

PRAVILNIK O SADRŽAJU ZAHTEVA I DOKUMENTACIJE, KAO I NAČINU DOBIJANJA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Sl. glasnik RS, br. 30/2012

I UVODNA ODREDBA

Sadržina pravilnika

Član 1

Ovim pravilnikom propisuje se sadržaj zahteva za izdavanje dozvole za stavljanje leka u promet (u daljem tekstu: dozvola), sadržaj dokumentacije, kao i način dobijanja, obnove i prenosa dozvole.

II DOBIJANJE DOZVOLE

1. Podnosilac zahteva za izdavanje dozvole

Član 2

Zahtev za izdavanje dozvole Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (u daljem tekstu: Agencija) podnosi:

- 1) proizvođač leka koji ima dozvolu za proizvodnju lekova u Republici Srbiji;
- 2) zastupnik, odnosno predstavnik inostranog proizvođača koji ima sedište u Republici Srbiji;
- 3) zastupnik inostranog pravnog lica koje nije proizvođač tog leka, ali je nosilac dozvole u zemljama Evropske unije (u daljem tekstu: EU) ili u zemljama koje imaju iste zahteve za izdavanje dozvole i koji ima sedište u Republici Srbiji;
- 4) pravno lice sa sedištem u Republici Srbiji na koje je proizvođač leka koji ima dozvolu za proizvodnju lekova u Republici Srbiji preneo dozvolu, odnosno kome je dao pravo za sticanje svojstva nosioca dozvole iz svog proizvodnog programa.

Podnosilac zahteva za izdavanje dozvole iz stava 1. ovog člana (u daljem tekstu: predlagač) mora da ima odgovorno lice za farmakovigilancu, kao i odgovorno lice za dokumentaciju u postupku dobijanja dozvole, njene izmene, dopune i obnove, s kojima je zaključio ugovor o radu s punim radnim vremenom na neodređeno vreme.

Lica iz stava 2. ovog člana, saglasno Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (u daljem tekstu: Zakon), moraju da imaju završen medicinski, stomatološki ili farmaceutski fakultet, odnosno za veterinarske lekove - fakultet veterinarske medicine.

Pored uslova iz stava 2. ovog člana predlagač iz stava 1. tač. 3) i 4) ovog člana mora da ima i lice odgovorno za puštanje serije leka u promet koje ispunjava uslove propisane Zakonom i propisima donetim za sprovođenje Zakona.

Predlagač je odgovoran za dokumentaciju u postupku dobijanja dozvole.

Dozvola se izdaje za lek koji sadrži više alergena, ako je to opravdano, odnosno dozvola se izdaje za radiofarmaceutike koji sadrže više jačina.

Agenciji se ne podnosi zahtev za izdavanje dozvole za radiofarmaceutske lekove koji se pripremaju neposredno pred upotrebu u zdravstvenoj ustanovi, pod uslovom da se pripremaju od radionuklidnih generatora, radiofarmaceutskih kompleta ili radionuklidnih prekursora za koje je izdata dozvola od strane Agencije.

2. Sadržaj zahteva za izdavanje dozvole

Član 3

Zahtev za izdavanje dozvole sadrži:

- 1) propratno pismo za izdavanje dozvole;
- 2) ispunjen obrazac zahteva za izdavanje dozvole;
- 3) dokumentaciju o leku koja je propisana ovim pravilnikom;
- 4) dokaz da su plaćene propisane tarife.

Uz zahtev za izdavanje dozvole predlagač dostavlja Agenciji uzorke lekova u količini od najmanje dva pakovanja za svaku jačinu leka za koje podnosi zahtev. U postupku procene, na zahtev Agencije, predlagač je dužan da dostavi uzorke potrebne za dvostruku laboratorijsku kontrolu kvaliteta leka, kao i odgovarajuće standarde.

U postupku izdavanja dozvole Agencija može da traži i druge podatke značajne za dobijanje dozvole.

Agencija, saglasno Zakonu, u postupku izdavanja dozvole izuzetno može da traži da nadležno ministarstvo izvrši inspekcijski nadzor nad proizvodnjom leka za koji je podnet zahtev za izdavanje dozvole.

Obrazac zahteva iz stava 1. tačka 2) ovog člana podnosi se za svaki farmaceutski oblik i jačinu leka.

Zahtev za dobijanje dozvole dat je na Obrascu 1 koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

a) Propratno pismo

Član 4

Propratno pismo iz člana 3. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu predlagača;
- 2) predmet zahteva;
- 3) ime leka koje može biti zaštićeno (trgovačko) ime, a koje ne može da dovede u zabludu u odnosu na opšte prihvaćeno ime leka, odnosno može biti i internacionalno nezaštićeno ime (INN), generičko ime, naučno ili hemijsko ime, odnosno opšteprihvaćeno ime sa znakom ili imenom proizvođača, odnosno nosioca dozvole ili bez njih; jačinu leka; farmaceutski oblik;

- 4) internacionalni nezaštićeni naziv (INN) ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime;
- 5) predlog veličine pakovanja leka;
- 6) ime proizvođača leka, odnosno svako mesto proizvodnje i svako mesto puštanja serije leka u promet;
- 7) predlog ATC (anatomsko-terapijsko-hemijske) klasifikacione šifre, odnosno ATC veterinarske klasifikacione šifre za lek koji se koristi u veterinarskoj medicini;
- 8) predlog klasifikacije leka, odnosno režima izdavanja leka:
- 9) podatak da li lek ima dozvolu u EU i ako ima dozvolu u EU, navodi se postupak po kome je ta dozvola izdata;
- 10) ako lek ima dozvolu u EU, navodi se nosilac dozvole u EU, kao i podatak da li će lek na teritoriji Republike Srbije da se nalazi sa logom nosioca dozvole u EU;
- 11) datum i potpis odgovornog lica za postupak dobijanja dozvole.

Prpratno pismo iz stava 1. ovog člana je overeno od predlagača i može da se odnosi na više zahteva za izdavanje dozvole.

III SADRŽAJ DOKUMENTACIJE O LEKU

Član 5

Dokumentacija o leku iz člana 3. stav 1. tačka 3) ovog pravilnika za lek koji se koristi u humanoj medicini podnosi se u formatu Opšteg tehničkog dokumenta "*Common Technical Documet*" (u daljem tekstu: CTD dosije), a za veterinarski lek, odnosno imunološki veterinarski lek u Evropskom formatu (u daljem tekstu: Evropski dosije), pod uslovima propisanim ovim pravilnikom.

Član 6

Dokumentaciju o leku iz člana 3. stav 1. tačka 3) ovog pravilnika u pismenom obliku predlagač podnosi Agenciji, na jeziku i pismu koji su u službenoj upotrebi u Republici Srbiji.

Dokumentacija o leku iz stava 1. ovog člana može da se podnese i na engleskom jeziku kao jednom od službenih jezika u upotrebi u EU, osim predloga sažetka karakteristika leka, predloga uputstva za lek i predloga teksta za unutrašnje i spoljnje pakovanja leka, koji se Agenciji podnose isključivo na jeziku i pismu koji su u službenoj upotrebi u Republici Srbiji, u skladu sa Zakonom.

Dokumentacija o leku iz stava 1. ovog člana može da se podnese Agenciji i u formi elektronskog dokumenta.

Ako se dokumentacija dostavlja u CTD dosijeu, Modul 1, Modul 2, Modul 3, Modul 4 i Modul 5 dostavljaju se u pismenoj i elektronskoj formi, s tim da se Modul 4 i Modul 5 dostavljaju u elektronskoj formi, uz izjavu da će ove module dostaviti i u pismenoj formi, u skladu sa Zakonom, u roku od 30 dana na zahtev Agencije.

Modul 1 i Modul 2 dostavljaju se u dva primerka, a Modul 3, Modul 4 i Modul 5 u jednom primerku.

Ako se dokumentacija dostavlja u Evropskom dosijeu I, II, III i IV deo ovog dosijea dostavlja se u pismenoj i elektronskoj formi, s tim da se delovi III i IV dostavljaju u elektronskoj formi, uz izjavu da će ove delove dostaviti i u pismenoj formi.

Deo I dostavlja se u dva primerka, a delovi II, III i IV u jednom primerku.

Ako predlagač dokumentaciju o leku podnosi u formi elektronskog dokumenta, mora da potpiše izjavu da će na zahtev Agencije, a najkasnije, u skladu sa Zakonom, u roku od 30 dana od dana podnošenja dokumentacije o leku u formi elektronskog dokumenta, dokumentaciju da priloži i u pismenom obliku.

Predlagač može da podnese dokumentaciju o leku i u obliku fotokopije originalne dokumentacije, osim ako ovim pravilnikom nije propisana obaveza podnošenja originalne dokumentacije o leku.

Ako predlagač podnosi dokumentaciju o leku u obliku fotokopije, dužan je da Agenciji da pismenu izjavu kojom se potvrđuje verodostojnost fotokopije sa originalnom dokumentacijom.

1. Dokumentacija u CTD dosijeu

Član 7

CTD dosije sastoji se od četiri posebna dela koji se odnose na opšte standardne zahteve sa dokumentacijom i specifične zahteve sa dokumentacijom za određene grupe lekova u odnosu na njihove osobine i poreklo aktivne supstance koji moraju da budu posebno obrađeni i prilagođeni.

a) Prvi deo dokumentacije CTD dosijea

Član 8

Prvi deo dokumentacije CTD dosijea sadrži opšte standardne zahteve sa dokumentacijom u obliku modula, i to:

Modul - Administrativni i regionalni podaci;

1

Modul - Sažeti ekspertski prikazi Modula 3, Modula 4 i - Modula 5;

2

Modul - Podaci o kvalitetu (farmaceutsko-hemijsko-biološki podaci o lekovima sa aktivnom supstancom hemijskog ili biološkog porekla);

3

Modul - Pretklinička ispitivanja leka;

4

Modul - Klinička ispitivanja leka.

5

Pored navedenih modula, u slučaju kada Agencija nema dovoljno podataka o aktivnoj supstanci potrebnih za dobijanje dozvole, kao i za nove aktivne supstance, može da zahteva i dodatnu dokumentaciju, odnosno dosije o aktivnoj supstanci "*Active Substance Master File*" (ASMF) dostavljen od proizvođača aktivne supstance uz propratno pismo, i to otvoreni deo "*Applicants Part*" ASMF, uključujući zatvoreni deo "*Restricted Part*" ASMF.

b) Drugi deo dokumentacije CTD dosijea

Član 9

Drugi deo dokumentacije CTD dosijea obrađen je i prilagođen za sledeće vrste lekova:

- 1) lekove sa dobro poznatom upotrebom u terapiji;
- 2) generičke lekove (suštinski slične lekove);
- 3) generičke hibridne lekove koji zahtevaju dodatne podatke u odnosu na posebne okolnosti (npr. različita so ili estar kod iste aktivne supstance);
- 4) biološki slične lekove;
- 5) lekove koji sadrže fiksne kombinacije aktivnih supstanci;
- 6) lekove za koje se izdaje dozvola pod posebnim okolnostima;
- 7) lekove koji sadrže mešovite podatke u dokumentaciji u Modulu 4 i Modulu 5 (sopstveni pretklinički i klinički podaci koji nedostaju dopunjeni su odgovarajućim bibliografskim podacima).

v) Treći deo dokumentacije CTD dosijea

Član 10

Treći deo dokumentacije CTD dosijea obrađen je i prilagođen za sledeće vrste lekova:

- 1) Biološke lekove;
- 2) Radiofarmaceutike;
- 3) Homeopatske lekove;
- 4) Biljne lekove;
- 5) Lekove koji se koriste za lečenje retkih bolesti ("*Orphan*" lekovi).

Dokumentacija za imunološke lekove i lekove dobijene iz krvi ili krvne plazme humanog porekla sadrži i predlog zbirnog protokola (*Summary lot protocol*) koji sadrži podatke o proizvodnji i kontroli leka.

g) Četvrti deo dokumentacije CTD dosijea

Član 11

Četvrti deo dokumentacije CTD dosijea sadrži specifične zahteve sa podacima za lekove za naprednu terapiju.

