne supstance ili međuproizvoda, u zavisnosti od konkretnog slučaja, proizvedenoj u trenutno odobrenoj i predloženoj veličini serije. Podatke o ispitivanju kvaliteta dve naredne proizvodne serije, nosilac dozvole za lek treba da dostavi, na zahtev Agencije, odnosno da obavesti Agenciju kada su rezultati izvan specifikacija (sa predloženim merama korekcije).
4. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance (i međuproizvoda, ako je primenjivo).
5. Izjava nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dosije o aktivnoj supstanci (ASMF), u zavisnosti od konkretnog slučaja, da su promene načina proizvodnje samo one koje su uslovljene povećanjem ili smanjenjem veličine serije, npr. upotrebom opreme različitog kapaciteta, da promena ne utiče negativno na reproduktivnost procesa, da promena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje ili problema vezanih za stabilnost i da su specifikacije aktivne supstance, odnosno međuproizvoda ostale nepromenjene.

B.I.a.4 Izmene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrednostima koje se odnose na proces proizvodnje aktivne supstance	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Sužavanje graničnih vrednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novih testova i graničnih vrednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Širenje odobrenih graničnih vrednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance			II
e) Ukidanje testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance			II
f) Dodavanje ili zamena testa procesne kontrole		1, 2, 3, 4, 6	IB

**kao posledica saznanja vezanih za kvalitet ili bezbednost**

**Uslovi**

1. Izmena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih granica (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet ili postupka varijacije tipa II).
2. Izmena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana nečistoća; promena zahteva za ukupne nečistoće.
3. Sve izmene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrednosti.
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promene postupka ispitivanja.
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
6. Nov metod ispitivanja nije biološki, odnosno imunološki, odnosno imunohemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

**Dokumentacija**

1. Izmena i dopuna dela dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Usporedna tabela sadašnjih i predloženih testova procesne kontrole.
3. Detaljni podaci o novoj nefarmakopejskoj metodi analize i podaci o validaciji, gde je primenjivo.
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke aktivne supstance, osim ako je drugačije opravdano) aktivne supstance za sve specifikacijske parametre.
5. Obrazloženje, odnosno procena rizika od strane nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dokumentaciju o aktivnoj supstanci (ASMF), u zavisnosti od konkretnog slučaja, koji pokazuju da parametar nije značajan.
6. Potvrda opravdanosti od strane nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dokumentaciju o aktivnoj supstanci (ASMF), u zavisnosti od konkretnog slučaja, za nove testove procesne kontrole i granične vrednosti.

<b>B.I.a.5 Promene aktivne supstance sezonske, pre-pandemijske ili pandemijske vakcine protiv humanog gripa</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Zamena soja u sezonskoj, pre-pandemijskoj ili pandemijskoj vakcini protiv humanog gripa</b>			<b>II</b>

**B.I.b) Kontrola aktivne supstance**

<b>B.I.b.1 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti za aktivnu supstancu, polazni materijal ili međuproizvod ili reagens koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti za lekove koji podležu zvaničnom puštanju serije leka u promet (Official Batch release)</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IAIN</b>
<b>b) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja</b>	<b>1, 2, 5, 6, 7</b>	<b>1, 2, 3, 4, 7</b>	<b>IA</b>
<b>d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 6</b>	<b>IA</b>
<b>e) Ukidanje specifikacijskog parametra koji</b>			<b>II</b>

može da ima značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance, odnosno gotovog leka

f) Izmena izvan odobrenih opsega specifikacijskih graničnih vrednosti za aktivnu supstancu		II
g) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrednosti za polazni materijal, ili međuproizvode, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance, odnosno gotovog leka		II
h) Dodavanje ili zamena (isključujući biološke ili imunološke supstance) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet	1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Uslovi

1. Izmena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lek ili postupka varijacije tipa II).
2. Izmena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana nečistoća; promena zahteva za ukupne nečistoće.
3. Sve izmene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrednosti.
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promene postupka ispitivanja.
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
6. Nov metod ispitivanja nije biološki, odnosno imunološki, odnosno imunohemijski metod ili metod u kome se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).
7. Izmena nije vezana za genotoksičnu nečistoću.

#### Dokumentacija

1. Izmena i dopuna dela/delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Upporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i podaci o validaciji, gde je primenjivo.
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke aktivne supstance, osim ako je drugačije opravdano) aktivne supstance za sve specifikacijske parametre.
5. Gde je primenjivo, treba dostaviti podatke o uporednom pregledu brzine oslobađanja aktivne supstance za gotov proizvod na najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži aktivnu supstancu koja odgovara parametrima odobrene i predložene specifikacije. Za biljne lekove mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.
6. Obrazloženje, odnosno procena rizika od strane nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dokumentaciju o aktivnoj supstanci (ASMF), u zavisnosti od konkretnog slučaja, koji pokazuju da parametar nije značajan.
7. Potvrda opravdanosti od strane nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dokumentaciju o aktivnoj supstanci (ASMF), u zavisnosti od konkretnog slučaja, za nove specifikacijske parametre i granične vrednosti.

**B.I.b.2 Izmena postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala ili reagensa ili međuproizvoda koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance**

	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Manje izmene prethodno odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ukidanje postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala ili reagensa ili međuproizvoda, ukoliko je alternativni postupak ispitivanja već odobren.	7	1	IA



<b>c) Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje) reagensa, koji nema značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance</b>	<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>d) Izmena (zamena) metode biološkog, odnosno imunološkog, odnosno imunohemijskog ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu npr. peptidna mapa, gluko-mapa, itd.</b>			<b>II</b>
<b>e) Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje) aktivne supstance ili polaznog materijala ili međuproizvoda</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

#### Uslovi

- Odgovarajuće validacije su izvedene u skladu sa odgovarajućim smernicama i pokazuju da je novi postupak identičan ili unapređen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja.
- Nije došlo do promene zahteva za ukupne nečistoće; nisu detektovane nove nekvalifikovane nečistoće.
- Analitički metod mora da ostane isti (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i vrste kolone ili metoda).
- Metoda ispitivanja nije biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode)
- Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
- Aktivna supstanca nije biološka, odnosno imunološka.
- Alternativan postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu varijacije IA/IA(IN).

#### Dokumentacija

- Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažete podatke o validaciji, revidirane specifikacije za nečistoće (ako je primenjivo).
- Uporedni rezultati validacije ili, ako je opravdano, uporedni rezultati analize koji pokazuju da su sadašnje ispitivanje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

#### B.I.c) Sistem zatvaranja kontejnera

<b>B.I.c.1 Izmena unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>b) Kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav za sterilne i nezamrznute biološke, odnosno imunološke aktivne supstance</b>			<b>II</b>
<b>c) Tečne aktivne supstance (nesterilne)</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>IB</b>

#### Uslovi

- Predloženi materijal za pakovanje mora biti najmanje ekvivalentan odobrenom materijalu u pogledu svojih odgovarajućih svojstava.
- Ispitivanje stabilnosti je započeto u skladu sa ICH uslovima i izvršena procena odgovarajućih parametara stabilnosti za najmanje dve pilot ili proizvodne serije, i u trenutku implementacije podnosilac zahteva mora da ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti za period od najmanje tri meseca. Međutim, ukoliko je predloženo pakovanje otpornije od postojećeg pakovanja, nije neophodno da podaci o stabilnosti za period od tri meseca budu raspoloživi. Ta ispitivanja moraju biti završena, a podaci se bez odlaganja dostavljaju Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju roka upotrebe, odnosno retest perioda (sa predloženim merama korekcije).

3. Sterilne, tečne i biološke, odnosno imunološke aktivne supstance su isključene.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

2. Odgovarajući podaci o novom pakovanju (npr. uporedni podaci o propustljivosti npr. za O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, vlagu), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa odgovarajućim farmakopejskim zahtevima ili zahtevima Evropske unije o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir s hranom.

3. Gde je primenjivo, neophodno je dostaviti dokaz da ne dolazi do interakcije između sadržaja i materijala pakovanja (npr. nema migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj ili gubitka komponenti leka u pakovanju), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa odgovarajućim farmakopejskim zahtevima ili zahtevima Evropske unije o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir s hranom.

4. Izjava nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dokumentaciju o leku (ASMF), u zavisnosti od konkretnog slučaja, da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima (sa naznakom brojeva serija) i da su, po potrebi, potrebni minimalni podaci o zadovoljavajućoj stabilnosti na raspolaganju podnosioca zahteva u trenutku primene i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe je neophodno dati garanciju da će ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije).

5. Rezultati ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima, za odgovarajuće parametre stabilnosti, za najmanje dve pilot ili proizvodne serije, za period od najmanje tri meseca, i garancija da će ispitivanja biti završena, i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije).

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

<b>B.I.c.2 Izmjena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>c) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>d) Dodavanje ili zamena specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>

#### Uslovi

1. Izmjena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet ili postupka varijacije tipa II), osim ako je prethodno procenjena i odobrena kao deo mera daljeg praćenja.

2. Izmjena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje materijala za pakovanje ili skladištenja aktivne supstance.

3. Sve izmene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrednosti.

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

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

#### Dokumentacija

1. Izmjena i dopuna dela dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.

3. Detaljni podaci o novom metodu analize i podacima o validaciji, gde je primenjivo.

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

5. Obrazloženje, odnosno procena rizika od strane nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dokumentaciju o aktivnoj supstanci (ASMF), u zavisnosti od konkretnog slučaja, koji pokazuju da parametar nije značajan.

6. Potvrda opravdanosti od strane nosioca dozvole za lek ili nosioca dozvole za dokumentaciju o aktivnoj supstanci (ASMF), u zavisnosti od konkretnog slučaja, novog parametra u specifikaciji i graničnim vrednostima.

<b>B.I.c.3 Izmena postupka ispitivanja unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)</b>	<b>1, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

#### **Uslovi**

1. Odgovarajuće validacije su izvedene u skladu sa odgovarajućim smernicama i pokazuju da je novi postupak identičan ili unapređen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja.
2. Metoda analize ostaje ista (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i različita vrsta kolone ili metoda).
3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
4. Aktivna supstanca, odnosno gotov proizvod nije biološka, odnosno imunološka.
5. Još uvek postoji postupak ispitivanja registrovan za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu varijacije tipa IA/IA(IN).