2. Struktura i sadržaj Modula 1 CTD dosijea

Član 12

Modul 1 CTD dosijea iz člana 8. ovog pravilnika sadrži sledeće podatke:

- 1.1. Administrativne podatke,
- 1.2. Detaljan prikaz sadržaja dokumentacije u obliku CTD - a,
- 1.3. Podatke o leku,
 - 1.3.1. Predlog sažetka karakteristika leka, predlog teksta spoljnog i unutrašnjeg pakovanja, predlog uputstva za lek,
 - 1.3.2. Nacrt pakovanja (*Mock-up*),
 - 1.3.3. Primerak odštampanog originalnog pakovanja i uputstva za lek,
 - 1.3.4. Konsultacije s ciljnom grupom pacijenata,
 - 1.3.5. Odobreni sažetak karakteristika leka u drugim zemljama, odnosno u zemljama EU i zemljama koje imaju iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole za lek,
 - 1.3.6. Brajevo pismo;
- 1.4. Podatke o ekspertima,
 - 1.4.1. Za kvalitet,
 - 1.4.2. Za pretkliniku,
 - 1.4.3. Za kliniku;
- 1.5. Posebne zahteve za različite vrste aplikacija,
 - 1.5.1. Podatke za zahtev za lek sa dobro poznatom upotrebom,
 - 1.5.2. Podatke za zahtev za generičke, generičke hibridne i biološki slične lekove,
 - 1.5.3. Podatke o produženju perioda zaštite podataka,
 - 1.5.4. Podatke za dozvolu pod posebnim okolnostima;
- 1.6. Podatke za procenu rizika za okolinu,
 - 1.6.1. Podatke za negenetski modifikovane organizme (Ne - GMO),
 - 1.6.2. Podatke za genetski modifikovane organizme (GMO);
- 1.7. Podatke koji se odnose na zaštitu podataka za lekove za lečenje retkih bolesti ("Orphan" lekovi),
 - 1.7.1. Sličnost u odnosu na lek koji je dobio dozvolu,
 - 1.7.2. Zaštita podataka;
- 1.8. Podatke koji se odnose na farmakovigilancu,

1.8.1. Sistem farmakovigilance,

1.8.2. Sistem upravljanja rizicima,

1.8.3. Poslednji Periodični izveštaj o bezbednosti leka (PSUR) ili izjava kojom se obrazlaže nedostavljanje PSUR-a,

1.8.4. Obrazloženi predlog izmenjene dinamike predaje PSUR-a;

1.9. Podatke koji se odnose na klinička ispitivanja,

1.10. Podatke koji se odnose na pedijatriju.

1) Administrativni podaci

Član 13

Administrativni podaci u Modulu 1 CTD dosijea iz člana 8. ovog pravilnika sadrže:

1) Dokaze da predlagač ispunjava propisane uslove (kopija rešenja o upisu predlagača u registar privrednih subjekata; ugovor o zastupanju zaključen između pravnog lica sa sedištem u Republici Srbiji i inostranog proizvođača, odnosno ugovor o zastupanju zaključen između pravnog lica sa sedištem u Republici Srbiji i inostranog pravnog lica koje nije proizvođač tog leka, ali je nosilac dozvole u zemljama EU ili u zemljama koje imaju iste zahteve za izdavanje dozvole za lek, odnosno drugu formu ugovora o spoljnotrgovinskom poslovanju prema zakonu kojim se uređuje spoljnotrgovinsko poslovanje koji sadrži ovlašćenje određenom pravnom licu sa sedištem u Republici Srbiji da u ime i za račun inostranog proizvođača leka, odnosno nosioca dozvole za lek podnese zahtev za izdavanje dozvole, odnosno postane nosilac dozvole za lek (ugovor o distribuciji, poslovno tehničkoj saradnji, kupovini dosijea), kao i overen prevod ugovora, odnosno ugovor o prenosu prava na sticanje svojstva nosioca dozvole zaključen između domaćeg pravnog lica i domaćeg proizvođača);

2) Podatke o leku, kao što su ime leka, internacionalni nezaštićeni naziv (INN) ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime, farmaceutski oblik i jačinu leka, naziv i adresu predlagača, naziv i adresu proizvođača, mesta proizvodnje i puštanja serije leka u promet;

3) Šemu povezanosti svih mesta proizvodnje koja se odnose na proizvodnju aktivne supstance, svih faza proizvodnje gotovog leka, kontrolu kvaliteta leka i puštanje serije leka u promet;

4) Dozvolu za proizvodnju izdatu od nadležnog organa za svako mesto proizvodnje gotovog leka koje je navedeno u šemi povezanosti;

5) Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) koji je izdalo nadležno ministarstvo, odnosno GMP sertifikat izdat od nadležnog organa EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve u pogledu Smernica Dobre proizvođačke prakse, odnosno izjavu kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet (u daljem tekstu: QP izjava), kojom se potvrđuje da se proizvodnja aktivne supstance obavlja u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance, za svako mesto proizvodnje aktivne supstance koje je navedeno u šemi povezanosti. QP Izjava se daje na osnovu provere usaglašenosti proizvodnje aktivne supstance sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance, odnosno provere od strane odgovarajućeg tela, odnosno ovlašćenog lica iz zemlje EU ili druge zemlje koja ima slične zahteve onima koje su propisani u zemljama EU;

Izuzetno, GMP sertifikat mesta proizvodnje aktivne supstance nije neophodan u slučaju aktivne supstance za koju proizvođač poseduje važeći Sertifikat o usklađenosti aktivne supstance sa monografijom Evropske farmakopeje (u daljem tekstu: CEP).

6) Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) izdat od nadležnog ministarstva, odnosno GMP sertifikat izdat od nadležnog organa iz zemlje EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve u pogledu Smernica Dobre proizvođačke prakse, za svako mesto proizvodnje koje predstavlja deo proizvodnog procesa leka, a navedeno je u šemi povezanosti;

7) Pismeni pristanak nosioca dozvole za lek o pravu korišćenja dokumentacije o aktivnoj supstanci u svrhu izdavanja dozvole za lek ("*Letter of access*"), odnosno kopija CEP;

8) Izjavu proizvođača aktivne supstance da će obavestiti proizvođača gotovog leka o bilo kojoj izmeni u proizvodnji ili kvalitetu aktivne supstance;

9) TSE sertifikat kojim se potvrđuje da materijal životinjskog ili humanog porekla koji se koristi u proizvodnji leka ne predstavlja rizik za transmisiju spongiformnu encefalopatiju, odnosno CEP koji sadrži podatke o TSE riziku, ako je potrebno;

10) Dokaz da lek ima dozvolu u zemlji porekla ili zemlji EU (npr. CPP tip A), odnosno dokaz da je lek u postupku dobijanja dozvole u zemlji porekla ili zemlji EU (npr. CPP tip B , odnosno potvrda o podnetom zahtevu za izdavanje dozvole);

11) Spisak zemalja u kojima lek ima dozvolu, sa odobrenim nazivom leka, datumom odobrenja i brojem dozvole, spisak zemalja u kojima je postupak dobijanja dozvole u toku, sa predloženim nazivom leka i datumom podnošenja zahteva, spisak zemalja u kojima je zahtev za izdavanje dozvole odbijen ili u kojima je dozvola ukinuta;

12) Dokaz da se lek nalazi na tržištu u zemlji porekla (CPP tipa A, odnosno *Free Sale Certificate* - FSC sertifikat), odnosno razloge zbog kojih se lek ne nalazi u prometu u toj zemlji;

13) Potvrdu o zaštiti imena leka izdata od nadležnog tela za intelektualnu svojinu Republike Srbije ili međunarodnog nadležnog tela za intelektualnu svojinu ukoliko se u predlogu imena leka nalazi oznaka o zaštiti imena;

14) Sertifikat proizvođača o izvršenoj kontroli kvaliteta dostavljenog uzorka leka;

15) Spisak svih izmena i dopuna dozvole (varijacija) odobrenih u zemlji proizvođača ili odobrenih od strane Evropske agencije za lekove (EMA) sa datumom odobrenja, do dana podnošenja dokumentacije Agenciji, uz izjavu da su sve navedene promene implementirane u dokumentaciji;

16) Podatke potrebne za generičke, generičke hibridne i biološki slične lekove uključujući informacije o zaštiti podataka referentnog leka, o proizvođaču leka koji je korišćen u studiji bioekvivalence, sponzoru ispitivanja, broju studije bioekvivalence, učesnicima u razvoju leka, ispitivanju leka i izradi dokumentacije o leku u postupku izdavanja dozvole za generički, odnosno generički hibridni lek;

17) Podatke o učesnicima u razvoju leka, ispitivanju leka i izradi dokumentacije o leku, ako je potrebno;

18) Ostale podatke na zahtev Agencije koji su potrebni za zaštitu zdravlja ljudi, odnosno koji su potrebni za procenu odnosa koristi i rizika od upotrebe leka.

2) Podaci o leku

Član 14

Podaci o leku navode se u delu 1.3 Modula 1 CTD dosijea i sadrže:

- Predlog sažetka karakteristika leka,
- Predlog uputstva za lek,
- Nacrt pakovanja (*Mock-up*), predlog teksta spoljnog i unutrašnjeg pakovanja (*labelling*),
- Primerak odštampanog originalnog pakovanja i uputstva,
- Odobreni sažetak karakteristika leka u drugim zemljama, (EU i ostalim zemljama koje imaju iste ili slične zahteve za izdavanje dozvole), ako postoji.

a) Predlog sažetka karakteristika leka

Član 15

Predlog sažetka karakteristika leka prilaže se na srpskom jeziku i usaglašen je sa stručnim izrazima koji se koriste u Republici Srbiji.

Predlog sažetka karakteristika leka (SmPC) može da sadrži podatke o lekovima s istom aktivnom supstancom i istim zaštićenim imenom ili opšte prihvaćenim imenom sa zaštitnim znakom ili nazivom proizvođača u različitim jačinama i pakovanjima.

Sažeci karakteristika leka za različite farmaceutske oblike su razdvojeni.

Sažetak karakteristika leka sadrži sledeće podatke:

1. Ime leka, jačinu, farmaceutski oblik;
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav izražen kao sadržaj aktivne supstance i pomoćnih supstanci (pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom) koje su značajne za adekvatnu primenu leka. Potrebno je koristiti opšteprihvaćeno ime supstanci ili hemijski sastav;
3. Farmaceutski oblik;
4. Kliničke podatke,
 - 4.1. Terapijske indikacije,
 - 4.2. Doziranje i način primene kod odraslih, a kada je neophodno i kod dece,
 - 4.3. Kontraindikacije,
 - 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka koja se odnose na pacijenta, a ukoliko je neophodno, i na osoblje koje rukuje lekom i primenjuje ga na pacijenta,
 - 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija,

- 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja,
- 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama,
- 4.8. Neželjena dejstva,
- 4.9. Predoziranje (simptomi, hitne mere koje treba preduzeti, antidoti);
5. Farmakološke podatke,
 - 5.1. Farmakodinamske podatke,
 - 5.2. Farmakokinetičke podatke,
 - 5.3. Pretkliničke podatke o bezbednosti leka;
6. Farmaceutske podatke,
 - 6.1 Listu pomoćnih supstanci,
 - 6.2. Inkompatibilnost,
 - 6.3. Rok upotrebe, kada je neophodno potrebno je navesti i rok upotrebe nakon rekonstitucije ili nakon prvog otvaranja unutrašnjeg pakovanja,
 - 6.4 Posebne mere upozorenja pri čuvanju,
 - 6.5. Prirodu i sadržaj kontaktne ambalaže,
 - 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom);
7. Nositelac dozvole za stavljanje leka u promet;
8. Broj prve dozvole i obnove dozvole;
9. Datum prve dozvole i datum obnove dozvole;
10. Datum revizije teksta.

U sažetku karakteristika leka navodi se podatak da je dozvola izdata kao uslovna dozvola.

Uz predlog sažetka karakteristika leka iz stava 1. ovog člana, predlagač dostavlja i original sažetka karakteristika leka na jeziku zemlje u kojoj je izdata dozvola za lek, kao i prevod na engleski jezik overen od strane sudskog tumača.

Ako postoji razlika između originalnog teksta i predloga sažetka karakteristika leka, predlagač mora označiti i obrazložiti razlike.

U tački 4.1 sažetka karakteristika leka potrebno je navesti ukoliko je lek tradicionalni, tradicionalni biljni lek, odnosno homeopatski lek.

b) Predlog uputstva za lek

Član 16

Predlog uputstva za lek (u daljem tekstu: PIL) prilaže se na srpskom jeziku i usklađen je sa podacima u sažetku karakteristika leka.

Uputstvo za lek odgovara zahtevima utvrđenim propisom kojim se uređuje sadržaj i način obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka i sadržaj uputstva za lek.

Uputstvo za lek mora biti jasno i razumljivo tako da korisniku leka omogući upotrebu na propisani način.

Za lekove koje primenjuju zdravstveni radnici, može u nastavku teksta uputstva za lek, pod naslovom "Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima", da se doda kompletan SmPC ili minimum informacija koje su neophodne zdravstvenom radniku za efikasnu i bezbednu primenu leka, koje mogu lako da se otepe tako da se informacije za pacijenta u PIL i informacije za zdravstvene stručnjake u SmPC jasno razlikuju.

Pomoćne supstance, kao i drugi podaci koji su različiti za svaki pojedini oblik, odnosno jačinu leka moraju biti navedeni za svaki farmaceutski oblik, odnosno jačinu posebno.

Spisak pomoćnih supstanci sa potvrđenim dejstvom obavezno se navodi u uputstvu za lek.

Uz predlog uputstva za lek iz stava 1. ovog člana predlagač dostavlja i original uputstva za lek na jeziku zemlje u kojoj je izdata dozvola za lek, kao i na engleskom jeziku ako je u nekoj od zemalja u kojoj je izdata dozvola za lek odobreno uputstvo za lek na engleskom jeziku, uz naznaku u kojoj zemlji i kad je kao takvo odobreno.

Ako postoji razlika između originalnog teksta i predloga uputstva za lek predlagač mora označiti i obrazložiti razlike.

Uputstvo za lek sadrži podatke navedene po sledećem redosledu:

- 1) podaci potrebni za identifikaciju leka sa podacima o terapijskim indikacijama;
- 2) podaci koji se moraju pročitati pre upotrebe leka;
- 3) podaci za pravilnu upotrebu leka;
- 4) podaci o neželjenim reakcijama na lek;
- 5) podaci o čuvanju i roku upotrebe leka;
- 6) dodatni podaci.

U uputstvu za lek navodi se podatak da je dozvola izdata kao uslovna dozvola.

v) Nacrt pakovanja

Član 17

Nacrt pakovanja (*Mock-up*) predstavlja kopiju slikovnog dvodimenzionalnog prikaza unutrašnjeg i spoljnog pakovanja leka u boji i dostavlja se kao papirna i elektronska verzija.

Nacrt pakovanja iz stava 1. ovog člana sadrži podatke u skladu sa Listom za obeležavanje spoljnog i unutrašnjeg pakovanja koja je data na Obrascu 3 koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

g) Podaci o konsultacijama sa ciljnom grupom pacijenata

Član 18

Podaci o rezultatima procene i konsultacijama s ciljnom grupom pacijenata, odnosno test čitljivosti uputstva za lek (*readability test*) dostavljaju se na zahtev Agencije.

3) Podaci o ekspertima za procenu dokumentacije

Član 19

Podaci o ekspertima navode se u delu 1.4 Modula 1 CTD dosijea.

Podaci o ekspertima za procenu farmaceutske, pretkliničke i kliničke dokumentacije sadrže kratku biografiju eksperta (ime i prezime, obrazovanje, dodatna usavršavanja, zanimanje).

Predlagač za dobijanje dozvole prilaže izjavu eksperta (s potpisom i datumom), kojom se potvrđuje da su u priloženom izveštaju eksperata na adekvatan način procenjeni svi podaci pojedinog dela dokumentacije o gotovom leku.

4) Posebni zahtevi

Član 20

Posebni zahtevi navode se u delu 1.5 Modula 1 CTD dosijea i sadrže podatke za:

1. lek sa dobro poznatom upotrebom;
2. generičke, generičke hibridne i biološki slične lekove;
3. produženje perioda zaštite podataka;
4. dozvolu pod posebnim okolnostima.

a) Podaci za lek sa dobro poznatom upotrebom

Član 21

Podaci za lek sa dobro poznatom upotrebom sadrže sažetak podataka (do pet strana), sa osnovama i dokazima, koji potvrđuju da aktivna supstanca leka ima dobro poznatu upotrebu ("*well-established use*") uz prihvatljiv nivo bezbednosti i efikasnosti.

b) Podaci za generičke, generički hibridne i biološki slične lekove

Član 22

Podaci za generički lek odnose se na sažetak podataka (do pet strana), sa osnovama i dokazima koji potvrđuju da je lek za koji je podnet zahtev generički lek, sa podacima o leku koji se odnose na kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne supstance, farmaceutski oblik, bezbednost i efikasnost aktivne supstance u odnosu na aktivnu supstancu referentnog leka, kao i podatke o bioraspoloživosti i bioekvivalentnosti, ako je primenjivo.

Različite soli, estri, etri , izomeri, smeše izomera, kompleksi ili derivati aktivne supstance mogu se smatrati istom aktivnom supstancom, osim ako se značajno ne razlikuju u osobinama koje se odnose na bezbednost i efikasnost.

Podaci za generički hibridni lek odnose se na sažetak podataka (do pet strana), sa osnovama i dokazima koji potvrđuju da je lek za koji je podnet zahtev generički hibridni lek ("hibrid") i obuhvataju podatke o leku, koji se odnose na aktivnu supstancu, farmaceutski oblik, jačinu, terapijske indikacije i način primene, kao odgovarajuće promene u odnosu na referentni lek, kao i detalje vezane za bioraspoloživost i bioekvivalenciju, ako je primenjivo.

Član 23

Podaci za biološki sličan lek odnose se na sažetak podataka (do pet strana), sa osnovama i dokazima koji potvrđuju da je lek za koji je podnet zahtev biološki sličan lek ("biosimilar") i obuhvataju podatke o biološki sličnom leku, koji se odnose na aktivnu supstancu, polazni materijal i proizvodni proces.

Sažetak iz stava 1. ovog člana sadrži i navođenje podataka o razlikama u odnosu na referentni lek koje se odnose na odgovarajuće osobine, bilo koje druge promene uvedene tokom razvoja leka koje utiču na poređenje, podatke dobijene poređenjem kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti sa referentnim lekom tokom razvoja, kao i referentni lek.

v) Podaci o produženju perioda zaštite podataka

Član 24

Podatke o produženju perioda zaštite podataka od jedne godine podnosi predlagač koji je u toku osam, odnosno deset godina za biotehnoški lek, od izdavanja prve dozvole za referentni lek dobio dozvolu za jednu ili više novih indikacija koje predstavljaju značajno unapređenje terapije tim referentnim lekom.

Podaci iz stava 1. ovog člana odnose se i na lek sa dobro poznatom upotrebom aktivne supstance, bez obzira na postupak dobijanja dozvole, za jednu ili više indikacija koje predstavljaju značajno unapređenje terapije, a na osnovu novih farmakološko-toksikoloških i kliničkih ispitivanja tog leka, kao i za lek za koji je utvrđen novi režim izdavanja na osnovu značajnih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja.

Predlagač dostavlja izveštaj (od pet do deset strana) za podatke iz st. 1. i 2. ovog člana, kojim se potvrđuje da odobrenje "nove indikacije" donosi značajne kliničke koristi u poređenju sa postojećom terapijom.

Izveštaj iz stava 3. ovog člana sadrži potvrdu koja opravdava novu predloženu indikaciju u odnosu na odobrenu indikaciju; podatke o postojećoj terapiji u odnosu na predloženu novu indikaciju; dokumentaciju koja sadrži podatke o razlozima zbog kojih lek za koji je traženo produženje perioda zaštite podataka od jedne godine ima značajniju kliničku korist za novu indikaciju u odnosu na odobrenu terapiju.

g) Podaci za dozvolu pod posebnim okolnostima

Član 25

Podaci za dozvolu pod posebnim okolnostima sadrže:

- 1) izjavu predlagača da nije u mogućnosti da pruži potpune pretkliničke i kliničke podatke o efikasnosti i bezbednosti pod normalnim uslovima korišćenja;
- 2) spisak podataka o pretkliničkoj ili kliničkoj efikasnosti ili bezbednosti koji se ne mogu u potpunosti obezbediti;
- 3) obrazloženje na osnovu čega je podnet zahtev za dozvolu pod posebnim okolnostima;
- 4) predloge sa detaljnim informacijama o određenim procedurama, odnosno obavezama koje predlagač treba da izvrši, a odnose se na bezbednosne procedure, program kliničkih ispitivanja, predlog režima izdavanja na recept ili uz ograničenje za primenu u određenim specijalizovanim oblastima, podatke o leku.

5) Podaci za procenu rizika za okolinu

Član 26

Podaci za procenu rizika za okolinu navode se u delu 1.6 Modula 1 CTD dosijea za lek koji ne sadrži genetski modifikovane organizme (u daljem tekstu: GMO) i odnose se na:

- Izveštaj o proceni rizika leka po životnu sredinu,
- Podatke koji se odnose na rizike po životnu sredinu koji proizlaze iz upotrebe, skladištenja i odlaganja leka, a ne odnose se na rizike koji proizlaze iz sinteze leka,
- Potpunu dokumentaciju za procenu rizika za životnu sredinu.

a) Podaci za genetski modifikovane organizme

Član 27

Podaci za GMO predstavljaju procenu genetskog materijala koji je promenjen na način koji se ne javlja prirodno, razmnožavanjem odnosno rekombinacijom.

Podaci za procenu rizika za ljudsko zdravlje i okolinu (uključujući biljke i životinje) u vezi sa otpuštenim GMO ili proizvodima koji sadrže GMO, sadrže:

- uvod,
- kopije svih pismenih saglasnosti ili odobrenja za namerno puštanje u okolinu GMO u svrhe istraživanja i razvoja,
- kompletnu tehničku dokumentaciju koja sadrži podatke o GMO,
- ekološku procenu rizika,
- rezultate istraživanja koji su sprovedeni za potrebe istraživanja ili razvoja,
- predlog odgovarajuće strategije upravljanja rizikom za lek koji sadrži GMO, kao i plan postmarketinškog praćenja i identifikacije bilo kakvih posebnih pojedinosti koje se navode u sažetku karakteristika leka, uputstvu za lek i nacrtu spoljnog i unutrašnjeg pakovanja;
- odgovarajuće mere radi informisanja javnosti.

6) Podaci koji se odnose na farmakovigilancu

Član 28

Podaci koji se odnose na farmakovigilancu navode se u delu 1.8 Modula 1 CTD dosijea i sadrže detaljan opis sistema farmakovigilance, plan upravljanja rizicima, izveštaj o bezbednosti leka (u daljem tekstu: PSUR), kao i način izrade i učestalost podnošenja PSUR-a, prema propisima o farmakovigilanci.

7) Podaci koji se odnose na klinička ispitivanja

Član 29

Podaci koji se odnose na klinička ispitivanja navode se u delu 1.9 Modula 1 CTD dosijea i sadrže izjavu da su priložena klinička ispitivanja sprovedena u skladu sa Dobrom kliničkom praksom.

3. Struktura i sadržaj Modula 2 CTD dosijea

Član 30

Modul 2 CTD dosijea sadrži sažete ekspertske izveštaje Modula 3, Modula 4. i Modula 5, i to:

- 2.1. Sadržaj Modula 2;
- 2.2. Uvod;
- 2.3. Sažetak o kvalitetu leka;
- 2.4. Pregled prekliničkog ispitivanja ili dokumentacije;
- 2.5. Pregled kliničkog ispitivanja ili dokumentacije;
- 2.6. Sažetak prekliničkog ispitivanja ili dokumentacije:
 - 2.6.1. Tekstualni oblik sažetka farmakoloških podataka,
 - 2.6.2. Tabelarni oblik farmakoloških podataka,
 - 2.6.3. Tekstualni oblik sažetka farmakokinetičkih podataka,
 - 2.6.4. Tabelarni oblik farmakokinetičkih podataka,
 - 2.6.5. Tekstualni oblik sažetka toksikoloških podataka,
 - 2.6.6. Tabelarni oblik toksikoloških podataka;
- 2.7. Sažetak kliničkog ispitivanja ili dokumentacije:
 - 2.7.1. Sažetak biofarmaceutičkih ispitivanja i analitičke metode koje se odnose na njih,
 - 2.7.2. Sažetak ispitivanja iz kliničke farmakologije,
 - 2.7.3. Sažetak o kliničkoj efikasnosti,
 - 2.7.4. Sažetak o kliničkoj bezbednosti,
 - 2.7.5. Sažet pregled pojedinačnih ispitivanja.

1) Sažetak o kvalitetu leka

Član 31

Sažetak o kvalitetu leka podnosi se u delu 2.3 Modula 2 CTD dosijea i sadrži podatke o aktivnoj supstanci; podatke o leku i priloge.

a) Podaci o aktivnoj supstanci

Član 32

Podaci o aktivnoj supstanci iz člana 31. ovog pravilnika sadrže:

- podatke o proizvođaču, odnosno proizvođačima i proizvodnji aktivne supstance,
- specifikaciju aktivne supstance i kratak opis potvrde strukture i izomerizam za nove hemijske supstance (karakterizacija aktivne supstance), sa tabelarnim prikazom rezultata analize,
- kratak pregled potvrde (opravdanosti) specifikacije aktivne supstance, analitičkih metoda i validacije u kontroli aktivne supstance,
- podatke o referentnim standardima ili materijalima,
- podatke o sistemu zatvaranja kontejnera,
- podatke o stabilnosti aktivne supstance, sa tabelarnim prikazom rezultata stabilnosti i protokolom daljeg praćenja stabilnosti

b) Podaci o leku

Član 33

Podaci o leku sadrže:

- sastav leka,
- prikaz farmaceutskog razvoja leka,
- podatke o proizvođaču, odnosno proizvođačima i proizvodnji gotovog proizvoda,
- kratak opis kontrole kvaliteta pomoćnih supstanci,
- specifikaciju gotovog leka (pri puštanju leka u promet i u roku upotrebe) i kratak sažetak potvrde (opravdanosti) specifikacije leka, pregled analitičkih metoda sa validacijom i karakterizacija nečistoća, i tabelarni prikaz rezultata analize,
- podatke o referentnim standardima ili materijalima sa tabelarnim prikazom (ukoliko je potrebno),
- podatke o sistemu zatvaranja kontejnera,
- podatke o stabilnosti leka koji sadrže opis izvedenih studija (uslovi, serije, analitičke metode) sa tabelarnim prikazom rezultata stabilnosti i kratak komentar o rezultatima i zaključcima studije stabilnosti i analizi podataka sa protokolom daljeg praćenja stabilnosti.

v) Prilozi

Član 34

Prilozi iz člana 31. sadrže:

- podatke o proizvodnom prostoru i opremi za biotehnoške lekove,
- procenu bezbednosti koja se odnosi na kontaminaciju mikroorganizmima, prikaz primenjenih mera radi kontrole endogenih mikroorganizama i mikroorganizama koji mogu dovesti do kontaminacije u toku proizvodnje.

2) Pregled pretkliničkog ispitivanja ili dokumentacije

Član 35

Pregled pretkliničkog ispitivanja ili dokumentacije podnosi se u delu 2.4 Modula 2 CTD dosijea i sadrži:

- sažeti pregled pretkliničke procene leka kod životinja ("*in vitro*"). Obrazloženje za izbor odgovarajuće strategije ispitivanja kao i odstupanje od odgovarajućih smernica u ovoj oblasti,
- procenu nečistoća i degradacionih proizvoda zajedno sa njihovim potencijalnim farmakološkim i toksikološkim dejstvima (osim za biološke lekove),
- prikaz bilo koje razlike u hiralnosti, hemijskom obliku, i profilu nečistoća između proizvoda korišćenog u pretkliničkim ispitivanjima i leka za koji se podnosi zahtev za izdavanje dozvole,
- prikaz za biološke lekove o uporedivosti materijala, koji se koristio u pretkliničkim i kliničkim studijama i leka za koji se podnosi zahtev za izdavanje dozvole,
- procenu bezbednosti svake nove pomoćne supstance,
- karakteristike leka dokazane pretkliničkim studijama, kao i prikaz uticaja rezultata na bezbednost leka u nameravanoj kliničkoj upotrebi.