#### **Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeju ili EU dosijeju za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažeti prikaz podataka o validaciji.
2. Uporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, uporedna analiza rezultata koja pokazuje da su sadašnje ispitivanje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

#### **B.I.d) Stabilnost**

<b>B.I.d.1 Izmena perioda reanalize (re-test period), odnosno perioda čuvanja ili uslova čuvanja aktivne supstance u slučaju kada ne postoji Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) koji pokriva period reanalize, kao deo odobrene dokumentacije.</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Period reanalize, odnosno period čuvanja</b>			
<b>1. Skraćenje</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<b>2. Produženje perioda reanalize u slučaju da ekstrapolacija podataka o stabilnosti nije u skladu sa ICH smernicama*</b>			<b>II</b>
<b>3. Produženje perioda čuvanja biološke, odnosno imunološke aktivne supstance nije u skladu sa odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti.</b>			<b>II</b>
<b>4. Produženje ili uvođenje perioda reanalize, odnosno perioda čuvanja na osnovu podataka studija stabilnosti koja obuhvata predviđeni vremenski period (<i>real time stability studies</i>)</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<b>b) Uslovi čuvanja</b>			

<b>1. Uvođenje strožijih uslova čuvanja aktivne supstance</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<b>2. Izmena uslova čuvanja bioloških, odnosno imunoloških aktivnih supstanci, u slučaju kada nije izvršeno ispitivanje stabilnosti u skladu sa trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti</b>			<b>II</b>
<b>3. Izmena uslova čuvanja aktivne supstance</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>

#### Uslovi

1. Izmena ne sme da bude posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje ili zbog problema vezanih za stabilnost.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

Mora da sadrži rezultate odgovarajućih ispitivanja stabilnosti za predviđeni vremenski period (*real time stability studies*), izvršenih u skladu sa odgovarajućim smernicama za ispitivanje stabilnosti na najmanje dve (tri za biološke lekove) pilot ili proizvodne serije aktivne supstance u odobrenom pakovanju koje pokrivaju predloženi period reanalize ili predložene uslove čuvanja.

2. Potvrda da su ispitivanja stabilnosti izvršena u skladu sa trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti. Ispitivanja moraju da pokažu da su zadovoljene odgovarajuće specifikacije.

3. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance.

**\* Napomena: period reanalize se ne primenjuje na biološke, odnosno imunološke aktivne supstance**

#### B.I.e) *DESIGN SPACE*\*

<b>B.I.e.1 Uvođenje novog <i>design space</i> ili proširenje odobrenog <i>design space</i> za aktivnu supstancu:</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Jedna proizvodna operacija ili pojedinačna operacija u proizvodnom postupku (postupku sinteze) aktivne supstance uključujući i izmene u procesnoj kontroli i/ili u postupcima ispitivanja</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>
<b>b) Postupci ispitivanja za polazne supstance ili reagense ili međuproizvode, odnosno aktivne supstance</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>

#### Dokumentacija

1. *Design space* je razvijen u skladu sa odgovarajućim evropskim i međunarodnim naučnim smernicama. Rezultati (podaci) dobijeni (sakupljeni) iz studija sprovedenih tokom razvoja leka, procesa i analitičkih metoda (npr. neophodno je ispitati interakciju različitih parametara koji čine *design space*, uključujući procenu (analizu) rizika i multivarijantne studije, odnosno ispitivanja multivarijanti, u zavisnosti od konkretnog slučaja) pokazuju, da je ostvareno sistematsko mehanističko razumevanje uticaja svojstava (karakteristika) materijala i procesnih parametara na ključne karakteristike kvaliteta aktivne supstance.

2. Tabelarni prikaz *design space*, uključujući promenljive (karakteristike materijala i procesni parametri, u zavisnosti od konkretnog slučaja) i njihov predloženi opseg.

3. Izmene i dopune odgovarajućih delova dokumentacije (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

\* *Design space* (ICH Q8) je višedimenzionalna kombinacija i interakcija ulaznih promenljivih i parametara procesa za koje je pokazano da obezbeđuju granicu kvaliteta. *Design space* predleže podnosilac zahteva i mora biti odobren od strane regulatornog tela (Agencije)

B.I.e.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmenama vezanim za aktivnu supstancu	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
		1, 2	II

#### Dokumentacija

1. Detaljan opis predložene izmene.
2. Protokol o upravljanju izmenama vezanim za aktivnu supstancu.

B.I.e.3 Ukidanje protokola za upravljanje izmenama vezanim za aktivnu supstancu nakon odobrenja	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
	1	1	IAIN

#### Uslovi

1. Ukidanje odobrenog protokola o upravljanju izmenama vezanim za aktivnu supstancu nije posledica neočekivanih događaja ili dobijenih rezultata van specifikacijskih granica u toku primene izmena opisanih u protokolu.

#### Dokumentacija

1. Obrazloženje za predloženo ukidanje.

## B.II. GOTOV PROIZVOD

### B.II.a) Opis i sastav

B.II.a.1 Izmene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamenu ili dodavanje boja koje se koriste za obeležavanje leka.	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Izmene natpisa, otisaka ili drugih oznaka	1, 2, 3	1, 2	IAIN
b) Izmene oznaka (scoring), odnosno podeonih crta namenjenih za podelu na jednake doze		1, 2, 3	IB

#### Uslovi

1. Specifikacije za puštanje serije leka u promet i specifikacija u roku upotrebe leka nisu izmenjene (osim za izgled).
2. Sve boje moraju biti u skladu sa odgovarajućim farmaceutskim regulativama.
3. Oznaka (scoring), odnosno podeona crta nema za cilj podelu na jednake doze

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući detaljan crtež ili pisani opis sadašnjeg i novog izgleda, i uključujući ažurirane informacije o leku, u zavisnosti od konkretnog slučaja.
2. Uzorci gotovog leka, ako je primenljivo.
3. Rezultati odgovarajućih Ph.Eur. ispitivanja koji pokazuju uporedivost karakteristika/tačnog doziranja

B.II.a.2 Izmjena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance	1, 2, 3, 4	1, 4	IAIN
b) Gastro-rezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance i tablete sa podeonom crtom čija je namena		1, 2, 3, 4, 5	IB

## podela tablete na jednake doze

### Uslovi

1. Ukoliko je primenjivo, profil oslobađanja aktivne supstance kod preformulisano g leka uporediv je sa starim profilom. Za biljne lekove, kod kojih se oslobađanje aktivne supstance ne može odrediti, uporedni prikaz vremena raspadljivosti novog i starog leka.
2. Specifikacije za puštanje serije leka u promet i specifikacija u roku upotrebe leka nisu izmenjene (osim za dimenzije).
3. Kvalitativni ili kvantitativni sastav i prosečna masa moraju ostati neizmenjeni.
4. Izmene se ne odnose na tablete sa podeonim crtama čiji je cilj podela na jednake doze.

### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući detaljan crtež postojećeg i predloženog stanja, i uključujući ažurirane informacije o leku, u zavisnosti od konkretnog slučaja.
2. Uporedni podaci o oslobađanju aktivne supstance za najmanje jednu pilot seriju leka odobrenih i predloženih dimenzija (nema značajnih razlika u pogledu uporedivosti u skladu sa odgovarajućim smernicama za bioraspoloživost (u humano j ili veterinarsko j medicini). Za biljne lekove mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.
3. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa odgovarajućim (humanim ili veterinarskim) smernicama za ispitivanje bioraspoloživosti.
4. Uzorci gotovog leka gde je primenjivo.
5. Rezultati odgovarajućih Ph.Eur. ispitivanja koji pokazuju uporedivost karakteristika/tačnog doziranja.

<b>B.II.a.3 Promene u sastavu ekscipijenas a gotovog leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Promene arome ili boje</b>			
1. Dodavanje, ukidanje ili zamena	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IAIN
2. Povećanje ili smanjenje	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Biološki veterinarski lekovi za oralnu upotrebu kod kojih su boja ili aroma bitni za konzumiranje kod ciljnih životinjskih vrsta			II
<b>b) Ostali ekscipijensi</b>			
1. Sve manje izmene kvantitativnog sastava gotovog leka vezano za ekscipijense	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kvalitativne ili kvantitativne izmene u jednom ili više ekscipijenas a koje mogu imati značajan uticaj na bezbednost, kvalitet ili efikasnost leka			II
3. Izmene koje se odnose na biološki, odnosno imunološki proizvod			II
4. Svi novi ekscipijensi koji uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porekla za koje su potrebni podaci o proceni bezbednosti na viruse ili TSE rizike.			II
5. Izmene koje su podržane studijom bioekvivalencije.			II
6. Zamena jednog ekscipijensa uporedivim ekscipijensom sa istim funkcionalnim karakteristikama i na sličnom nivou		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

### Uslovi

1. Nema izmena funkcionalnih karakteristika farmaceutskog oblika, npr. vreme raspadljivosti, profil oslobađanja aktivne supstance.

2. Sve manje izmene formulacije radi održavanja ukupne mase moraju se izvršiti preko ekscipijensa koji trenutno čini veći deo formulacije gotovog leka.
3. Specifikacije gotovog leka mogu biti ažurirane samo u pogledu izgleda ili mirisa ili ukusa i, ako je primenjivo, ukidanjem testa identifikacije.
4. Studije stabilnosti su započete u skladu sa ICH uslovima (sa navedenim brojevima serija) i izvršena je procena odgovarajućih parametara stabilnosti za najmanje dve pilot ili proizvodne serije i podnosilac prijave ima na raspolaganju zadovoljavajuće rezultate stabilnosti za najmanje tri meseca (u trenutku primene za tip IA i u trenutku prijave varijacije tipa IB) i profil stabilnosti je sličan onome koji je trenutno odobren. Postoji garancija da će ta ispitivanja biti dovršena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama). Dodatno, gde je primenjivo, treba izvršiti ispitivanje fotostabilnosti.
5. Sve nove predložene komponente moraju biti u skladu sa odgovarajućim Direktivama (npr. Direktiva 94/36/EC i 2008/128/EC za boje koje se koriste u namirnicama i Direktiva 88/388/EEC za arome).
6. Nove komponente ne uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porekla za koje je potrebna procena bezbednosti na viruse ili usklađenosti sa važećim preporukama smernice za minimiziranje rizika za transmisiju spongiformnu encefalopatiju (*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*).
7. Gde je primenjivo, izmene ne utiču na razlikovanje jačina i nemaju negativan uticaj na prihvatljivost arome za formulacije koje se koriste u pedijatriji.
8. Profil oslobađanja aktivne supstance kod novog leka utvrđen na najmanje dve pilot serije uporediv je sa starim profilom (nema značajnih razlika u pogledu uporedivosti, videti odgovarajuće smernice za ispitivanje bioraspodljivosti (u humanoj ili veterinarskoj medicini). Za biljne lekove, vreme raspadljivosti novog leka je uporedivo sa starim.
9. Izmena nije posledica problema vezanih za stabilnost, odnosno ne sme da dovede do potencijalnih problema vezanih za bezbednost tj. razlikovanje jačina.
10. Proizvod nije biološki, odnosno imunološki lek.

#### **Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući metod identifikacije za bilo koju novu boju, gde je primenjivo, i uključujući ažurirane informacije o leku, u zavisnosti od konkretnog slučaja.
2. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima (sa navedenim brojevima serija) i da su, ukoliko je potrebno, zahtevani minimalni podaci o zadovoljavajućoj stabilnosti na raspolaganju podnosiocu zahteva u trenutku primene i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe je neophodno dati garanciju da će ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije).
3. Rezultati ispitivanja stabilnosti koja su sprovedena u skladu sa ICH uslovima, za odgovarajuće parametre stabilnosti, na najmanje dve pilot ili proizvodne serije, koji pokrivaju period od najmanje 3 meseca, i garancija da će ta ispitivanja biti završena, i da će se podaci bez odlaganja dostaviti Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).
4. Uzorak novog leka, gde je primenjivo.
5. Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph.Eur. za svaku novu supstancu koja potiče od TSE rizičnih životinja ili, ukoliko je potrebno, dokument koji potvrđuje da je izvor supstance, koji je TSE rizičan, prethodno ispitan i da je u saglasnosti sa preporukama važeće smernice za minimiziranje rizika za transmisiju spongiformnu encefalopatiju (*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*). Za takav materijal neophodno je dostaviti sledeće podatke: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od kojih materijal potiče, zemlju porekla životinja i njegovu upotrebu. Za proizvode registrovane centralizovanom procedurom ova informacija treba da se uključi u ažuriranu TSE tabelu A (i B, ako je primenjivo).
6. Podaci koji potvrđuju da novi ekscipijens ne interferira sa metodom ispitivanja u specifikaciji gotovog leka, ukoliko je neophodno.
7. Potvrda opravdanosti za izmenu, odnosno izbor ekscipijensa, itd. (uključujući aspekte stabilnosti i antimikrobne zaštite,

gde je primenjivo).

8. Kod čvrstih farmaceutskih oblika, uporedni profil oslobađanja aktivne supstance iz najmanje dve pilot serije gotovog leka u novom i starom sastavu. Kod biljnih lekova, mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.

9. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa preporukama važeće smernice za ispitivanje bioraspoloživosti i bioekvivalencije (*Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*).

10. Za veterinarske lekove koji se koriste u lečenju životinja čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi, dokaz da je predloženi ekscipijens klasifikovan u skladu sa članom 14(2)(c) Uredbe (EC) br. 470/2009 Evropskog parlamenta i Saveta Evrope od 6. maja 2009. godine ili, ukoliko nije, potvrda da ekscipijens nema farmakološko dejstvo u dozama koje se daju ciljnim životinjskim vrstama.

<b>B.II.a.4 Izmjena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu ili izmena mase omotača kapsule</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Čvrsti farmaceutski oblici za oralnu upotrebu</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Gastro-rezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance kod kojih je sloj za oblaganje ključan faktor u mehanizmu oslobađanja aktivne supstance</b>			<b>II</b>

#### **Uslovi**

1. Profil oslobađanja aktivne supstance kod novog leka utvrđen na najmanje dve pilot serije uporediv je sa starim profilom. Kod biljnih lekova kod kojih se oslobađanje aktivne supstance ne može utvrditi, vreme raspadljivosti novog leka je uporedivo sa starim.

2. Sloj za oblaganje nije ključan faktor u mehanizmu oslobađanja aktivne supstance.

3. Specifikacija gotovog leka je ažurirana samo u pogledu mase i dimenzija, ako je primenjivo.

4. Započeta su ispitivanja stabilnosti u skladu sa važećim smernicama na najmanje dve pilot ili proizvodne serije i podnosilac zahteva u trenutku primene ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti za period od najmanje tri meseca i garanciju da će ispitivanja biti završena. Podaci će bez odlaganja biti dostavljeni Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).

#### **Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

2. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima (sa navedenim brojevima serija) i da su, ukoliko je potrebno, zahtevani minimalni podaci o zadovoljavajućoj stabilnosti na raspolaganju podnosiocu zahteva u trenutku primene i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe je neophodno dati garanciju da će ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije). Dodatno, ako je potrebno, treba izvršiti ispitivanje fotostabilnosti.

<b>B.II.a.5 Izmene u koncentraciji jednodoznog parenteralnog preparata za jednokratnu primenu, gde količina aktivne supstance po jednoj dozi (tj. jačina) ostaje ista.</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
			<b>II</b>

<b>B.II.a.6 Ukidanje kontejnera sa rastvaračem, odnosno razblaživačem iz pakovanja</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

#### **Dokumentacija**



1. Potvrda opravdanosti za ukidanje, uključujući izjavu o alternativnom načinu za dobijanje rastvarača, odnosno razblaživača potrebnog za bezbednu i efikasnu upotrebu leka.

2. Ažurirane informacije o leku.

## B.II.b) Proizvodnja

<b>B.II.b.1 Zamena ili dodavanje proizvodnog mesta za deo proizvodnog procesa ili za ceo proces proizvodnje gotovog leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Mesto sekundarnog pakovanja</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 3, 8</b>	<b>IAIN</b>
<b>b) Mesto primarnog pakovanja</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 8, 9</b>	<b>IAIN</b>
<b>c) Mesto gde se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije leka u promet, kontrole serije leka, sekundarnog pakovanja, za biološke, odnosno imunološke lekove.</b>			<b>II</b>
<b>d) Mesto koje zahteva inicijalnu inspekciju ili inspekciju za određeni proizvod</b>			<b>II</b>
<b>e) Mesto gde se obavljaju bilo koji proizvodni proces, osim puštanja serije leka u promet, kontrole serije, primarnog i sekundarnog pakovanja, za nesterilne lekove.</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</b>	<b>IB</b>
<b>f) Mesto gde se obavljaju bilo koji proizvodni proces, osim puštanja serije leka u promet, kontrole serije i sekundarnog pakovanja, za sterilne lekove koji su proizvedeni aseptičnim postupkom, isključujući biološke, odnosno imunološke lekove.</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 7, 8</b>	<b>IB</b>

### Uslovi

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

2. Proizvodno mesto ima odgovarajuću dozvolu (za proizvodnju određenog farmaceutskog oblika ili leka).

3. Proizvod nije sterilan.

4. Gde je primenjivo, na primer kod suspenzija i emulzija, postoji validaciona šema ili je uspešno izvršena validacija proizvodnje na novoj lokaciji u skladu sa važećim protokolom na najmanje tri proizvodne serije.

5. Proizvod nije biološki/imunološki lek.

### Dokumentacija

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

Za proizvodno mesto unutar EEA: kopija važeće dozvole za proizvodnju.

Upućivanje na EudraGMP bazu podataka kada postane operativna, je prihvatljivo;

Za proizvodno mesto izvan EEA, gde postoji sporazum o međusobnom priznavanju (MRA) Dobre proizvođačke prakse (GMP) između tih zemalja i EU: GMP sertifikat izdat u prethodne 3 godine od strane nadležnog organa;

Za proizvodno mesto izvan EEA gde ne postoji takav sporazum: GMP sertifikat izdat u prethodne 3 godine od strane službe inspekcije jedne od država članica EEA. Upućivanje na EudraGMP bazu podataka kada postane operativna, je prihvatljivo.

2. Gde je primenjivo, treba navesti brojeve serija, odgovarajuće veličine serija i datum proizvodnje serija ( $\geq 3$ ) korišćenih u

procesu validacije i prikazati podatke o validaciji, ili dostaviti protokol o validaciji (šemu).

3. zahtevu za varijaciju treba jasno navesti "sadašnje" i "predložene" proizvođače gotovog leka, kako je navedeno u obrascu prijave varijacije, odnosno zahteva za varijaciju već odobrene dokumentacije.

4. Kopija odobrene specifikacije pri puštanju serije leka u promet i specifikacije u roku upotrebe leka, ako je primenljivo.

5. Podaci o ispitivanju kvaliteta na jednoj proizvodnoj seriji i dve pilot serije koje simuliraju proizvodni proces (ili dve proizvodne serije) i uporedni podaci za poslednje tri serije sa prethodnog proizvodnog mesta; podaci o ispitivanju kvaliteta za naredne dve proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtev ili prijavljeni ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim merama).

6. Kod polučvrstih i tečnih formulacija u kojima je aktivna supstanca prisutna u nerastvornom obliku, odgovarajući podaci o validaciji uključujući mikroskopski prikaz raspodele čestica po veličini i morfologiju.

7. i) Ukoliko se na novom proizvodnom mestu koristi aktivna supstanca kao polazni materijal - izjava od Kvalifikovane osobe (QP) na mestu odgovornom za puštanje serije leka u promet da je aktivna supstanca proizvedena u skladu sa smernicama o dobroj proizvođačkoj praksi za polazni materijal, koje je usvojila Evropska unija.

ii) Dodatno, ukoliko se novo proizvodno mesto nalazi u okviru EEA i koristi aktivnu supstancu kao polazni materijal - izjava od Kvalifikovane osobe (QP) na novom proizvodnom mestu da je aktivna supstanca proizvedena u skladu sa smernicama o dobroj proizvođačkoj praksi za polazni materijal, koje je usvojila Evropska Unija.

8. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

9. Ukoliko se proizvodno mesto i mesto primarnog pakovanja razlikuju, neophodno je dostaviti specifikaciju i validaciju uslova transporta i skladištenja balka.

Napomene

U slučaju izmene postojeće ili nove proizvodne lokacije u zemlji izvan EEA u kojoj ne postoji GMP sporazum o uzajamnom priznavanju sa EU, preporuka je da se nosioci dozvole za lek konsultuju sa Agencijom pre dostavljanja prijave i da dostave informacije o eventualnim prethodnim EEA inspekcijama u prethodne 2-3 godine, odnosno o planiranim EEA inspekcijama, uključujući datume inspekcije, kategoriju leka koja je predmet inspekcije, nadzorni organ i druge odgovarajuće informacije. To će omogućiti da se organizuje GMP inspekcija od strane inspeksijske službe jedne od država članica, ukoliko je potrebno.