3) Pregled kliničkog ispitivanja ili dokumentacije

Član 36

Pregled kliničkog ispitivanja ili dokumentacije podnosi se u delu 2.4 Modula 2 CTD dosijea i sadrži:

- kritičku analizu kliničkih podataka uključenih u sažetak kliničkog ispitivanja ili dokumentacije i u Modul 5,
- prikaz pristupa kliničkom razvoju leka, uključujući i glavni plan ispitivanja, kao i sprovođenje ispitivanja,
- prikaz kliničkih saznanja, uključujući važna ograničenja kao i procenu odnosa koristi i rizika na osnovu zaključaka kliničkih studija,

- prikaz načina na koji podaci o efikasnosti i bezbednosti podržavaju predloženo doziranje i ciljne indikacije, kao i procenu na koji način će podaci u sažetku karakteristika leka i drugi pristupi optimizovati korist i upravljati rizicima,

- obrazloženje nerešenih problema i problema vezanih za efikasnost i bezbednost, zabeleženih tokom razvoja leka.

4) Sažetak pretkliničkog ispitivanja ili dokumentacije

Član 37

Sažetak pretkliničkog ispitivanja ili dokumentacije podnosi se u delu 2.6 Modula 2 CTD dosijea i sadrži rezultate farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških studija sprovedenih na životinjama ("*in vitro*"), u obliku tekstualno i tabelarno prikazanih sažetaka.

5) Sažetak kliničkog ispitivanja ili dokumentacije

Član 38

Sažetak kliničkog ispitivanja ili dokumentacije podnosi se u delu 2.7 Modula 2 CTD dosijea i sadrži detaljan, činjenični sažetak kliničkih podataka o leku uključenih u Modul 5 i rezultate svih biofarmaceutskih studija, studija kliničke farmakologije, i kliničkih studija efikasnosti i bezbednosti kao i sažetak pojedinačnih studija.

4. Struktura i sadržaj Modula 3 CTD dosijea

Član 39

Modul 3 CTD dosijea sadrži podatke o kvalitetu leka (farmaceutsko-hemijsko-biološke podatke o lekovima sa aktivnom supstancom hemijskog ili biološkog porekla), i to:

3.1. Sadržaj Modula 3

3.2. Podaci:

3.2.S. Aktivna supstanca

3.2.S.1. Opšti podaci:

3.2.S.1.1. Nomenklatura,

3.2.S.1.2. Struktura,

3.2.S.1.3. Opšte osobine;

3.2.S.2. Proizvodnja:

3.2.S.2.1. Mesta proizvodnje,

3.2.S.2.2. Opis postupka proizvodnje i procesne kontrole,

3.2.S.2.3. Kontrola svih polaznih supstanci,

3.2.S.2.4. Kontrola kritičnih faza i intermedijera,

3.2.S.2.5. Validacija proizvodnog procesa, odnosno evaluacija,

3.2.S.2.6. Razvoj proizvodnog procesa;

3.2.S.3 Karakterizacija:

3.2.S.3.1. Objašnjenje strukture i drugih osobina,

3.2.S.3.2. Nečistoće;

3.2.S.4 Kontrola aktivne supstance:

3.2.S.4.1. Specifikacije,

3.2.S.4.2. Analitičke metode,

3.2.S.4.3. Validacija analitičkih metoda,

3.2.S.4.4. Analiza serija,

3.2.S.4.5. Potvrda specifikacija;

3.2.S.5. Referentni standardi ili materijali,

3.2.S.6. Sistem zatvaranja kontejnera,

3.2.S.7. Stabilnost,

3.2.P. Lek - gotov proizvod

3.2.P.1. Opis i sastav leka,

3.2.P.2. Razvoj leka;

3.2.P.3. Proizvodnja:

3.2.P.3.1. Proizvođač,

3.2.P.3.2. Proizvodna formula,

3.2.P.3.3. Opis proizvodnog procesa i procesna kontrola,

3.2.P.3.4. Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda,

3.2.P.3.5. Validacija proizvodnog procesa, odnosno evaluacija;

3.2.P.4. Kontrola ekscipijensa:

3.2.P.4.1. Specifikacije,

3.2.P.4.2. Analitičke metode,

3.2.P.4.3. Validacija analitičkih metoda,

3.2.P.4.4. Potvrda specifikacija,

3.2.P.4.5. Ekscipijensi iz humanog ili životinjskog izvora,

3.2.P.4.6. Novi ekscipijensi;

3.2.P.5. Kontrola kvaliteta leka:

3.2.P.5.1. Specifikacije,

3.2.P.5.2. Analitičke metode,

3.2.P.5.3. Validacija analitičkih metoda,

3.2.P.5.4. Analiza serija,

3.2.P.5.5. Karakterizacija nečistoća,

3.2.P.5.6. Potvrda specifikacija,

3.2.P.6. Referentni standardi ili materijali,

3.2.P.7. Sistem zatvaranja kontejnera,

3.2.P.8. Stabilnost;

3.2.A. Prilozi

3.2.A.1. Prostori i oprema,

3.2.A.2. Evaluacija o bezbednosti leka u vezi sporednih produkata (metaboliti, degradacioni proizvodi),

3.2.A.3. Novi ekscipijensi,

3.2.P. Regionalne informacije,

3.3. Reference iz literature.

5. Struktura i sadržaj Modula 4 CTD dosijea

Član 40

Modul 4 CTD dosijea sadrži podatke o prekliničkim (farmakološko-toksikološkim) ispitivanjima leka, i to:

4.1. Sadržaj Modula 4

4.2. Izveštaji ispitivanja:

4.2.1. Farmakologija

4.2.1.1. Primarna farmakodinamika,

4.2.1.2. Sekundarna farmakodinamika,

4.2.1.3. Farmakologija bezbednosti leka,

4.2.1.4. Farmakodinamske interakcije,

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.2.1. Analitičke metode i izveštaji o validaciji,

4.2.2.2. Resorpcija,

- 4.2.2.3. Distribucija,
- 4.2.2.4. Metabolizam,
- 4.2.2.5. Izlučivanje,
- 4.2.2.6. Farmakokinetičke interakcije (nekliničke),
- 4.2.2.7. Ostala farmakokinetička ispitivanja,
- 4.2.3. Toksikologija
 - 4.2.3.1. Toksičnost posle primene jedne doze leka,
 - 4.2.3.2. Toksičnost posle primene ponovljenih doza leka,
 - 4.2.3.3. Mutagenost,
 - 4.2.3.4. Kancerogenost (karcinogenost),
 - 4.2.3.5. Reproduktivna toksičnost,
 - 4.2.3.6. Lokalna podnošljivost,
 - 4.2.3.7. Ostala toksikološka ispitivanja;
- 4.3. Reference iz literature.

6. Struktura i sadržaj Modula 5 CTD dosijea

Član 41

Modul 5 CTD dosijea sadrži podatke o kliničkim ispitivanjima leka, i to:

- 5.1. Sadržaj Modula 5;
- 5.2. Tabela prikaz svih kliničkih ispitivanja;
- 5.3. Izveštaji o kliničkom ispitivanju:
 - 5.3.1. Izveštaji o ispitivanjima bioraspoloživosti odnosno bioekvivalencije,
 - 5.3.2. Izveštaji o ispitivanjima koji se odnose na farmakokinetiku humanog biomaterijala,
 - 5.3.3. Izveštaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima,
 - 5.3.4. Izveštaji o farmakodinamskim ispitivanjima na ljudima,
 - 5.3.5. Izveštaji o ispitivanju efikasnosti i bezbednosti,
 - 5.3.6. Izveštaji o postmarketinškim iskustvima,
 - 5.3.7. Izveštaji o pojedinačnim slučajevima i test liste pacijenata, ako su priložene;
- 5.4. Reference iz literature.

7. Dokumentacija u evropskom dosijeu za veterinarske lekove

Član 42

Dokumentacija u Evropskom dosijeu podnosi se za veterinarske lekove i veterinarske imunološke lekove, kao i za lekove iz krvi i krvne plazme, radiofarmaceutike, biljne lekove, tradicionalne lekove i tradicionalne biljne lekove i homeopatske lekove koji se primenjuju u veterinarskoj medicini.

Dokumentacija u Evropskom dosijeu za veterinarske lekove sastoji se od četiri dela, i to:

Deo 1 - Administrativna dokumentacija;

Deo 2 - Dokumentacija o kvalitetu (farmaceutsko-hemijsko-biološka dokumentacija);

Deo 3 - Dokumentacija o bezbednosti i ispitivanju rezidua (farmakološko-toksikološka dokumentacija i dokumentacija o ispitivanju rezidua);

Deo 4 - Dokumentacija o efikasnosti (pretklinička i klinička dokumentacija).

a) Deo 1. dokumentacije u Evropskom dosijeu - Administrativna dokumentacija

Član 43

Deo 1. dokumentacije u Evropskom dosijeu iz člana 42. ovog pravilnika koja se odnosi na administrativnu dokumentaciju, sadrži:

- 1.A: Administrativne podatke;
- 1.B: Sažetak karakteristika leka, označavanje i uputstvo za lek;
- 1.C: Ekspertske izveštaje dokumentacije u Evropskom dosijeu.

Član 44

1.A: Administrativni podaci iz člana 43. ovog pravilnika sadrže:

a) ispunjen obrazac zahteva za izdavanje dozvole;

b) dokaze da predlagač ispunjava propisane uslove ili pozivanje na podatke koji su Agenciji već ranije priloženi (dozvola za proizvodnju izdata od nadležnog organa ili ugovor o zastupanju, odnosno dokaz da je predstavništvo upisano u Registar privrednih subjekata);

v) sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) mesta proizvodnje leka (overena kopija ili na zahtev Agencije, original), koji nije stariji od tri godine;

g) spisak zemalja u kojima je lek dobio dozvolu (ime leka pod kojim je dobijena dozvola, datum i broj dozvole), odnosno u kojima je pokrenut postupak za dobijanje dozvole, odnosno u kojima je odbijen zahtev za izdavanje dozvole ili je dozvola ukinuta, odnosno razloge njegovog nepuštanja u promet u toj zemlji, kao i zemlji u kojoj je lek dobio prvu dozvolu;

d) uverenje o farmaceutskom proizvodu (CPP), odnosno dokaz da je lek na tržištu u zemlji porekla (npr. FSC sertifikat). Ako proizvođač proizvodi lek na više mesta proizvodnje ili su mesta proizvodnje u različitim zemljama, Agenciji se prilaže šema njihove povezanosti radi objašnjenja termina zemlja porekla;

đ) podatke o datim uzorcima leka sa podacima o standardima aktivne supstance i ako je to potrebno o standardima degradacionih proizvoda i nečistoća koji su potrebni za ponavljanje dve kompletne laboratorijske analize kvaliteta;

e) PSUR;

ž) ostale podatke na zahtev Agencije koji su potrebni za zaštitu zdravlja, odnosno koji su potrebni za procenu odnosa koristi i rizika od upotrebe leka.

Član 45

1.B: Sažetak karakteristika leka, označavanje i uputstvo za lek iz člana 43. ovog pravilnika sadrži:

1.B.1. Predlog sažetka karakteristika leka (SmPC);

1.B.2. Predlog teksta za unutrašnje i spoljne pakovanje i idejnih rešenja (*mock-up*) ambalaže i predlog uputstva za lek;

1.B.3. Odobreni sažetak karakteristika leka (SmPC) u drugim državama.

Član 46

1.C: Ekspertski izveštaji iz člana 43. ovog pravilnika sadrže:

1.C.1. Uvod (opšte informacije);

1.C.2. Ekspertski izveštaj u odnosu na vrstu zahteva;

1.C.3. Ekspertske izveštaje:

1.C.3.1. Ekspertski izveštaj o kvalitetu (farmaceutsko-hemijsko-biološki);

1.C.3.2. Ekspertski izveštaj o bezbednosti i reziduama (farmakološko-toksikološki i izveštaj o reziduama);

1.C.3.3. Ekspertski izveštaj o efikasnosti (preklinički i klinički).

Ekspertski izveštaji iz stava 1. ovog člana dostavljaju se Agenciji u pismenom ili u pismenom i tabelarnom obliku Evropskog dosijea sa podacima o kvalitetu, efikasnosti i bezbednosti.

Član 47

Periodični izveštaj o bezbednosti veterinarskog leka (PSUR) iz člana 44. stav 1. tačka e) ovog pravilnika sadrži sledeće podatke: uvod, poslednji odobreni sažetak karakteristika leka, preduzete mere iz razloga bezbednosti od strane nadležnih organa u zemljama u kojima je izdata dozvola ili od strane nosilaca dozvole, obim prisustva na tržištu, podatke o nosiocu dozvole i podatke o leku, pojedinačne slučajeve, tabelarni prikaz liste pojedinačnih slučajeva, izveštaj o prijavama neželjenih reakcija, objavljene izveštaje o neželjenim reakcijama, procenu ukupnih podataka o bezbednosti i zabeležene neželjene reakcije kod ljudi u vezi sa upotrebom leka koji se koristi u veterinarskoj medicini, poslednje podatke i zaključak.

Član 48

Predlog sažetka karakteristika veterinarskog leka sadrži:

1. Ime leka;

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav:

- aktivna supstanca (izražena kvalitativno i kvantitativno po jedinici zapremine, mase ili pojedinačne doze),

- pomoćna supstanca (navode se supstance sa potvrđenim dejstvom, kao i njihov sadržaj);

3. Farmaceutski oblik;

4. Kliničke podatke:

4.1. Ciljne vrste životinja (vrste i kategorije životinja za koje je lek namenjen),

4.2. Indikacije (navode se za svaku ciljnu vrstu),

4.3. Kontraindikacije,

4.4. Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu,

4.5. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka:

- Posebne mere opreza pri upotrebi leka kod životinja;

- Posebna upozorenja za osobe koje daju veterinarski lek životinjama;

4.6. Neželjene reakcije,

4.7. Upotrebu tokom graviditeta, laktacije i nošenja jaja,

4.8. Interakcije,

4.9. Doziranje i način primene,

4.10. Predoziranje,

4.11. Karencu;

5. Farmakološke podatke:

5.1. Farmakodinamske podatke,

5.2. Farmakokinetičke podatke,

5.3. Podatke o uticaju na životnu sredinu;

6. Farmaceutske podatke:

6.1. Spisak pomoćnih supstanci (za supstance sa potvrđenim dejstvom potrebno je navesti i sadržaj),

6.2. Inkompatibilnost,

6.3. Rok upotrebe,

6.4. Posebna upozorenja za čuvanje leka,

- 6.5. Vrstu i sadržaj pakovanja,
- 6.6. Posebne mere uništavanja neupotrebljenog leka ili ostatka leka;
7. Naziv i adresu nosioca dozvole;
8. Broj dozvole;
9. Datum izdavanja prve dozvole, odnosno obnove dozvole;
10. Datum revizije teksta;
11. Ograničenja prodaje, distribucije i upotrebe leka.

Član 49

Predlog sažetka karakteristika veterinarskog imunološkog leka sadrži:

1. Ime leka;
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav:
 - aktivna supstanca (izražena kvalitativno i kvantitativno po jedinici zapremine, mase ili pojedinačne doze),
 - pomoćna supstanca (navode se supstance sa potvrđenim dejstvom, kao i njihov sadržaj);
3. Farmaceutski oblik;
4. Kliničke podatke:
 - 4.1. Ciljne vrste životinja (vrste i kategorije životinja za koje je lek namenjen),
 - 4.2. Indikacije (navode se za svaku ciljnu vrstu),
 - 4.3. Kontraindikacije,
 - 4.4. Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu,
 - 4.5. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka:
 - Posebne mere opreza pri upotrebi leka kod životinja,
 - Posebna upozorenja za osobe koje daju veterinarski lek životinjama,
 - Ostala upozorenja,
 - 4.6. Neželjene reakcije,
 - 4.7. Upotrebu tokom graviditeta, laktacije i nošenja jaja,
 - 4.8. Interakcije,
 - 4.9. Doziranje i način primene,
 - 4.10. Predoziranje,
 - 4.11. Karencu;

5. Imunološke podatke;
6. Farmaceutске podatke:
 - 6.1. Spisak pomoćnih supstanci (za supstance sa potvrđenim dejstvom potrebno je navesti i sadržaj),
 - 6.2. Inkompatibilnost,
 - 6.3. Rok upotrebe,
 - 6.4. Posebna upozorenja za čuvanje leka,
 - 6.5. Vrstu i sadržaj pakovanja,
 - 6.6. Posebne mere uništavanja neupotrebljenog leka ili ostatka leka;
7. Naziv i adresu nosioca dozvole;
8. Broj dozvole;
9. Datum izdavanja prve dozvole, odnosno obnove dozvole;
10. Datum revizije teksta;
11. Ograničenja prodaje, distribucije i upotrebe leka.

b) Deo 2. dokumentacije u Evropskom dosijeu - Dokumentacija o kvalitetu

Član 50

Deo 2. dokumentacije u Evropskom dosijeu iz člana 42. ovog pravilnika koja se odnosi na dokumentaciju o kvalitetu leka, odnosno na farmaceutsko-hemijsko-biološku dokumentaciju o veterinarskom leku:

- 2.A: Sastav leka:
 - 2.A.1. Sastav leka,
 - 2.A.2. Pakovanje - kratak opis,
 - 2.A.3. Formulacija za klinička ispitivanja,
 - 2.A.4. Razvoj leka;
- 2.B: Opis procesa proizvodnje:
 - 2.B.1. Proizvodna formula,
 - 2.B.2. Proizvodni proces (sa dijagramom toka procesa i procesnom kontrolom),
 - 2.B.3. Validacija proizvodnog procesa;
- 2.C: Kontrola polaznih supstanci i pakovnog materijala:
 - 2.C.1. Aktivna supstanca
 - 2.C.1.1. Specifikacije i rutinski testovi,

- 2.C.1.1.1. Aktivna supstanca opisana u farmakopeji,
- 2.C.1.1.2. Aktivna supstanca koja nije opisana u farmakopeji,
- 2.C.1.2. Naučni podaci,
- 2.C.2. Ekscipijensi
 - 2.C.2.1. Specifikacije i rutinski testovi,
 - 2.C.2.1.1. Ekscipijensi opisani u farmakopeji,
 - 2.C.2.1.2. Ekscipijensi koji nisu opisani u farmakopeji,
 - 2.C.2.2. Naučni podaci (u slučaju upotrebe novih ekscipijenasa),
- 2.C.3. Materijal za pakovanje - kontaktna ambalaža
 - 2.C.3.1. Specifikacije i rutinski testovi,
 - 2.C.3.2. Naučni podaci (izbor materijala i analitički rezultati);
- 2.D: Posebne mere u cilju sprečavanja prenošenja transmisivnih spongiformnih encefalopatija životinja (TSE);
- 2.E: Kontrola međuproizvoda (ako postoji);
- 2.F: Kontrola gotovog proizvoda:
 - 2.F.1. Specifikacija i rutinski testovi,
 - 2.F.1.1. Zahtevi ispitivanja i kontrolni testovi,
 - 2.F.1.2. Metode ispitivanja,
 - 2.F.2. Naučni podaci,
 - 2.F.2.1. Validacija analitičkih metoda,
 - 2.F.2.2. Analize proizvodnih serija;
- 2.G: Stabilnost:
 - 2.G.1. Testovi stabilnosti za aktivnu supstancu,
 - 2.G.1.1. Testovi stabilnosti za gotov proizvod;
- 2.H: Procenu rizika po životnu sredinu za lekove koji GMO;
- 2Q: Ostale podatke.

v) Deo 3. dokumentacije u Evropskom dosijeu - Dokumentacija o bezbednosti i ispitivanju rezidua

Član 51

Deo 3. dokumentacije u Evropskom dosijeu iz člana 42. ovog pravilnika koja se odnosi na dokumentaciju o bezbednosti leka i ispitivanju rezidua odnosno na farmakološko-toksikološku dokumentaciju i dokumentaciju o ispitivanju rezidua, sadrži:

3.A: Dokumentacija o bezbednosti, (farmakološko-toksikološka dokumentacija):

3.A.1. Precizna identifikacija aktivne supstance (klasifikacija, fizičko-hemijske osobine, nečistoće i dr.),

3.A.2. Farmakološka ispitivanja,

3.A.2.1. Farmakodinamika,

3.A.2.2. Farmakokinetika,

3.A.3. Toksikološka ispitivanja

3.A.3.1. Toksičnost nakon primene jedne doze,

3.A.3.2. Toksičnost nakon primene ponovljenih doza,

3.A.3.3. Podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja,

3.A.3.4. Reproductivna toksičnost i teratogenost,

3.A.3.4.1. Reproductivna toksičnost,

3.A.3.4.2. Embrio-fetalna toksičnost i teratogenost,

3.A.3.5. Mutagenost,

3.A.3.6. Kancerogenost,

3.A.4. Ispitivanje ostalih efekata

3.A.4.1. Posebna ispitivanja (imunotoksičnost, ispitivanja endokrinih funkcija, ispitivanja funkcionalnosti jetre i bubrega, uticaj na enzime, neurotoksičnost, ispitivanja preosetljivosti, iritacije kože i oka, lokalne podnošljivosti itd. prema potrebi),

3.A.4.2. Opažanja na ljudima,

3.A.4.3. Mikrobiološka ispitivanja (uticaj na crevnu floru ljudi i mikroorganizme koji se koriste u procesima prerade hrane),

3.A.4.4. Ispitivanja metabolita, potencijalno opasnih nečistoća, drugih supstanci i formulacija,

3.A.5. Bezbednost po korisnika

3.A.6. Procena rizika po životnu sredinu;

3.B: Dokumentacija o reziduama:

3.B.1. Precizna identifikacija leka - aktivne supstance (poziv na 3.A.1),

3.B.2. Ispitivanja rezidua,

3.B.2.1. Farmakokinetika,

- 3.B.2.2. Eliminacija rezidua,
- 3.B.2.3. Maksimalno dozvoljene količine (MRL),
- 2.B.2.4. Karenca,
- 3.B.3. Analitičke metode za utvrđivanje rezidua.

Agencija može od predlagača tražiti i druge podatke iz člana 42. ovog pravilnika.

g) Deo 4. dokumentacije u Evropskom dosijeu - Dokumentacija o efikasnosti

Član 52

Deo 4. dokumentacije u Evropskom dosijeu iz člana 42. ovog pravilnika koja se odnosi na dokumentaciju o efikasnosti veterinarskog leka, odnosno koji se odnosi na pretkliničku i kliničku dokumentaciju sadrži:

- 4.1. Pretkliničku dokumentaciju:
 - 4.1.A. Kliničku farmakologiju,
 - 4.1.A.1. Farmakodinamiku,
 - 4.1.A.2. Farmakokinetiku,
 - 4.1.B. Podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja,
 - 4.1.C. Rezistenciju,
- 4.2. Kliničku dokumentaciju.

Član 53

Bioekvivalencija, odnosno bioraspoloživost sadrže podatke o proceni biološke raspoloživosti, odnosno o bioekvivalenciji kada je to neophodno.

Ako se zahtev podnosi sa skraćenom dokumentacijom umesto Dela 3. dokumentacije u Evropskom dosijeu koji se odnosi na dokumentaciju o bezbednosti i reziduama i Dela 4. dokumentacije u Evropskom dosijeu koji se odnosi na dokumentaciju o efikasnosti leka, prilaže se studija bioekvivalencije radi potvrde suštinske sličnosti sa referentnim lekom koji je u prometu Republici Srbiji, u državama EU ili u zemljama koje imaju iste zahteve za izdavanje dozvole najmanje šest godina.

Dokumentacija o reziduama sa podacima o ispitivanju rezidua i analitičkim metodama, kod zahteva sa skraćenom dokumentacijom, prilaže se po potrebi, a obavezno u slučaju lekova za intramuskularnu, subkutanu i transdermalnu primenu.

Ako su podaci o bioraspoloživosti, odnosno bioekvivalenciji navedeni kao deo zahteva sa mešovitim podacima, u Delu 4 dokumentacije u Evropskom dosijeu, koji se odnosi na dokumentaciju o efikasnosti leka, navodi se samo referenca na taj dokument.

8. Dokumentacija u Evropskom dosijeu za veterinarske imunološke lekove

Član 54

Dokumentacija u Evropskom dosijeu za veterinarske imunološke lekove sastoji se od četiri dela, i to:

Deo 1 - Administrativna dokumentacija;

Deo 2 - Dokumentacija o kvalitetu - proizvodnja i kontrola;

Deo 3 - Dokumentacija o bezbednosti;

Deo 4 - Dokumentacija o efikasnosti.

a) Deo 1. dokumentacije u Evropskom dosijeu - Administrativna dokumentacija

Član 55

Deo 1. dokumentacije u Evropskom dosijeu iz člana 42. ovog pravilnika koja se odnosi na administrativnu dokumentaciju sadrži:

1.A: Administrativne podatke:

1.A.1 do 1.A.4 - standardan formular zahteva za izdavanje dozvole,

1.A.5 Dokumentacija koja se podnosi u prilogu zahteva (odgovara delu 1.A.5, iz člana 40. stav 1. ovog pravilnika);

1.B: Sažetak karakteristika leka, označavanje i uputstvo za lek:

1.B.1 Predlog sažetka karakteristika leka (SmPC),

1.B.2 Predlog teksta za unutrašnje i spoljnje pakovanje i idejnih rešenja (*mock-up*) pakovanja i predlog uputstva za lek,

1.B.3 Odobreni sažeci karakteristika leka (SmPC) u drugim državama;

1.C: Ekspertske izveštaje:

1.C.1 Uvod (opšte informacije),

1.C.2 Analitički Ekspertski izveštaj,

1.C.3 Ekspertski izveštaj o bezbednosti,

1.C.4 Ekspertski izveštaj o efikasnosti.

Periodični izveštaj o bezbednosti leka (PSUR) za veterinarske imunološke lekove sadrži podatke iz člana 47. ovog pravilnika.