#### **QP Izjave vezane za aktivne supstance**

Nosioci dozvole su dužni da koriste kao polazni materijal samo one aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa GMP, tako da je potrebno dostaviti i odgovarajuću izjavu svakog nosioca dozvole koji koristi tu aktivnu supstancu kao polazni materijal. Pored toga, s obzirom da QP odgovorna za izdavanje sertifikata preuzima kompletnu odgovornost za svaku seriju, očekuje se dodatna izjava od strane QP odgovorne za izdavanje sertifikata kada se mesto puštanja u promet razlikuje od mesta proizvodnje.

U najvećem broju slučajeva postoji samo jedan nosilac dozvole i tada se zahteva samo jedna izjava. Ukoliko postoji više od jednog nosioca dozvole za proizvodnju, prihvatljiva je jedna izjava potpisana od strane jedne kvalifikovane osobe (QP) ukoliko je zadovoljeno:

- Na izjavi je jasno naznačeno da je potpisana u ime svih uključenih kvalifikovanih osoba (QP).

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

Napomena: Ugovori su predmet inspekcije nadležne institucije.

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

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

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

<b>B.II.b.2 Izmene uslova puštanja serije leka u promet i ispitivanja kvaliteta gotovog leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Zamena ili dodavanje mesta na kojem se vrši kontrola, odnosno ispitivanje serije</b>	<b>2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>b) Zamena ili dodavanje proizvođača odgovornog za puštanje serije leka u promet</b>			
<b>1. Ne uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IAIN</b>
<b>2. Uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IAIN</b>
<b>3. Uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije za biološke, odnosno imunološke lekove i jedna od metoda ispitivanja na tom mestu je biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda.</b>			

#### **Uslovi**

1. Proizvođač odgovoran za puštanje serije leka u promet mora da se nalazi u EEA.
2. Mesto ima odgovarajuću dozvolu.
3. Proizvod nije biološki, odnosno imunološki lek.
4. Transfer metoda sa starog na novo mesto ili novu kontrolnu laboratoriju je uspešno izvršen.

#### **Dokumentacija**

1. Za proizvodno mesto u okviru EEA: Kopija dozvole za proizvodnju ili, ukoliko dozvola za proizvodnju ne postoji, GMP sertifikat izdat u prethodne 3 godine od strane nadležnog organa. Za proizvodno mesto izvan EEA gde postoji GMP sporazum o uzajamnom priznavanju (MRA) GMP sa EU: GMP sertifikat, izdat u prethodne 3 godine od strane nadležnog organa. U zemljama gde ne postoji GMP sporazum o uzajamnom priznavanju, sertifikat izdat u prethodne 3 godine od strane nadležnog organa EC /EEA.
2. U prijavi, odnosno zahtevu za varijaciju treba jasno navesti "sadašnje" i "predložene" proizvođače gotovog leka kako je navedeno u obrascu prijave varijacije, odnosno zahteva za varijaciju već odobrene dokumentacije.
3. Samo za centralizovanu proceduru: kontakt podaci nove kontakt osobe u EEA za neispravnost i povlačenje leka, ako je primenjivo.
4. Izjava od strane Kvalifikovane osobe (QP) odgovornog za sertifikaciju serije u kojoj se navodi da proizvođači aktivne supstance koji su navedeni u dozvoli za stavljanje leka u promet rade u skladu sa smernicama dobre proizvođačke prakse za polazni materijal.

Pod određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava - videti Napomenu kod varijacije br. B.II.b.1

5. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o leku, ako je potrebno.

<b>B.II.b.3 Izmjena procesa proizvodnje gotovog leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Manja izmena procesa proizvodnje čvrstog farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance ili oralnog rastvora</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>1, 3, 4, 6, 7, 8</b>	<b>IA</b>
<b>b) Značajna izmena procesa proizvodnje koja</b>			<b>II</b>

može da ima značajan uticaj na kvalitet,  
bezbednost i efikasnost leka

c) Proizvod je biološki, odnosno imunološki lek i izmena zahteva procenu uporedivosti	II
d) Uvođenje nestandardne metode završne sterilizacije	II
e) Uvođenje ili povećanje količine aktivne supstance dodate u višku (overage)	II
f) Manja izmena procesa proizvodnje vodene oralne suspenzije	1, 2, 4, 6, 7, 8 IB

#### Uslovi

1. Nema izmena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća ili fizičko-hemijskih svojstava.
2. Proizvod nije biološki, odnosno imunološki ili biljni lek.
3. Proizvodni principi, uključujući pojedinačne faze proizvodnje, ostaju isti, npr. proizvodni intermedijeri i nema promena bilo kog rastvarača koji se koristi u proizvodnom procesu.
4. Trenutno registrovan proces mora da bude kontrolisan primenom odgovarajuće procesne kontrole i ne zahtevaju se njihove promene (proširenje ili ukidanje graničnih vrednosti procesne kontrole).
5. Specifikacije gotovog leka ili međuproizvoda su neizmenjene.
6. Novi proces mora da rezultira identičnom proizvodu u pogledu svih aspekata kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti.
7. Odgovarajuća ispitivanja stabilnosti u skladu sa odgovarajućim smernicama su započeta na najmanje jednoj pilot ili proizvodnoj seriji i podnosilac zahteva ima na raspolaganju podatke o stabilnosti koji pokrivaju period od najmanje tri meseca. Takođe postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući direktno poređenje sadašnjeg i novog procesa.
2. Kod polučvrstih i tečnih farmaceutskih oblika kod kojih je aktivna supstanca prisutna u nerastvorenom obliku: odgovarajuća validacija izmena, uključujući mikroskopski prikaz čestica radi provere vidljivih morfoloških promena; uporedni podaci o raspodeli čestica različite veličine dobijeni odgovarajućom metodom.
3. Kod čvrstih oblika: podaci o oslobađanju aktivne supstance za jednu reprezentativnu proizvodnu seriju i uporedni podaci za poslednje tri serije iz prethodnog procesa; podaci o naredne dve proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtev ili prijavljeni ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim merama). Kod biljnih lekova, može se prihvatiti uporedni prikaz podataka o raspadljivosti.
4. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa odgovarajućim (humanim ili veterinarskim) smernicama o bioraspoloživosti.
5. U slučaju izmene procesa sterilizacije, neophodno je dostaviti podatke o validaciji.
6. Kopija odobrenih specifikacija pri puštanju serije leka u promet i specifikacije u roku upotrebe leka.
7. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje jednu proizvodnu seriju proizvedenu odobrenim i predloženim procesom. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije za naredne dve proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtev Agencije i prijavljeni od strane nosioca dozvole za lek ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim merama).
8. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima (sa navedenim brojevima serija) i da je izvršena procena odgovarajućih parametara stabilnosti na najmanje jednoj pilot ili proizvodnoj seriji i da podnosilac zahteva ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti koji pokrivaju period od najmanje tri meseca u vreme podnošenja prijave kao i da je profil stabilnosti sličan onome koji je trenutno važeći. Postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).

**B.II.b.4 Izmene veličine serije leka (uključujući Uslovi koji moraju biti Neophodna Tip varijacije**

izmenu opsega veličina serija)	ispunjeni	dokumentacija	
a) Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije.	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Izmena zahteva za procenu uporedivosti biološkog, odnosno imunološkog leka.			II
d) Izmena se odnosi na sve druge farmaceutske oblike koji su proizvedeni kompleksnim proizvodnim procesima			II
e) Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za proizvode sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Veličina serije biološkog, odnosno imunološkog leka je povećana ili smanjena bez promene procesa proizvodnje (npr. udvostručavanje linije).		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

#### Uslovi

1. Izmena ne utiče na reproduktivnost, odnosno konzistentnost leka.
2. Izmena se odnosi na standardne oralne farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance ili nesterilne tečne farmaceutske oblike.
3. Bilo koje izmene načina proizvodnje, odnosno procesne kontrole su one koje su uslovljene izmenama u veličini serije, npr. upotrebom opreme različitog kapaciteta.
4. Šema validacije procesa proizvodnje je dostupna ili je uspešno izvršena u skladu sa važećim protokolom na najmanje tri serije u predloženoj novoj veličini serije, u skladu sa odgovarajućim smernicama.
5. Proizvod nije biološki, odnosno imunološki lek.
6. Izmena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje ili problema vezanih za stabilnost.
7. Trenutno odobrena veličina serije nije odobrena kroz varijaciju tipa IA.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) na najmanje jednoj proizvodnoj seriji u trenutno odobrenoj i predloženoj veličini. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije za naredne dve proizvodne serije moraju biti dostupni na zahtev Agencije i prijavljeni od strane nosioca dozvole za lek ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim merama).
3. Kopija odobrene specifikacije pri puštanju serije leka u promet i specifikacije u roku upotrebe leka.
4. Gde je primenjivo, moraju biti navedeni brojevi serija, veličine serija i datumi njihove proizvodnje ( $\geq 3$ ) korišćenih pri validaciji ili dostavljen protokol (šema) validacije.
5. Neophodno je dostaviti rezultate validacije.
6. Rezultati ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima za odgovarajuće parametre stabilnosti na najmanje jednoj pilot ili proizvodnoj seriji koji pokrivaju period od najmanje tri meseca, i garancija da će ta ispitivanja biti završena kao i da će se podaci bez odlaganja dostaviti Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama). Za biološke, odnosno imunološke lekove: izjava da procena uporedivosti nije potrebna.

B.II.b.5 Izmene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrednostima koje se odnose na proces proizvodnje leka	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Sužavanje graničnih vrednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 3, 4	1, 2	IA

b) Dodavanje novih testova i graničnih vrednosti parametara procesne kontrole	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Ukidanje testa procesne kontrole koji može imati značajan uticaj na kvalitet leka			II
e) Širenje odobrenih graničnih vrednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet leka			II
f) Dodavanje ili zamena testa procesne kontrole kao posledica saznanja vezanih za kvalitet ili bezbednost		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Uslovi

1. Izmena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih granica (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lek ili postupka varijacije tipa II).
2. Izmena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana nečistoća; promena zahteva za ukupne nečistoće.
3. Sve izmene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrednosti.
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promene postupka ispitivanja.
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
6. Nova metoda ispitivanja nije biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Upporedna tabela sadašnjih i predloženih testova procesne kontrole i graničnih vrednosti.
3. Detaljni podaci o svim novim analitičkim metodama i podaci o validaciji, gde je primenjivo.
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke lekove, osim ako je drugačije opravdano) leka za sve specifikacijske parametre.
5. Gde je primenjivo, uporedni podaci o oslobađanju aktivne supstance za gotov proizvod za najmanje jednu pilot seriju koja je proizvedena uz primenu postojećeg i novog procesnog ispitivanja. Za biljne lekove, mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.
6. Obrazloženje, odnosno procena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.
7. Potvrda opravdanosti novih testova procesne kontrole i graničnih vrednosti.