Sažetak karakteristika leka za veterinarske imunološke lekove sadrži podatke iz člana 49. ovog pravilnika.

b) Deo 2. dokumentacije u Evropskom dosijeu - Dokumentacija o kvalitetu

Član 56

Deo 2. dokumentacije u Evropskom dosijeu iz člana 42. ovog pravilnika koja se odnosi na dokumentaciju o kvalitetu - proizvodnji i kontroli, odnosno na fizičko-hemijsku, biološku i mikrobiološku dokumentaciju sadrži:

2.A: Kvalitativni i kvantitativni sastav:

2.A.1. Sastav imunološkog leka,

2.A.2. Pakovanje,

2.A.3. Razvoj leka,

2.B: Opis procesa proizvodnje (sa dijagramom toka procesa i validacijom procesa);

2.C: Proizvodnja i kontrola polaznih supstanci (uključujući posebne mere u cilju sprečavanja prenošenja transmisivnih spongiformnih encefalopatija životinja (TSE));

2.C.1. Polazne supstance opisane u farmakopeji,

2.C.2. Polazne supstance koje nisu opisane u farmakopeji,

2.C.2.1. Polazne supstance biološkog porekla,

2.C.2.2. Polazne supstance koje nisu biološkog porekla,

2.C.2.3. Interna priprema podloga;

2.D: Kontrolu u toku procesa proizvodnje (procesna kontrola);

2.E: Kontrolu gotovog proizvoda;

2.F. Konzistentnost proizvodnih serija

2.G: Stabilnost:

2.G.1. Stabilnost gotovog proizvoda,

2.G.2. Stabilnost proizvoda posle otvaranja, odnosno rekonstitucije;

2.H. Ostale podatke.

v) Deo 3. dokumentacije u Evropskom dosijeu - Dokumentacija o bezbednosti

Član 57

Deo 3. dokumentacije u Evropskom dosijeu iz člana 42. ovog pravilnika koja se odnosi na dokumentaciju o bezbednosti, sadrži ispitivanja bezbednosti i ima sledeću strukturu i sadržaj:

3. A. UVOD I OPŠTI ZAHTEVI

3. B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

3.B.1. Bezbednost primene jedne doze

3.B.2. Bezbednost primene prekomerne doze

3.B.3. Bezbednost višekratne primene jedne doze

3.B.4. Ispitivanje uticaja na reproduktivne performanse

3.B.5. Ispitivanje uticaja na imunološke mehanizme

3.B.6. Posebni zahtevi za žive vakcine

3.B.6.1. Širenje vakcinalnog soja

3.B.6.2. Diseminacija vakcinalnog soja u organizmu imunizovanih jedinki

3.B.6.3. Reverzija virulence

3.B.6.4. Biološke karakteristike vakcinalnog soja

3.B.6.5. Rekombinacija ili genetsko rearanžiranje sojeva

3.B.7. Bezbednost po korisnika

3. B. 8. Ispitivanje rezidua

3.B.9. Interakcije

3. C. TERENSKA ISPITIVANJA

3. D. PROCENA RIZIKA PO ŽIVOTNU SREDINU

3.E. POSEBNI ZAHTEVI ZA VETERINARSKE IMUNOLOŠKE PROIZVODE KOJI SADRŽE GMO

g) Deo 4. dokumentacije u Evropskom dosijeu - Dokumentacija o efikasnosti

Član 58

Deo 4. dokumentacije u Evropskom dosijeu iz člana 42. ovog pravilnika koja se odnosi na dokumentaciju o efikasnosti leka, sadrži podatke o ispitivanju efikasnosti i ima sledeću strukturu i sadržaj:

Uvod

A. Opšti zahtevi

B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

V. TERENSKA ISPITIVANJA

Član 59

U prilogu dokumentacije veterinarskih imunoloških lekova dostavlja se i spisak, kao i kopije citiranih radova na osnovu kojih su predloženi podaci iz stručne literature.

IV NAČIN IZDAVANJA DOZVOLE

Član 60

Dozvola za lek izdaje se na osnovu potpune, odnosno skraćene dokumentacije.

Na izdavanje dozvole za veterinarski lek, na osnovu skraćene dokumentacije, shodno se primenjuju odredbe čl. 65. do 69. ovog pravilnika.

Na izdavanje dozvole za veterinarski lek po ubrzanom postupku shodno se primenjuju odredbe čl. 70. i 71. ovog pravilnika.

1. Dozvola sa potpunom dokumentacijom

Član 61

Zahtev za izdavanje dozvole s potpunom dokumentacijom sadrži sopstvene administrativne, farmaceutsko-hemijsko-biološke, farmakološko-toksikološke i kliničke podatke prema Modulu 1, Modulu 2, Modulu 3, Modulu 4 i Modulu 5 CTD dosijea, odnosno dokumentaciju EU dosijea iz člana 42. ovog pravilnika.

Lek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci, lek s dobro poznatom upotrebom aktivne supstance i lek sa informacijom o pristanku smatraju se lekovima sa potpunom dokumentacijom.

a) Dozvola za lek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci

Član 62

U dokumentaciji za dobijanje dozvole za lek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci koje pre nisu bile odobrene u toj kombinaciji u terapijske svrhe, predlagač je dužan da dostavi podatke o rezultatima novih pretkliničkih ili novih kliničkih ispitivanja (Modul 1-5) koji se odnose na datu kombinaciju aktivnih supstanci, s tim da se ne moraju dostaviti stručne reference o svakoj pojedinačnoj aktivnoj supstanci.

b) Dozvola za lek s dobro poznatom upotrebom aktivne supstance

Član 63

U dokumentaciji za dobijanje dozvole za lek s dobro poznatom upotrebom aktivne supstance, predlagač nije dužan da dostavi sopstvene podatke pretkliničkih i kliničkih ispitivanja iz čl. 40. i 41. ovog pravilnika, već umesto sopstvenih podataka, u Modulu 4 i Modulu 5 dostavlja podatke iz literature objavljene u stručnim publikacijama (bibliografske podatke).

Podaci stava 1. ovog člana sadrže:

- vreme upotrebe aktivne supstance,
- kvantitativni aspekt upotrebe aktivne supstance,
- stepen naučnog interesa za upotrebu aktivne supstance (objavljen u naučnoj literaturi),
- koherentnost naučnih procena.

Vreme upotrebe aktivne supstance ne sme biti manje od deset godina od prve sistematske i dokumentovane primene aktivne supstance kao leka, u Republici Srbiji ili zemljama EU.

Dokumentacija za dobijanje dozvole iz stava 1. ovog člana sadrži sve podatke o aspektima procene bezbednosti i efikasnosti, podatke pre i post marketinških studija, podatke objavljene u stručnim publikacijama koje se odnose na epidemiološke i naročito komparativne epidemiološke

studije kao i dokumentaciju, koja sadrži podatke u korist ili protiv efikasnosti, odnosno bezbednosti.

Podaci iz literature objavljeni u stručnim publikacijama (bibliografski podaci) mogu biti validni dokazi bezbednosti i efikasnosti leka, a ne samo podaci iz testova i kliničkih ispitivanja, ako zahtev za izdavanje dozvole opravdava upotrebu ovih izvora informacija.

Ako pojedini podaci o efikasnosti odnosno bezbednosti nisu opisani u literaturi, predlagač, umesto njih prilaže stručno obrazloženje da nepostojanje podataka ne utiče na konačnu ocenu bezbednosti i efikasnosti leka, što se potvrđuje i u odgovarajućem izveštaju eksperata.

Ekspertski izveštaji o pretkliničkim i kliničkim podacima moraju da sadrže obrazloženje i kritički osvrt na svaki podatak koji se razlikuje od podataka za već odobreni lek. Na osnovu procene, potrebno je doneti odluku da li je već odobreni lek sličan leku za koji je podneta dozvola, bez obzira na postojanje određenih razlika.

Predlagač dostavlja i dokumentaciju o postmarketinškim iskustvima drugih lekova sa istom aktivnom supstancom.

v) Dozvola za lek sa informacijom o pristanku

Član 64

U postupku dobijanja dozvole za lek sa informacijom o pristanku, nosilac dozvole može pismeno dozvoliti korišćenje dokumentacije o kvalitetu, pretkliničkim i kliničkim podacima, za lek koji ima dozvolu u Republici Srbiji.

Zahtev za izdavanje dozvole za lek sa informacijom o pristanku sadrži pored potpune dokumentacije iz Modula 1, i pismeni pristanak nosioca dozvole referentnog leka, koji dozvoljava korišćenje dokumentacije iz Modula 2, Modula 3, Modula 4 i Modula 5 dokumentacije CTD dosijea i dokumentacije EU dosijea iz člana 42. ovog pravilnika, dostavljene prilikom dobijanja dozvole za referentni lek kao i sve dodatno dostavljene dokumentacije.

2. Sadržaj dokumentacije za dobijanje dozvole na osnovu skraćene dokumentacije

Član 65

Zahtev za izdavanje dozvole sa skraćenom dokumentacijom podnosi se za:

- 1) generički lek,
- 2) generički hibridni lek,
- 3) biološki sličan lek.

Zahtev za izdavanje dozvole s skraćenom dokumentacijom sadrži sopstvene administrativne i farmaceutsko-hemijsko-biološke podatke.

1) Generički lek

Član 66

Generički lek je lek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i isti farmaceutski oblik kao i referentni lek i čija je biološka ekvivalencija u odnosu na referentni lek dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti. Istom aktivnom supstancom generičkog leka smatraju se različite soli, estri, etri, izomeri, mešavine izomera, kompleksi ili derivati aktivnih supstanci, osim ako se znatno ne razlikuju po svojoj bezbednosti, odnosno efikasnosti. Istim farmaceutskim oblikom generičkog leka smatraju se različiti oralni oblici leka sa trenutnim oslobađanjem.

Dokumentacija za generički lek iz stava 1. ovog člana dostavlja se prema Modulu 1, Modulu 2, Modulu 3 i Modulu 5 CTD dosijea i sadrži:

- 1) sopstvene podatke predlagača o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju leka;
- 2) podatke o biološkoj ekvivalenciji generičkog leka u odnosu na referentni lek na osnovu odgovarajućih studija biološke raspoloživosti (u Modulu 5), umesto sopstvenih farmakološko-toksikoloških i kliničkih podataka;
- 3) dokaz da je proteklo najmanje osam, odnosno šest godina od dana kada je prva dozvola za referentni lek izdata u Republici Srbiji ili EU;
- 4) ako za referentni lek iz tačke 3) ovog člana nije izdata dozvola u Republici Srbiji, predlagač je obavezan da navede državu EU na koju se poziva, u kojoj referentni lek ima dozvolu, kao i godinu prve dozvole;
- 5) predlog sažetka karakteristika leka i uputstva za lek za Republiku Srbiju, koji mora biti usklađen sa sažetkom karakteristika leka i uputstvom za referentni lek za koji je izdata dozvola u Republici Srbiji ili u zemlji EU, na osnovu potpune dokumentacije o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka, prema važećim zahtevima;
- 6) dokumentaciju u Modulu 5, koja potvrđuje da biološke raspoloživosti dva leka, koji su farmaceutski ekvivalenti, odnosno farmaceutske alternative, primenjena u istoj molarnoj koncentraciji (dozi) pokazuju takav stepen sličnosti da je njihovo dejstvo u odnosu na efikasnost i bezbednost, suštinski isto.

2) Generički hibridni lek

Član 67

Generički hibridni lek je lek koji ne odgovara u potpunosti definiciji generičkog leka, odnosno za koji nije moguće dokazati biološku ekvivalenciju ispitivanjima biološke raspoloživosti, odnosno u slučaju promene jedne ili više aktivnih supstanci, terapijskih indikacija, jačine, farmaceutskog oblika ili načina primene u odnosu na referentni lek.

Dokumentacija za lek iz stava 1. ovog člana dostavlja se prema Modulu 1, Modulu 2, Modulu 3, Modulu 4 i Modulu 5 CTD dosijea.

U slučaju da aktivna supstanca leka iz stava 1. ovog člana, u svom terapijskom delu ima istu strukturu kao i aktivna supstanca referentnog leka, ali je u obliku različitih soli, estera i derivata, predlagač dostavlja dokaz da nema razlike u farmakokinetici i farmakodinamici odnosno toksičnosti koja bi mogla uticati na odnos efikasnost-bezbednost, u suprotnom će se ovaj oblik smatrati novom aktivnom supstancom.

Kada je lek iz stava 1. ovog člana namenjen za drugu terapijsku primenu, ili je drugog farmaceutskog oblika, ili se primenjuje na drugi način, drugim putem ili u drugoj terapijskoj dozi, predlagač dostavlja rezultate odgovarajućih farmakološko-toksikoloških odnosno kliničkih ispitivanja, prema Modulu 4 i Modulu 5 CTD dosijea.

Član 68

Ekspertski izveštaji o pretkliničkim i kliničkim podacima u Modulu 2 CTD - dosija za generički i generički hibridni lek sadrže:

- procenu opravdanosti suštinske sličnosti,
- procenu prihvatljivosti prisutnih nečistoća u aktivnoj supstanci i nečistoća u leku (uključujući razgradne produkte nastale tokom čuvanja),
- procenu studija bioekvivalencije ili obrazloženje za izostavljanje studija bioekvivalencije,
- najnovije podatke iz literature objavljene u stručnim publikacijama (bibliografske podatke), koji se odnose na aktivnu supstancu,
- obrazloženje, na osnovu podataka iz literature objavljenih u stručnim publikacijama ili dodatnim studijama, u ekspertskim izveštajima o pretkliničkim i kliničkim podacima, za svaki podatak naveden u sažetku karakteristika leka koji ne proizlazi iz karakteristika leka odnosno njegove terapijske grupe,
- dodatne podatke, ako se predlagač poziva na suštinsku sličnost, u smislu potvrde ekvivalentne bezbednosti i efikasnosti različitih soli, estara ili derivata aktivne supstance.

3) Biološki sličan lek

Član 69

Biološki sličan lek je lek biološkog porekla sličan referentnom leku biološkog porekla koji ne ispunjava uslove za generički lek u odnosu na razlike u sirovinama i razlike u procesima izrade tog biološki sličnog leka i referentnog leka biološkog porekla.

Uz zahtev za izdavanje dozvole za biološki sličan lek iz stava 1. ovog člana predlagač dostavlja dokumentaciju propisanu za Modul 1, Modul 2, Modul 3 CTD-dosijea, kao i Modul 4 i Modul 5, odgovarajuću dokumentaciju iz EU dosijea za veterinarske imunološke lekove koji treba da sadrže sopstvene podatke o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, radi dokazivanja sličnosti dva biološki slična leka, kao i dokaz da je taj lek dobio dozvolu u EU po centralizovanom postupku.

Zbog različitosti bioloških lekova, pored dokumentacije iz stava 2. ovog člana, na zahtev Agencije dostavljaju se dodatni toksikološki, drugi pretklinički i odgovarajući klinički podaci, na osnovu odgovarajućih naučnih saznanja.

U slučaju kada referentni biološki lek ima više od jedne indikacije, efikasnost i bezbednost biološki sličnog leka mora biti obrazložena, ili ako je potrebno, dokazana posebno, za svaku navedenu indikaciju.

3. Izdavanje dozvole po ubrzanom postupku

Član 70

Dozvola za lek po ubrzanom postupku izdaje se:

- 1) za lek koji se primenjuje u humanoj medicini koji je od najvišeg interesa za zaštitu zdravlja stanovništva, a pre svega u odnosu na terapijske inovacije;
- 2) za lek koji je već dobio dozvolu po centralizovanom postupku.

U zahtevu za izdavanje dozvole po ubrzanom postupku moraju da budu navedeni svi razlozi koji se odnose na zaštitu zdravlja stanovništva i priložena dokumentacija propisana ovim pravilnikom.

a) Sadržaj dokumentacije za izdavanje dozvole po ubrzanom postupku

Član 71

Za lek iz člana 70. tačka 2) ovog pravilnika, dostavlja se dokaz da je lek dobio dozvolu po centralizovanom postupku, dokumentacija na osnovu koje je dobio dozvolu, kao i izjava predlagača da je dostavljena dokumentacija identična dokumentaciji kojom je dobijena dozvola po centralizovanom postupku.

Agencija prihvata ekspertske izveštaje Evropske agencije za lekove, na osnovu kojih je izdata dozvola po centralizovanom postupku.

Uz dokumentaciju iz stava 1. ovog člana dostavlja se hronološki poređan spisak odobrenih varijacija sa odgovarajućom dokumentacijom.

Ako zahtev za izdavanje dozvole po ubrzanom postupku nije potpun, Agencija pismeno obaveštava predlagača da zahtev dopuni u roku od 30 dana od dana dostavljanja pismenog obaveštenja.

Agencija je dužna da najkasnije u roku od 150 dana od dana prijema potpunog zahteva donese odluku o izdavanju dozvole, odnosno odluku o odbijanju zahteva za izdavanje dozvole, na osnovu mišljenja i ocene dokumentacije o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka.

Rok iz stava 5. ovog člana ne teče od dana kada Agencija od podnosioca zahteva zatraži dodatne podatke i nastavlja da teče od dana dostavljanja traženih podataka.

Dozvola za lek izdata po ubrzanom postupku sadrži sve podatke utvrđene propisom kojim se uređuje sadržaj dozvole za stavljanje leka u promet.

4. Izdavanje uslovne dozvole za lekove koji se koriste u humanoj medicini

Član 72

Uz prethodni dogovor sa predlagačem, Agencija može da izda dozvolu uz uslovljavanje predlagača da ispuni konkretne obaveze, koje Agencija proverava jednom u 12 meseci od dana izdavanja uslovne dozvole, u skladu sa Zakonom.

Obaveze koje treba da ispuni predlagač iz stava 1. ovog člana Agencija, u skladu sa Zakonom, objavljuje na sajtu Agencije u roku od osam dana od dana izdavanja uslovne dozvole za lek, kao i rok na koji je uslovna dozvola izdata.

Uslovna dozvola za lek može da se izda za lekove koji se koriste za lečenje, prevenciju ili dijagnostikovanje ozbiljnih i po život opasnih oboljenja, lekove koji se koriste u hitnim slučajevima, lekove koji se koriste za lečenje retkih bolesti, lekove koji su dobili dozvolu po centralizovanom postupku, kao i za druge lekove od većeg javnozdravstvenog interesa.

Za lek iz stava 3. ovog člana koji ima dozvolu po centralizovanom postupku u EU dostavlja se dokaz da je lek dobio dozvolu po centralizovanom postupku, dokumentacija na osnovu koje je dobio dozvolu, kao i izjava predlagača da je dostavljena dokumentacija identična dokumentaciji kojom je dobijena dozvola po centralizovanom postupku.

Uslovna dozvola izdaje se na 12 meseci i može se obnavljati do dostavljanja potpune dokumentacije iz člana 41. ovog pravilnika, ako je korist od primene tog leka za javno zdravlje veća od rizika zbog nedostataka određenih podataka o kliničkim ispitivanjima.

Izuzetno, u hitnim slučajevima u kojima je ugroženo javno zdravlje, uslovna dozvola može se, u skladu sa Zakonom, izdati i bez svih propisanih podataka iz čl. 39. i 40. ovog pravilnika.

Periodični izveštaj o bezbednosti leka za koji je izdata uslovna dozvola nosilac dozvole podnosi Agenciji svakih šest meseci dok traje uslovna dozvola.

Ako se Agenciji dostavi potpuna dokumentacija iz člana 41, odnosno dokumentacija iz čl. 39. i 40, predlagač podnosi zahtev za izdavanje dozvole na pet godina.

Uslovna dozvola može da se izda i po ubrzanom postupku.

U uputstvu za lek, kao i sažetku karakteristika leka mora se navesti podatak da je dozvola izdata kao uslovna dozvola.

5. Izdavanje dozvole pod posebnim okolnostima

Član 73

Izuzetno, i uz prethodni dogovor sa predlagačem, Agencija može da izda dozvolu pod posebnim okolnostima - za lek od posebnog javnozdravstvenog interesa, na 12 meseci od dana izdavanja dozvole pod posebnim okolnostima, uz obavezu predlagača da ispuni obaveze koje se odnose na sprovođenje daljih studija nakon izdavanja dozvole, i obaveštavanje Agencije o svakom neželjenom događaju prilikom upotrebe leka, kao i o preduzetim bezbednosnim merama.

Agencija na zahtev predlagača iz stava 1. ovog člana može da produži dozvolu za lek pod posebnim okolnostima na novih 12 meseci od dana izdavanja ove dozvole, ako su ispunjeni uslovi iz stava 1. ovog člana.

Agencija može da produžava dozvolu za lek pod posebnim okolnostima na novih 12 meseci u skladu sa stavom 2. ovog člana sve dok postoji poseban javnozdravstveni interes za ovim lekom.

Obaveze koje je predlagač iz stava 1. ovog člana dužan da ispuni, kao i rok na koji je izdata dozvola pod posebnim okolnostima objavljuju se na sajtu Agencije najkasnije osam dana od dana izdavanja dozvole pod posebnim okolnostima.

Član 74

Predlagač može da podnese zahtev za izdavanje dozvole pod posebnim okolnostima u slučaju kada nema dokumentaciju koja se odnosi na efikasnost i bezbednost u određenim terapijskim indikacijama, u normalnim uslovima primene.

Predlagač podnosi zahtev za izdavanje dozvole pod posebnim okolnostima u sledećim slučajevima:

- kada su terapijske indikacije za lek toliko retke da se od predlagača ne može očekivati da dostavi potpune dokaze,
- kada se na osnovu sadašnjih naučnih saznanja ne mogu dostaviti potpune informacije,
- kada je prikupljanje potpunih informacija u suprotnosti sa opšte prihvaćenim principima medicinske etike,
- kada prema proceni postoji poseban javnozdravstveni interes.

Član 75

Obaveze predlagača nakon dobijanja dozvole pod posebnim okolnostima odnose se na sprovođenje određenih studija za vreme trajanja dozvole, čiji će rezultati biti osnova za ponovnu procenu odnosa koristi i rizika.

U dozvoli iz stava 1. ovog člana navodi se da se lek izdaje samo uz lekarski recept odnosno uz lekarski recept uz ograničenje za primenu u određenim specijalizovanim oblastima.

U uputstvu za lek i sažetku karakteristika za lek navodi se podatak da je izdata dozvola pod posebnim okolnostima.

6. Procena dokumentacije i rokovi u postupku izdavanja dozvole

Član 76

Agencija razmatra samo onaj zahtev za izdavanje dozvole koji sadrži sve propisane podatke.

Agencija je dužna da u roku od 30 dana od dana podnošenja zahteva utvrdi da je zahtev potpun i da u pismenom obliku obavesti predlagača da je zahtev potpun, odnosno da zahtev nije potpun.

Ako zahtev nije potpun predlagač je dužan da ga na zahtev Agencije dopuni u roku od 30 dana od dana prijema obaveštenja iz stava 2. ovog člana.

Ako predlagač ne dopuni zahtev u roku iz stava 2. ovog člana Agencija će odbaciti zahtev predlagača za izdavanje dozvole kao nepotpun.

Član 77

Agencija razmatra samo onaj zahtev za izdavanje dozvole koji je formalno potpun, o čemu pismeno obaveštava predlagača.

Posle utvrđivanja da je zahtev formalno potpun Agencija vrši stručnu procenu dokumentacije o leku.

Agencija najkasnije u roku od 210 dana od dana prijema potpunog zahteva donosi odluku o izdavanju dozvole, odnosno odluku o odbijanju zahteva za izdavanje dozvole na osnovu ocene dokumentacije o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka.

U postupku stručne procene dokumentacije o leku Agencija može, najkasnije do isteka roka od 180 dana od dana prijema potpunog zahteva, da traži od predlagača dodatne podatke ili dodatnu dokumentaciju (u daljem tekstu: *Clock Stop*) koja je potrebna za ocenu kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti leka.

Clock Stop prestaje da teče kada predlagač dostavi traženu dokumentaciju.

Ako predlagač dostavi podatke, odnosno dodatnu dokumentaciju iz stava 4. ovog člana na osnovu koje i dalje nije moguće izvršiti ocenu kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti leka, Agencija može da traži dodatne podatke ili dodatnu dokumentaciju, u kom slučaju rok iz stava 3. ponovo prestaje da teče do dostavljanja dodatne dokumentacije.

Ako predlagač ne dostavi tražene podatke u skladu sa zahtevima ovog pravilnika u roku iz st. 3. i 4. ovog člana, Agencija će odbiti zahtev za izdavanje dozvole jer nije dokazan kvalitet, odnosno bezbednost ili efikasnost leka.

Član 78

Agencija je dužna da najkasnije u roku od 150 dana od dana prijema potpunog zahteva donese odluku o izdavanju dozvole, odnosno odluku o odbijanju zahteva za izdavanje dozvole na osnovu mišljenja i ocene dokumentacije komisije Agencije o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka.

Odredbe člana 77. ovog pravilnika shodno se primenjuju na izdavanje dozvole po ubrzanom postupku osim u delu koji se odnosi na rok za izdavanja dozvole.

7. Odbijanje zahteva za izdavanje dozvole

Član 79

Agencija odbija zahtev za izdavanje dozvole ako utvrdi:

- 1) da odnos između rizika i koristi nije povoljan pri uobičajenim uslovima primene;
- 2) da lek nema terapijsko dejstvo leka ili da terapijsko dejstvo leka nije dovoljno dokazano od predlagača;
- 3) da kvalitativni i kvantitativni sastav leka ne odgovara podacima iz priložene dokumentacije;
- 4) da dokumentacija nije u skladu sa uslovima propisanim Zakonom i propisima donetim na osnovu Zakona.

V OBNOVA DOZVOLE

Član 80

Dozvola se obnavlja po isteku roka od pet godina na koji je dozvola izdata, a na osnovu ponovne procene odnosa između rizika i koristi.

Nosilac dozvole podnosi zahtev Agenciji za obnovu dozvole najranije 180 dana, a najkasnije 90 dana pre isteka roka važnosti dozvole.

1. Sadržaj zahteva za obnovu dozvole

Član 81

Zahtev za obnovu dozvole sadrži:

- 1) propratno pismo za obnovu dozvole;
- 2) ispunjen obrazac zahteva za obnovu dozvole;
- 3) dokumentaciju o leku koja je propisana ovim pravilnikom;
- 4) dokaz da su plaćene propisane tarife.

Uz zahtev za obnovu dozvole nosilac dozvole dostavlja Agenciji uzorke lekova u količini od najmanje dva pakovanja za svako pakovanje za koje podnosi zahtev.

U postupku procene, na zahtev Agencije, nosilac dozvole je dužan da dostavi uzorke potrebne za dvostruku laboratorijsku kontrolu kvaliteta leka, kao i odgovarajuće standarde.

Obrazac zahteva iz stava 1. tačka 2) ovog člana podnosi se za svaki farmaceutski oblik i jačinu leka.

a) Propratno pismo

Član 82

Propratno pismo iz člana 81. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu predlagača;
- 2) predmet zahteva;
- 3) ime leka;
- 4) internacionalni nezaštićeni naziv (INN) ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime;
- 5) pakovanje leka;
- 6) datum i broj izdate dozvole;
- 7) ime proizvođača leka, odnosno svako mesto proizvodnje i svako mesto puštanja serije leka u promet;
- 8) ATC;
- 9) režim izdavanja leka;
- 10) datum i potpis odgovornog lica za postupak obnove dozvole.