#### B.II.c) Kontrola ekscipijenas

B.II.c.1 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti za ekscipijense	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Brisanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. brisanje zastarelog parametra)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Izmene izvan odobrenog opsega graničnih vrednosti u specifikaciji			II
e) Brisanje specifikacijskog parametra koji može			II

da ima značajan uticaj na kvalitet leka.

**f) Dodavanje ili zamena (isključujući biološki ili imunološki lek) specifikacijskog parametra kao posledica saznanja vezanog za bezbednost ili kvalitet.**

**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**

**IB**

#### Uslovi

1. Izmena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lek ili postupka varijacije tipa II).
2. Izmena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana nečistoća; promena zahteva za ukupne nečistoće.
3. Sve izmene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrednosti.
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promene postupka ispitivanja.
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
6. Metoda ispitivanja nije biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).
7. Izmena nije vezana za genotoksičnu nečistoću.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Upporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.
3. Detaljni podaci o novim analitičkim metodama i podaci o validaciji, gde je primenljivo.
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta za dve proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke ekscipijense) ekscipijensa za sve specifikacijske parametre.
5. Gde je primenljivo, uporedni profil oslobađanja aktivne supstance kod gotovog leka na najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži ekscipijens koji je u skladu sa trenutnom i predloženom specifikacijom. Za biljne lekove, mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.
6. Potvrda opravdanosti za izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa odgovarajućim (humanim ili veterinarskim) smernicama za ispitivanje biorasploživosti, ako je primenljivo.
7. Obrazloženje, odnosno procena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.
8. Potvrda opravdanosti novog specifikacijskog parametra i graničnih vrednosti.

<b>B.II.c.2 Izmena postupka ispitivanja ekscipijensa</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Manje izmene postupka ispitivanja odobrenog</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>c) Zamena biološke, odnosno imunološke, odnosno imunohemijske metode ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens</b>			<b>II</b>
<b>d) Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

#### Uslovi

1. Odgovarajuće validacije su izvršene u skladu sa odgovarajućim smernicama i pokazuju da je novi postupak identičan ili unapređen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja.
2. Nije došlo do promene zahteva za ukupne nečistoće; nisu otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće.
3. Metoda analize ostaje ista (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i različita vrsta kolone ili metoda).
4. Metoda ispitivanja nije biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

5. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu varijacije IA/IA(IN).

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD) dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažetak podataka o validaciji, revidirane specifikacije za nečistoća (ako je primenjivo).

2. Usporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano uporedna analiza rezultata koja pokazuje da su trenutno ispitivanje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

<b>B.II.c.3 Izmene TSE rizičnog izvora ekscipijensa ili reagensa</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Promena sa TSE rizičnog materijala na materijal biljnog ili sintetskog porekla</b>			
<b>1. Za ekscipijense ili reagense koji se ne koriste u proizvodnji biološke, odnosno imunološke aktivne supstance ili biološkog, odnosno imunološkog leka</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>2. Za ekscipijense ili reagense koji se koriste u proizvodnji biološke, odnosno imunološke aktivne supstance ili biološkog, odnosno imunološkog leka</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>b) Izmene ili uvođenje TSE rizičnog materijala ili zamena TSE rizičnog materijala drugačijim TSE rizičnim materijalom koji nije pokriven TSE sertifikatom o usklađenosti</b>			<b>II</b>

#### Uslovi

1. Specifikacije ekscipijensa i gotovog leka pri puštanju u promet i u roku u potrebe ostaju nepromenjene.

#### Dokumentacija

1. Izjava proizvođača ili nosioca dozvole za stavljanje u promet materijala da je materijal isključivo biljnog ili sintetskog porekla.

2. Ispitivanje uporedivosti materijala i njegov uticaj na proizvodnju finalnog materijala i uticaj na ponašanje (npr. karakteristike brzine oslobađanja) gotovog leka.

<b>B.II.c.4 Izmena u sintezi ili prinosu (<i>recovery</i>) nefarmakopejskog ekscipijensa (ukoliko je opisano u dosijeu)</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Manje izmene u sintezi ili prinosu (<i>recovery</i>) nefarmakopejskog ekscipijensa</b>			<b>IA</b>
<b>b) Postoji uticaj na specifikacije ili izmene fizičko-hemijskih svojstava ekscipijensa koje mogu da utiču na kvalitet leka.</b>			<b>II</b>
<b>c) Ekscipijens je biološka/imunološka supstanca</b>			<b>II</b>

#### Uslovi

1. Način sinteze i specifikacije su identični i nema promena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća (isključujući rezidualne rastvarače, pod uslovom da su oni kontrolisani u skladu sa (V)ICH graničnim vrednostima), ili u fizičko-hemijskim svojstvima.

2. Adjuvansi su isključeni.

#### Dokumentacija



1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja)
2. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dve serije (veličine minimum pilot serije) ekscipijensa proizvedenog u skladu sa starim i novim procesom.
3. Gde je primenjivo, uporedni profil oslobađanja aktivne supstance kod gotovog leka na najmanje dve serije (veličine minimum pilot serije). Za biljne lekove, mogu se prihvatiti uporedni podaci o raspadljivosti.
4. Kopija odobrenih i novih (ako je primenjivo) specifikacija ekscipijensa.

#### B.II.d) Kontrola leka

B.II.d.1 Izmjena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti leka	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti za lekove koji podležu zvaničnom puštanju serije leka u promet (Official Batch Release)	1, 2, 3, 4	1, 2	IAIN
c) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Izmjena izvan odobrenih opsega specifikacijskih graničnih vrednosti			II
f) Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet leka			II
g) Dodavanje ili zamena (isključujući biološke ili imunološke proizvode) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Uslovi

1. Izmjena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lek ili postupka varijacije tipa II).
2. Izmjena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana nečistoća; promena zahteva za ukupne nečistoće.
3. Sve izmene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrednosti.
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promene postupka ispitivanja
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
6. Metoda ispitivanja nije biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu.
7. Izmjena nije vezana za genotoksičnu nečistoću.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Uporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i podacima o validaciji, gde je primenjivo.

4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke lekove, osim ako je drugačije opravdano) gotovog leka za sve specifikacijske parametre.
5. Gde je primenljivo, treba dostaviti podatke o uporednim profilima brzine oslobađanja aktivne supstance za gotov proizvod na najmanje jednoj pilot seriji u skladu sa parametrima odobrene i predložene specifikacije. Za biljne lekove mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.
6. Obrazloženje, odnosno procena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.
7. Potvrda opravdanosti novog specifikacijskog parametra i granične vrednosti.

<b>B.II.d.2 Izmena postupka ispitivanja leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
a) Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod	4	1	IA
c) Zamena biološke, odnosno imunološke, odnosno imunohemijske metode ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens.			II
d) Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje).		1, 2	IB

#### **Uslovi**

1. Izvršene su odgovarajuće validacije u skladu sa odgovarajućim smernicama i pokazuju da je novi postupak identičan ili unapređen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja.
2. Nije došlo do promene zahteva za ukupne nečistoće; nisu utvrđene nove nekvalifikovane nečistoće.
3. Metode analize ostaju iste (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i različita vrsta kolone ili metoda);
4. Metoda ispitivanja nije biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda ili metoda u kojoj se koristi biološki reagens (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

#### **Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažetak podataka o validaciji, revidirane specifikacije za nečistoće (ako je primenljivo).
2. Uporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, uporedna analiza rezultata koja pokazuje da su sadašnje i predložene ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

<b>B.II.d.3 Varijacije vezane za uvođenje parametarskog puštanja ("real-time release" ili "Parametric release") u proizvodnji leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
			II

#### **Dokumentacija**

#### **B.II.e) Sistem zatvaranja kontejnera**

<b>B.II.e.1 Izmene primarnog pakovanja leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
a) Kvalitativni i kvantitativni sastav			
1. Čvrsti farmaceutski oblici	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilni lekovi i biološki, odnosno imunološki lekovi			II
4. Izmena se odnosi na pakovanje sa manjom zaštitom gde su uključene promene uslova skladištenja, odnosno smanjenja roka upotrebe			II

## b) Vrsta kontejnera

1. Čvrsti, polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici

1, 2, 3, 5, 6, 7

IB

2. Sterilni lekovi i biološki, odnosno imunološki lekovi

II

### Uslovi

1. Izmena se samo odnosi na istu vrstu pakovanja, odnosno kontejnera (npr. jedna vrsta blistera se zamenjuje drugom).
2. Predloženi materijal za pakovanje mora da bude najmanje ekvivalentan odobrenom materijalu u pogledu svojih odgovarajućih svojstava.
3. Započeta su ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima i procene odgovarajućih parametara stabilnosti na najmanje dve pilot ili proizvodne serije; podnosilac zahteva ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti koji pokrivaju period od najmanje tri meseca, u vreme primene. Međutim, ukoliko je predloženo pakovanje otpornije od postojećeg pakovanja, npr. deblje blister pakovanje, nije neophodno da budu dostupni podaci o stabilnosti koji pokrivaju period od tri meseca. Ta ispitivanja moraju biti završena i podaci se moraju bez odlaganja dostaviti Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).

### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o leku, ako je primenjivo.
2. Odgovarajući podaci o novom pakovanju (uporedni podaci o propustljivosti, npr. za O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, vlagu).
3. Gde je primenjivo, neophodno je dostaviti dokaz da nema interakcije između sadržaja i materijala za pakovanje (npr. ne dolazi do migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj i ne dolazi do gubitka komponenti leka u pakovanje), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa odgovarajućim farmakopejskim zahtevima ili regulativom Evropske unije vezanom za plastične materijale i predmete koji dolaze u dodir s hranom.
4. Izjava da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima (sa navedenim brojevima serija) i da, po potrebi, podnosilac zahteva ima na raspolaganju zadovoljavajuće podatke o stabilnosti u vreme primene, kao i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).
5. Rezultati studije stabilnosti koja je izvršena u skladu sa ICH uslovima, za odgovarajuće parametre stabilnosti, za najmanje dve pilot ili proizvodne serije, i ta ispitivanja pokrivaju period od najmanje tri meseca, i postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena kao i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).
6. Uporedna tabela sa specifikacijama postojećeg i predloženog primarnog pakovanja, ukoliko je primenjivo.
7. Uzorci novog kontejnera/zatvarača, gde je primenjivo.

Napomena: napominje se podnosiocima prijava B.II.e. 1.b) da je u slučaju izmena čija je posledica "novi farmaceutski oblik" neophodno podnošenje zahteva za izdavanje nove dozvole za lek.

B.II.e.2 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti primarnog pakovanja leka	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Dodavanje ili zamena specifikacijskog parametra kao		1, 2, 3, 4, 6	IB

**posledica saznanja vezanog za  
bezbednost ili kvalitet**

**Uslovi**

1. Izmjena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrednosti (npr. nastale tokom postupka izdavanja dozvole za lek ili postupka varijacije tipa II).
2. Izmjena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje.
3. Sve izmene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrednosti.
4. Postupak ispitivanja ostaje isti, ili postoje manje promene postupka ispitivanja
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.

**Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Usporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i podaci o validaciji, gde je primenjivo.
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije na dve serije primarnog pakovanja za sve specifikacijske parametre.
5. Obrazloženje, odnosno procena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.
6. Potvrda opravdanosti novog specifikacijskog parametra i granične vrednosti.

<b>B.II.e.3 Izmjena postupka ispitivanja primarnog pakovanja leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)</b>	<b>1, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

**Uslovi**

1. Izvršena je odgovarajuća validacija u skladu sa odgovarajućim smernicama i validacija pokazuje da je novi postupak identičan ili unapređen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja.
2. Metoda analize ostaje ista (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i različita vrsta kolone ili metoda).
3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
4. Aktivna supstanca, odnosno gotov proizvod nije biološka, odnosno imunološka.
5. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije dodat kroz prijavu varijacije IA/IA(IN).

**Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD) dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije, sažetak podataka o validaciji.
2. Usporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, usporedna analiza rezultata koja pokazuje da su postojeće i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

**B.II.e.4 Izmene**

**oblika ili  
dimenzija  
kontejnera ili  
zatvarača**

**Uslovi koji moraju biti ispunjeni**

**Neophodna dokumentacija**

**Tip varijacije**

(primarno pakovanje)			
a) Nesterilni lekovi	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Izmena oblika ili dimenzija vezana je za fundamentalni deo materijala za pakovanje, koji može da ima značajan uticaj na dostavljanje, upotrebu, bezbednost ili stabilnost gotovog leka			II
c) Sterilni lekovi		1, 2, 3, 4	IB

#### Uslovi

1. Nema izmene kvalitativnog ili kvantitativnog sastava kontejnera.
2. Izmena nije vezana za fundamentalni deo materijala za pakovanje, koji utiče na dostavljanje, upotrebu, bezbednost ili stabilnost gotovog leka.
3. U slučaju promene zapremine slobodnog prostora u kontejneru (headspace) ili promene odnosa između površine i zapremine, započeta su ispitivanja stabilnosti u skladu sa preporukama odgovarajućih smernica i procenjeni odgovarajući parametri stabilnosti za najmanje dve pilot serije (tri za biološke/imunološke lekove) ili proizvodne serije: podnosilac zahteva treba da ima na raspolaganju podatke o stabilnosti za najmanje tri meseca (šest meseci za biološke, odnosno imunološke lekove). Postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će podaci bez odlaganja biti dostavljeni Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis, detaljan crtež i sastav kontejnera ili zatvarača, i uključujući ažurirane informacije o leku, u zavisnosti od konkretnog slučaja.
2. Uzorci novog kontejnera, odnosno zatvarača, gde je primenjivo.
3. Izvršena je revalidacija u slučaju terminalno sterilisanih sterilnih lekova. Treba navesti brojeve serija koje su se koristile u revalidaciji, gde je primenjivo.
4. U slučaju promene zapremine slobodnog prostora u kontejneru (headspace) ili promene odnosa između površine i zapremine, treba dostaviti izjavu da su započeta ispitivanja stabilnosti u skladu sa ICH uslovima (sa navedenim brojevima serija) i da, po potrebi, podnosilac zahteva ima na raspolaganju minimalne zadovoljavajuće podatke o stabilnosti leka u momentu primene varijacije tipa IA i u momentu prijave varijacije tipa IB, i da raspoloživi podaci ne ukazuju na postojanje problema. Takođe postoji garancija da će ta ispitivanja biti završena i da će se podaci bez odlaganja dostaviti Agenciji ukoliko su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim korektivnim merama).

B.II.e.5 Izmena veličine pakovanja leka	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Izmena broja jedinica (npr. tablete, ampule, itd.) u pakovanju			
1. Izmena u okviru opsega trenutno			IAIN

odobrenih veličina pakovanja	
2. Izmena izvan opsega trenutno odobrenih veličina pakovanja	IB
b) Ukidanje veličine pakovanja	IA
c) Izmena mase punjenja, odnosno zapremine punjenja sterilnih višedoznih (ili, u slučaju jednodoznih lekova za parcijalnu upotrebu - single-dose, partial use) lekova za parenteralnu upotrebu, i bioloških, odnosno imunoloških parenteralnih višedoznih lekova	II
d) Izmena mase punjenja, odnosno zapremine punjenja višedoznih lekova koji nisu za parenteralnu upotrebu (ili, u slučaju jednodoznih lekova za parcijalnu upotrebu - single-dose, partial use)	IB

**Uslovi**

1. Nova veličina pakovanja mora biti u skladu sa doziranjem i dužinom trajanja lečenja kao što je odobreno u sažetku karakteristika leka.
2. Materijal primarnog pakovanja ostaje isti.
3. Preostala veličina pakovanja leka moraju biti u skladu sa uputstvima za doziranje i dužini trajanja lečenja kako je navedeno u Sažetku karakteristika leka.

**Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja) uključujući ažurirane informacije o leku, u zavisnosti od konkretnog slučaja.
2. Obrazloženje za nove, odnosno preostale veličine pakovanja, kojim se pokazuje da je nova, odnosno preostala veličina u skladu sa režimom doziranja i dužinom trajanja lečenja kao što je odobreno u sažetku karakteristika leka.
3. Izjava da će ispitivanje stabilnosti biti izvršeno u skladu sa odgovarajućim smernicama, za proizvode kod kojih je moguć uticaj na parametre stabilnosti. Podaci se prijavljuju samo ukoliko su izvan specifikacija (sa predloženim korektivnim merama).

Napomena: napominje se podnosiocima prijava B.II.e.5.c) i d) da je u slučaju bilo kakve promene "jačine" leka neophodno podnošenje zahteva za izdavanje nove dozvole za lek.

**B.II.e.6 Izmene bilo kog dela materijala**

**Uslovi koji moraju biti ispunjeni**

**Neophodna dokumentacija**

**Tip varijacije**

(primarnog) pakovanja koji ne dolazi u kontakt sa lekom (kao što je boja zatvarača, boja prstena na ampuli, štitnik za igle - (druga vrsta plastike).

a) Izmena koja utiče na informacije o leku

1

1

IAIN

b) Izmena koja ne utiče na informacije o leku

1

1

IA

#### Uslovi

1. Izmena nije vezana za deo materijala za pakovanje koji utiče na dostavljanje, upotrebu, bezbednost ili stabilnost leka.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući ažurirane informacije o leku, u zavisnosti od konkretnog slučaja.

#### B.II.e.7 Promena

dobavljača komponenti pakovanja ili medicinskog sredstva (kada se pominje u dosijeu)

Uslovi koji moraju biti ispunjeni

Neophodna dokumentacija

Tip varijacije

a) Ukidanje dobavljača

1

1

IA

b) Zamena ili dodavanje dobavljača

1, 2, 3, 4

1, 2, 3

IA

c) Izmena dobavljača sredstava za doziranje kod inhalatora

II

#### Uslovi

1. Ne uključuje ukidanje komponente pakovanja ili medicinskog sredstva.
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav komponente pakovanja medicinskog sredstva i specifikacija dizajna ostaju isti.
3. Specifikacije i metode ispitivanja kvaliteta su najmanje ekvivalentni.
4. Metoda i uslovi sterilizacije ostaju isti, ako je primenjivo.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

2. Kada su u pitanju medicinska sredstva za lekove za humanu upotrebu, dokaz o posedovanju CE znaka.
3. Usporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija, ako je primenjivo.

#### B.II.f) Stabilnost

B.II.f.1 Izmjena roka upotrebe ili uslova čuvanja leka	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
<b>a) Skraćenje roka upotrebe leka</b>			
1. Pakovanja koje je u prodaji	1	1, 2, 3	IAIN
2. Posle prvog otvaranja	1	1, 2, 3	IAIN
3. Posle razblaženja ili rekonstitucije	1	1, 2, 3	IAIN
<b>b) Produženje roka upotrebe leka</b>			
1. Pakovanja koje je u prodaji (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, real time data)		1, 2, 3	IB
2. Posle prvog otvaranja (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, real time data)		1, 2, 3	IB
3. Posle razblaženja ili rekonstitucije (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, real time data)		1, 2, 3	IB
4. Produženje roka upotrebe na osnovu ekstrapolacije podataka o stabilnosti koji nisu u skladu sa ICH smernicama*			II
5. Produženje roka upotrebe biološkog, odnosno imunološkog leka u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.		1, 2, 3	IB
<b>c) Izmene uslova čuvanja za biološke lekove, kada ispitivanja stabilnosti nisu izvršena u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.</b>			
<b>d) Izmene uslova čuvanja leka ili razblaženog, odnosno rekonstituisanog leka</b>			
		1, 2, 3	IB

#### Uslovi

1. Izmjena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje ili problema vezanih za stabilnost.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja). Potrebno je da budu uvršteni rezultati odgovarajućih ispitivanja stabilnosti za celokupan rok upotrebe (real time stability studies), koja su izvršena u skladu sa odgovarajućim smernicama vezanim za stabilnost na najmanje dve pilot serije\*\* leka u odobrenom materijalu za pakovanje i/ili posle prvog otvaranja ili rekonstitucije, u zavisnosti od konkretnog slučaja; gde je primenjivo, treba uključiti rezultate odgovarajućih mikrobioloških ispitivanja.

\*\* Mogu se prihvatiti pilot serije sa garancijom da će se verifikovati rok upotrebe na proizvodnim serijama.

2. Ažurirane informacije o leku

3. Kopija odobrene specifikacije u roku upotrebe leka i, ako je primenjivo, specifikacija nakon razblaženja, odnosno rekonstitucije ili posle prvog otvaranja.

\* **Napomena: ekstrapolacija se ne primenjuje na biološke, odnosno imunološke lekove**

#### B.II.g) DESIGN SPACE\*

B.II.g.1 Uvođenje novog design space ili	Uslovi koji moraju biti	Neophodna	Tip varijacije
--	-------------------------	-----------	----------------



proširenje odobrenog design space za lek, osim za biološke lekove:	ispunjeni	dokumentacija	
a) jedna ili više pojedinačnih operacija u procesu proizvodnje leka uključujući i procesnu kontrolu, odnosno postupke ispitivanja		1, 2, 3	II
b) Postupci ispitivanja za ekscipijense ili međuproizvode, odnosno lek.		1, 2, 3	II

#### Dokumentacija

1. Rezultati (podaci) dobijeni (sakupljeni) iz studija sprovedenih tokom razvoja (formulacije) leka i procesa (uključujući procenu (analizu) rizika i multivarijantne studije (ispitivanja multivarijanti), u zavisnosti od konkretnog slučaja) pokazuju, gde je potrebno, da je ostvareno sistematsko mehanističko razumevanje uticaja svojstava (karakteristika) materijala i procesnih parametara na ključne karakteristike kvaliteta leka.

2. Tabela prikaz *design space*, uključujući promenljive (karakteristike materijala i procesni parametri, u zavisnosti od konkretnog slučaja) i njihov predloženi opseg.

3. Izmene i dopune odgovarajućih delova dokumentacije (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

\* *Design space* (ICH Q8) je višedimenzionalna kombinacija i interakcija ulaznih promenljivih i parametara procesa koje je pokazano da obezbeđuju garanciju kvaliteta.

*Design space* predlaže podnosilac zahteva i mora biti odobren od strane regulatornog tela (Agencije)

B.II.g.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmenama vezanim za lek	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
		1, 2	II

#### Dokumentacija

1. Detaljan opis predložene izmene.
2. Protokol o upravljanju izmenama vezanim za lek.

B.II.g.3 Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmenama vezanim za lek	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
	1	1	IAIN

#### Uslovi

1. Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmenama vezanim za lek nije posledica neočekivanih događaja ili dobijenih rezultata izvan specifikacijskih granica u toku implementacije izmene opisanih u protokolu.

#### Dokumentacija

1. Potvrda opravdanosti za predloženo ukidanje.

### B.III CEP ILI TSE MONOGRAFIJE

B.III.1 Dostavljanje novog ili ažuriranog Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph.Eur:	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
- za aktivnu supstancu - za polazni materijal, odnosno reagens, odnosno međuproizvod koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance - za ekscipijens			
a) Sertifikata o usklađenosti sa odgovarajućom monografijom Ph.Eur.			

1. Novi sertifikat već odobrenog proizvođača	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IAIN
2. Ažurirani sertifikat već odobrenog proizvođača	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Novi sertifikat novog proizvođača (zamena ili dodavanje)		1, 2, 3, 4, 5	IAIN
<b>b) TCE Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph.Eur. za aktivnu supstancu, odnosno polazni materijal, odnosno reagens, odnosno međuproizvod ili ekscipijens</b>			
1. Novi sertifikat za aktivnu supstancu novog ili već odobrenog proizvođača	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IAIN
2. Novi sertifikat za polazni materijal, odnosno reagens, odnosno međuproizvod, odnosno ili ekscipijens novog ili već odobrenog proizvođača	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Ažurirani sertifikat već odobrenog proizvođača	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

#### Uslovi

1. Specifikacija za puštanje serije leka u promet i specifikacija u roku upotrebe leka ostaju iste.
2. Neizmenjene (isključujući sužavanje) dodatne (u odnosu na Ph.Eur.) specifikacije za nečistoće (isključujući rezidualne rastvarače, pod uslovom da su u skladu sa ICH/VICH) i posebne zahteve vezane za lek (npr. profil veličina čestica, polimorfni oblik), ako je primenjivo.
3. Proces proizvodnje aktivne supstance, polaznog materijala ili reagensa ili međuproizvoda ne uključuje upotrebu materijala humanog ili životinjskog porekla za koje je potrebna procena bezbednosti na viruse.
4. Samo za aktivne supstance, ispitivanje će biti izvršeno neposredno pre upotrebe ukoliko period reanalize (*retest period*) nije uključen u Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph.Eur. ili ukoliko podaci o periodu reanalize već nisu sadržani u dosijeu.
5. Aktivna supstanca ili polazni materijal ili reagens ili međuproizvod ili ekscipijens nisu sterilni.
6. Supstanca nije uključena u veterinarski lek koji se koristi za TSE rizične životinjske vrste.
7. Za veterinarske lekove: nije bilo promene izvora materijala.
8. Za biljne aktivne supstance: proces proizvodnje, fizički oblik, rastvarač za ekstrakciju i odnos između droge i ekstrakta (Drug Extract Ratio, DER) ostaju isti.

#### Dokumentacija

1. Kopija postojećeg (ažuriranog) Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph.Eur.
2. U slučaju dodavanja proizvodne lokacije, u obrascu prijave varijacije treba jasno navesti "sadašnje" i "predložene" proizvođače, kako je navedeno u obrascu prijave varijacije/zahteva za varijaciju već odobrene dokumentacije.
3. Izmenjene i dopunjene odgovarajuće delove dosijea (u CTD dosijeu).
4. Gde je primenjivo, dokument sa informacijama o svim materijalima koji spadaju u domen smernice za minimiziranje rizika za transmisiju spongiformnu encefalopatiju (*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*), uključujući one koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance ili ekscipijensa. Sledeće informacije treba navesti za svaki takav materijal: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od koga supstanca potiče, zemlju porekla životinja i njenu upotrebu. Za centralizovanu proceduru ova informacija treba da se uključi u ažuriranu TSE tabelu A (i B, ako je primenjivo).
5. Za aktivnu supstancu - izjava Kvalifikovane osobe (QP) svakog nosioca dozvole navedenog u prijavi, gde se aktivna supstanca koristi kao polazni materijal, i izjava QP svakog nosioca dozvole navedenog u prijavi kao lica koje je odgovorno za puštanje serije u promet, U tim izjavama treba navesti da proizvođač(i) aktivne supstance koji je naveden u prijavi posluje u skladu sa smernicama dobre proizvođačke prakse za polazni materijal. U određenim okolnostima može se prihvatiti jedna izjava - videti napomenu uz varijaciju br. B.II.b.1. Proizvodnja međuproizvoda takođe zahteva izjavu QP, a u pogledu ažuriranja sertifikata za aktivne supstance i međuproizvode, izjava QP je potrebna samo ukoliko je, u poređenju sa prethodno registrovanom verzijom sertifikata, došlo do promene postojećeg spiska proizvodnih lokacija.

<b>B.III.2 Izmene u cilju usklađenosti sa Ph.Eur. ili nacionalnom farmakopejom države članice</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Izmene specifikacije prethodno nefarmakopejske supstance u cilju usklađivanja sa Ph.Eur. ili nacionalnom farmakopejom države članice</b>			
<b>1. Aktivna supstanca</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IAIN</b>
<b>2. Ekscipijens ili polazni materijal za aktivnu supstancu</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>b) Izmene u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom Ph.Eur. ili nacionalne farmakopeje države članice</b>	<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>c) Izmjena specifikacije koja podrazumeva prelaz sa nacionalne farmakopeje države članice na Ph.Eur.</b>	<b>1, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>

#### **Uslovi**

1. Izmjena je izvršena isključivo za potrebe usklađenosti sa farmakopejom.
2. Dodatne specifikacije na farmakopejsku specifikaciju koje se odnose na specifične karakteristike leka su neizmenjene (npr. profili veličina čestica, polimorfni oblik ili npr. bioesej, agregati).
3. Nema značajnih promena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća osim ako su uvedeni strožiji specifikacijski zahtevi.
4. Dodatna validacija nove ili izmenjene farmakopejske metode nije neophodna.
5. Za biljne aktivne supstance: proces proizvodnje, fizički oblik, rastvarač za ekstrakciju i odnos između leka i ekstrakta (Drug Extract Ratio, DER) ostaju nepromenjeni.

#### **Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Usporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.
3. Podaci o ispitivanju kvaliteta za dve proizvodne serije supstance, koji obuhvataju sva ispitivanja nove specifikacije.
4. Podaci koji pokazuju da je monografija adekvatna za kontrolu supstance, npr. poređenje potencijalnih nečistoća sa napomenom o transparentnosti monografije.
5. Gde je primenjivo, podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku usporedne tabele) za dve proizvodne serije gotovog leka koje sadrže supstancu koja je u skladu sa važećom i predloženom specifikacijom i, dodatno, gde je primenjivo, usporedni profil oslobađanja aktivne supstance za najmanje jednu pilot seriju. Za biljne lekove, mogu se prihvatiti usporedni podaci o raspadljivosti.

Napomena: Nije potrebno prijaviti Agenciji ažurirane monografije evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje Države članice u slučaju da se usklađivanje sa ažuriranom monografijom primenjuje u roku od šest meseci od njenog objavljivanja i vrši se upućivanje na "poslednje izdanje" u dosijeu o leku.

#### **B.IV MEDICINSKA SREDSTVA**

<b>B.IV.1 Izmjena sredstva za doziranje ili primenu leka</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Dodavanje ili zamena sredstva koje nije integralni deo primarnog pakovanja</b>			
<b>1. Sredstvo sa CE znakom</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IAIN</b>
<b>2. Sredstvo bez CE znaka</b>		<b>1, 3, 4</b>	<b>IB</b>

samo za veterinarske  
proizvode

<b>3. Sredstvo za doziranje kod inhalatora</b>			II
<b>b) Ukidanje sredstva</b>	<b>4, 5</b>	<b>1, 5</b>	<b>IAIN</b>
<b>c) Dodavanje ili zamena sredstva koje je integralni deo primarnog pakovanja</b>			II

**Uslovi**

1. Predloženo sredstvo za doziranje mora da vrši preciznu dostavu potrebne doze leka u skladu sa odobrenim načinom primene (uputstvom za doziranje), a rezultati tih ispitivanja moraju biti dostupni.
2. Novo sredstvo je kompatibilno sa lekom.
3. Izmene ne dovode do značajnih izmena i dopuna informacija o leku.
4. I dalje se vrši tačna dostava leka.
5. Za veterinarske lekove, sredstvo nije od ključnog značaja za bezbednost lica koje vrši primenu leka.

**Dokumentacija**

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis, detaljan nacrt i sastav materijala sredstva, dobavljača, gde je primenjivo, i uključujući ažurirane informacije o leku, u zavisnosti od konkretnog slučaja.
2. Dokaz o posedovanju CE znaka.
3. Podaci koji ukazuju na tačnost, preciznost i kompatibilnost sredstva.
4. Uzorci novog sredstva, gde je primenjivo.
5. Potvrda opravdanosti za ukidanje sredstva.

Napomena: napominje se podnosiocima prijava B.IV.1.c) da je u slučaju izmena čija je posledica "novi farmaceutski oblik" neophodno podnošenje zahteva za izdavanje nove dozvole za lek.

<b>B.IV.2 Izmene specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti sredstva za doziranje ili davanje leka za veterinarske lekove</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>c) Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrednosti, koje ima značajan uticaj na kvalitet sredstva</b>			II
<b>d) Ukidanje specifikacijskog parametra koji ima značajan uticaj na kvalitet sredstva</b>			II
<b>e) Dodavanje specifikacijskog parametra kao posledica saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>
<b>f) Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)</b>		<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>

**Uslovi**

1. Izmena nije posledica obaveze iz prethodne procene da se izvrši pregled specifikacijskih graničnih vrednosti (npr. obaveze preuzete u toku procedure za izdavanje dozvole za lek ili postupku varijacije tipa II).
2. Izmena nije posledica neočekivanih događaja koji su se desili u toku proizvodnje.
3. Sve izmene moraju da budu u okvirima trenutno odobrenih graničnih vrednosti.
4. Postupak ispitivanja ostaje isti.
5. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).
2. Usporedna tabela sadašnjih i predloženih specifikacija.
3. Detaljni podaci o novoj metodi analize i sažetak podataka o validaciji.
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije, koji obuhvataju sva ispitivanja u novoj specifikaciji.
5. Obrazloženje/procena rizika u kome se pokazuje da parametar nije značajan.
6. Potvrda opravdanosti za novi specifikacijski parametar i granične vrednosti.

<b>B.IV.3 Izmena postupka ispitivanja sredstva za doziranje ili primenu leka za veterinarske lekove</b>	<b>Uslovi moraju ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)</b>	<b>1, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>c) Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobrena alternativna metoda ispitivanja</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

#### Uslovi

1. Izvršena je odgovarajuća validacija u skladu sa odgovarajućim smernicama i rezultati pokazuju da je novi postupak identičan ili unapređen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja.
2. Metoda analize ostaje ista.
3. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.
4. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za specifikacijski parametar i taj postupak nije prijavljen kroz prijavu varijacije IA/IA(IN)

#### Dokumentacija

1. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja), uključujući opis analitičke metodologije i sažetak podataka o validaciji.
2. Usporedni rezultati validacije ili, ukoliko je opravdano, usporedni rezultati analize koji pokazuju da su sadašnje i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka ispitivanja.

### **B.V. PROMENE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET KOJE SU REZULTAT DRUGIH REGULATORNIH PROCEDURA**

B.V.a) PMF/VAMF\*

<b>B.V.a.1 Uvođenje nove, ažurirane ili izmenjene i dopunjene Dokumentacije o plazmi (<i>Plasma Master File, PMF</i>) u dosije o leku. (PMF 2. korak postupka)</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
--	--	--------------------------------	-----------------------

a) Prvo uvođenje novog PMF koji utiče na karakteristike leka			II
b) Prvo uvođenje novog PMF koji ne utiče na karakteristike leka		1, 2, 3, 4	IB
c) Uvođenje ažuriranog/izmenjenog i dopunjenog PMF kada promene utiču na karakteristike leka		1, 2, 3, 4	IB
d) Uvođenje ažuriranog, odnosno izmenjenog i dopunjenog PMF kada promene ne utiču na karakteristike leka	1	1, 2, 3, 4	IAIN

#### Uslovi

1. Za ažurirani ili izmenjeni i dopunjeni PMF dobijen je sertifikat o usklađenosti sa zakonima Evropske unije u skladu sa Aneksom 1 Direktive 2001/83/EC.

#### Dokumentacija

1. Izjava da su PMF Sertifikat i izveštaj o proceni (*Evaluation Report*) u potpunosti primenjivi na odobreni lek, nosilac PMF je dostavio PMF Sertifikat, izveštaj o proceni i PMF dosije nosiocu dozvole za lek (MAN), (gde nosilac dozvole nije isti kao i nosilac PMF), PMF Sertifikat i izveštaj o proceni zamenjuju prethodnu PMF dokumentaciju dozvole za lek.

2. PMF Sertifikat i izveštaj o proceni (*Evaluation Report*).

3. Ekspertska izjava u kojoj se navode sve promene uvedene kroz sertifikovani PMF i sa evaluacijom njihovog potencijalnog uticaja na lekove, uključujući procenu rizika specifičnih za lek.

4. U obrascu prijave varijacije treba jasno navesti "postojeći" i "predloženi" PMF EMA Sertifikat (broj koda) u MA dosijeu. Kada je primenjivo, u obrascu prijave varijacije treba takođe jasno navesti sve ostale PMF vezane za lek, čak i kada nisu predmet prijave.

\*PMF - Dokumentacija o plazmi (*Plasma Master File*)

VAMF - Dokumentacija o antigenu za vakcinu (*Vaccin Antigen Master File*)

B.V.a.2 Uvođenje nove, ažurirane ili izmenjene i dopunjene Dokumentacije o antigenu za vakcinu ( <i>Vaccin Antigen Master File, VAMF</i> ) u dosijeu o leku. (VAMF 2. korak postupka).	Uslovi koji moraju biti ispunjeni	Neophodna dokumentacija	Tip varijacije
a) Uvođenje novog VAMF			II
b) Uvođenje ažuriranog, odnosno izmenjenog i dopunjenog VAMF kada promene utiču na svojstva gotovog leka		1, 2, 3, 4	IB
c) Uvođenje ažuriranog, odnosno izmenjenog i dopunjenog VAMF kada promene ne utiču na svojstva gotovog leka	1	1, 2, 3, 4	IAIN

#### Uslovi

1. Za ažurirani ili izmenjeni i dopunjeni VAMF dobijen je sertifikat o usklađenosti sa zakonima Evropske unije u skladu sa Aneksom I Direktive 2001/83/EC.

#### Dokumentacija

1 Izjava da su VAMF Sertifikat i izveštaj o proceni (*Evaluation Report*) u potpunosti primenjivi na odobreni lek, nosilac VAMF je dostavio VAMF Sertifikat. izveštaj o proceni i VAMF dosije nosiocu dozvole za lek (MAH), (gde nosilac dozvole nije isti kao i nosilac VAMF), VAMF Sertifikat i izveštaj o proceni zamenjuju prethodnu VAMF dokumentaciju dozvole za lek.

2. VAMF Sertifikat i izveštaj o proceni (*Evaluation Report*).

3. Ekspertska izjava u kojoj se navode sve promene uvedene kroz sertifikovani VAMF i sa evaluacijom njihovog

potencijalnog uticaja na lekove, uključujući procenu rizika specifičnih za lek.

4. U obrascu prijave varijacije treba jasno navesti "postojeći" i "predloženi" VAMF EMA Sertifikat (broj koda) u MA dosijeu. Kada je primenjivo, u obrascu prijave varijacije treba takođe jasno navesti sve ostale VAMF vezane za lek, čak i kada nisu predmet prijave.

#### B.V.b) Arbitražni postupak EMA

<b>B.V.b.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu nakon odluke Evropske komisije u skladu sa arbitražnim postupkom EMA</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Izmenom se implementira ishod upućivanja*</b>		<b>1</b>	<b>IAIN</b>
<b>b) Harmonizacija dosijea o kvalitetu nije deo upućivanja i ažuriranje se vrši u cilju harmonizacije</b>			<b>II</b>

#### Dokumentacija

1. Dokumentacija priložena uz propratno pismo uz prijavu varijacije: Upućivanje na respektivnu odluku Evropske komisije

\*Napomena: Primenjuje se u slučajevima kada nosilac dozvole treba da preduzme mere da bi omogućio državama članicama da se usklade sa odlukom Evropske komisije u roku od 30 dana nakon obaveštenja u skladu sa članom 34(3) Direktive 2001/83/EC i članom 38(3) Direktive 2001/82/EC.

#### B.V.c) Protokol o upravljanju izmenama

<b>B.V.c.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu u cilju primene izmene, na zahtev nadležnog organa, nakon procene protokola o upravljanju izmenama</b>	<b>Uslovi koji moraju biti ispunjeni</b>	<b>Neophodna dokumentacija</b>	<b>Tip varijacije</b>
<b>a) Za primenu izmene nisu potrebni dodatni prateći podaci</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IAIN</b>
<b>b) Za primenu izmene potrebni su dodatni prateći podaci</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>c) Primena izmene za biološki, odnosno imunološki lek</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IB</b>

**Uslovi**

1. Predložene izmene su izvršene u potpunosti u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmenama, koji zahteva da se prijava izvrši odmah nakon primene.

#### Dokumentacija

1. Upućivanje na odobreni protokol o upravljanju izmenama.

2. Izjava da je izmena u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmenama i da rezultati ispitivanja ispunjavaju kriterijume prihvatljivosti koji su navedeni u protokolu. Pored toga, potrebna je izjava da procena uporedivosti nije potrebna za biološke, odnosno imunološke lekove.

3. Rezultati ispitivanja izvršeni su u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmenama.

4. Izmene i dopune odgovarajućih delova dosijea (prikazanih u CTD dosijeu ili EU dosijeu za veterinarske lekove, u zavisnosti od konkretnog slučaja).

5. Kopija odobrenih specifikacije aktivne supstance ili gotovog leka.