Propratno pismo iz stava 1. ovog člana je overeno od nosioca dozvole i može da se odnosi na više zahteva za obnovu dozvole.

b) Dokumentacija o leku

Član 83

Dokumentacija o leku iz člana 81. stav 1. tačka 3) ovog pravilnika sadrži:

- 1) Administrativne podatke;
- 2) Ekspertske izveštaje o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka;
- 3) Postmarketinške podatke o bezbednosti leka.

v) Administrativni podaci

Član 84

Administrativni podaci iz člana 83. ovog pravilnika sastavni su deo Modula 1 i podnose se u skladu sa CTD dosijeom, odnosno dela I Evropskog dosijeja za veterinarske lekove, ako ovim pravilnikom nije drugačije određeno i sadrže:

- ime leka,
 - INN ili hemijski naziv aktivne supstance,
 - farmaceutski oblik i jačinu leka,
 - kopiju važeće dozvole,
 - naziv i adresu nosioca dozvole,
 - naziv i adresu proizvođača, mesta proizvodnje i puštanja serije leka u promet,
 - šemu povezanosti svih mesta proizvodnje aktivne supstance i leka uključujući i mesto puštanja serije leka u promet,
 - Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) koji je izdalo nadležno ministarstvo, odnosno GMP sertifikat izdat od nadležnog organa EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve u odnosu na Smernice Dobre proizvođačke prakse, odnosno QP izjavu kojom se potvrđuje da se proizvodnja aktivne supstance obavlja u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom za aktivne supstance, za svako mesto proizvodnje aktivne supstance koje je navedeno u šemi povezanosti. QP izjava se daje na osnovu provere usaglašenosti navedenog mesta proizvodnje aktivne supstance sa zahtevima Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance, odnosno od strane odgovarajućeg tela, odnosno ovlašćenog lica iz zemlje EU ili druge zemlje koja ima slične zahteve onima koje su propisani u zemljama EU.
- Izuzetno, GMP sertifikat mesta proizvodnje aktivne supstance nije neophodan u slučaju aktivne supstance za koju proizvođač poseduje važeći Sertifikat o usklađenosti aktivne supstance sa monografijom Evropske farmakopeje (u daljem tekstu: CEP).
- Sertifikat Dobre proizvođačke prakse (GMP sertifikat) koji je izdalo nadležno ministarstvo, odnosno GMP sertifikat izdat od nadležnog organa EU ili druge zemlje koja ima iste ili slične zahteve u odnosu na Smernice Dobre proizvođačke prakse za svako mesto proizvodnje koje predstavlja deo proizvodnog procesa leka, a navedeno je u šemi povezanosti,

- spisak država u kojima lek ima dozvolu ili je u postupku izdavanja dozvole (ime pod kojima je dobio dozvolu za lek, datum i brojevi dozvole),
- podaci o odgovornom licu za farmakovigilancu, kao i o odgovornom licu za dokumentaciju,
- upotpunjen sažetak karakteristika leka, uputstvo za lek sa naznačenim izmenama do dana podnošenja zahteva za obnovu dozvole u Republici Srbiji, kao i sažetak karakteristika leka i uputstvo za lek odobreni u drugoj državi, na engleskom jeziku,
- TSE sertifikat kojim se potvrđuje da materijal životinjskog ili humanog porekla koji se koristi u proizvodnji leka ne predstavlja rizik za transmisiju spongiformnu encefalopatiju, odnosno CEP koji sadrži podatke o TSE riziku, ako je potrebno,
- izjavu nosioca dozvole da su sve promene koje se odnose na lek prijavljene Agenciji,
- spisak za sve varijacije i hitne bezbednosne mere uz kratak opis izmene (u prilogu dati kopije odobrenih, odnosno neodobrenih izmena i posebno naznačiti varijacije koje su uzrokovale izmene u sažetku karakteristika leka, uputstvu za pacijenta i obeležavanju spoljnog i unutrašnjeg pakovanja (u elektronskoj formi),
- podaci o ekspertima za izveštaje o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka.

g) Ekspertski izveštaji

Član 85

Ekspertski izveštaji o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka iz člana 83. ovog pravilnika sastavni su deo Modula 2 CTD dosije, odnosno dela I EU dosije za veterinarske lekove, i sadrže:

1) Ekspertski izveštaj o kvalitetu leka odnosno izjavu eksperata kojom se potvrđuje da je u periodu od davanja dozvole obuhvaćen svaki tehnički i naučni napredak u postupku proizvodnje i kontrole kvaliteta leka, da su prijavljene sve izmene i da su zahtevi za kvalitet za aktivnu supstancu i lek važeći kao i za kvalitativni i kvantitativni sastav leka. Uz izjavu eksperta dostavlja se poslednji odobreni kvalitativni i kvantitativni sastav leka, specifikacije za aktivnu supstancu i lek.

2) Ekspertski izveštaj o bezbednosti i efikasnosti leka sadrži:

a) Izveštaj eksperata o pretkliničkim podacima ili pretklinička ekspertska izjava koja podržava ponovnu procenu odnosa rizika i koristi na osnovu pretkliničkih podataka sakupljenih nakon davanja dozvole, odnosno od poslednje obnove dozvole ili bilo koje nove dostupne informacije.

Ukoliko ne postoje podaci iz tačke 2) podtačka a) ovog člana potrebno je dostaviti izjavu da nema novih raspoloživih pretkliničkih podataka koji bi uticali na izmenu odnosa rizika i koristi.

b) Izveštaj eksperata o kliničkim podacima koji upućuje na trenutni odnos rizika i koristi na osnovu podataka iz Periodičnog izveštaja o bezbednosti i podataka o odnosu bezbednosti i efikasnosti sakupljenih nakon davanja dozvole, odnosno od poslednje obnove dozvole ili bilo koje nove dostupne informacije, a kojim se potvrđuje:

- da nema novih pretkliničkih ili kliničkih podataka koji bi doveli do promene ili do nove procene odnosa koristi i rizika,

- da se nakon perioda od pet godina može sa sigurnošću izdati dozvola na neograničeno vreme,
- da će Agencija biti obavještena o svakom dodatnom podatku značajnom za procenu odnosa rizika i koristi i da nema raspoloživih kliničkih podataka koji menjaju ili zahtevaju novu procenu rizika i koristi.

d) Postmarketinški podaci o bezbednosti leka

Član 86

Postmarketinški podaci o bezbednosti leka sadrže:

- 1) podatke o iskustvima nakon stavljanja leka u promet, ako postoje;
- 2) postmarketinški podaci o bezbednosti leka koji obuhvataju period od izdavanja ili poslednje obnove dozvole, do podnošenja zahteva za obnovu dozvole.

Postmarketinški podaci iz stava 1. tačka 2) ovog člana su:

- odgovarajući pojedinačni periodični izveštaji o bezbednosti leka (PSUR) ili odgovarajući pojedinačni PSUR-ovi i dodatni PSUR ili odgovarajući pojedinačni PSUR-ovi i popis individualnih slučajeva (*line listing*) sa sumarnom tabelom (*summary tabulation*), kojima se pokriva period od najmanje četiri godine i četiri meseca od datuma izdavanja dozvole, odnosno u slučaju naredne obnove pet godina od datuma zaključenja dokumentacije dostavljene u postupku prve obnove dozvole,
- zbirni izveštaj (*Summary Bridging Report - SBR*) za period od najmanje četiri godine i četiri meseca od datuma izdavanja dozvole, odnosno u slučaju naredne obnove pet godina od datuma zaključenja dokumentacije dostavljene u postupku prve obnove dozvole,
- plan upravljanja rizikom u skladu sa propisom kojim se uređuje farmakovigilanca.

Član 87

U postupku obnove, nosilac dozvole, na zahtev Agencije, dostavlja kopiju dozvole u drugim državama i obrazloženje odluke kojom je zahtev za obnovu dozvole odbijen ili je dozvola ukinuta u drugim državama.

Ako Agencija utvrdi da nedostaju bitni podaci o kvalitetu leka nosilac dozvole na zahtev Agencije dostavlja dokumentaciju o kvalitetu leka u obliku Modula 3 u CTD dosijeu, odnosno delu II EU dosijea.

Član 88

Na dokumentaciju o leku shodno se primenjuju odredbe člana 6. ovog pravilnika.

Modul 1 i Modul 2 CTD dosijea dostavlja se u pismenoj i elektronskoj formi i to u dva primerka.

Deo I i deo II EU dosijea, za veterinarske lekove dostavlja se u pismenoj i elektronskoj formi, s tim da se deo I EU dosijea dostavlja u dva pismena primerka.

Član 89

Agencija u roku od 15 dana od dana podnošenja zahteva procenjuje da li je zahtev potpun i obaveštava nosioca dozvole u pismenom obliku da je zahtev potpun, odnosno obaveštava nosioca dozvole da je zahtev nepotpun.

Ako zahtev nije potpun Agencija zahteva od nosioca dozvole da zahtev dopuni u roku od 30 dana od dana prijema obaveštenja iz stava 1. ovog člana.

Ako nosilac dozvole ne dopuni zahtev u roku iz stava 2. ovog člana, Agencija odbacuje zahtev predlagača za dobijanje obnove dozvole, kao nepotpun.

Član 90

Agencija razmatra samo onaj zahtev za obnovu dozvole koji je formalno potpun o čemu pismeno obaveštava predlagača.

Posle utvrđivanja da je zahtev formalno potpun Agencija vrši stručnu procenu dokumentacije o leku.

Agencija najkasnije u roku od 90 dana od dana prijema potpunog zahteva donosi odluku o obnovi dozvole, odnosno odluku o odbijanju zahteva za obnovu dozvole na osnovu mišljenja komisije Agencije i ocene dokumentacije o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti leka.

U postupku stručne procene dokumentacije o leku Agencija može da traži stručnu dopunu dokumentacije koja je potrebna za ocenu kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti leka sa rokom dostavljanja od 30 dana.

Ako Agencija u toku stručne procene dokumentacije o leku utvrdi da nisu prijavljene sve varijacije, rok iz stava 3. ovog člana prestaje da teče do prihvatanja, odnosno odobravanja varijacija koje imaju uticaj na donošenje odluke o obnovi dozvole.

Rok iz stava 3. ne teče od dana kada Agencija od nosioca dozvole zatraži stručnu dopunu dokumentacije i nastavlja da teče od dana dostavljanja zatraženih podataka.

Ako predlagač ne dostavi tražene podatke u roku iz stava 4. ovog člana, Agencija odbija zahtev za obnovu dozvole jer nije dokazan kvalitet, odnosno bezbednost ili efikasnost leka.

Član 91

Nosilac dozvole dužan je da, saglasno Zakonu, u roku do 12 meseci od dana dostavljanja odluke o obnovi dozvole pusti u promet lek u skladu sa odlukom o obnovi dozvole.

2. Izdavanje dozvole na neograničeno vreme

Član 92

Ako Agencija utvrdi da je lek koji je dobio dozvolu u skladu sa ovim zakonom i propisima donetim za sprovođenje ovog zakona bezbedan, na osnovu podataka o farmakovigilanci u periodu od pet godina od dana izdavanja, odnosno obnove dozvole, Agencija izdaje dozvolu na neograničeno vreme.

Ako Agencija u roku iz stava 1. ovog člana utvrdi da lek nije bezbedan na osnovu podataka o farmakovigilanci, dužna je da odbije zahtev za izdavanje dozvole na neograničeno vreme, i u tom slučaju Agencija odlučuje o obnovi dozvole na pet godina.

Agencija može samo jednom da obnovi dozvolu u skladu sa stavom 2. ovog člana, a ako utvrdi na osnovu podataka o farmakovigilanci da i dalje postoje opravdani razlozi za sumnju da lek nije bezbedan, dužna je da ukine dozvolu za lek.

Agencija je dužna da donese odluku o ukidanju dozvole na neograničeno vreme ako na osnovu podataka o farmakovigilanci, pošto je izdala dozvolu na neograničeno vreme, utvrdi da lek nije bezbedan po život i zdravlje ljudi i životinja.

Nosilac dozvole na neograničeno vreme obavezan je da postupa u skladu sa propisom kojim se uređuje farmakovigilanca.

VI PRENOS DOZVOLE

Član 93

Nosilac dozvole, uz odobrenje Agencije, može da prenese dozvolu na drugog nosioca dozvole koji ispunjava uslove propisane zakonom kojim se uređuju lekovi i medicinska sredstva i propisima donetim za sprovođenje tog zakona i koji danom prenosa dozvole postaje novi nosilac dozvole.

Nosilac dozvole podnosi Agenciji zahtev za prenos dozvole na novog nosioca dozvole.

Član 94

Zahtev za prenos dozvole sadrži:

- 1) propratno pismo za prenos dozvole;
- 2) ispunjen obrazac zahteva za prenos dozvole koji sadrži i podatak o saglasnosti nosioca dozvole za prenos dozvole;
- 3) kopiju rešenja o upisu predloženog nosioca dozvole u registar privrednih subjekata; ugovor o zastupanju zaključen između pravnog lica sa sedištem u Republici Srbiji i inostranog proizvođača, odnosno ugovor o zastupanju zaključen između pravnog lica sa sedištem u Republici Srbiji i inostranog pravnog lica koje nije proizvođač tog leka, ali je nosilac dozvole u zemljama EU ili u zemljama koje imaju iste zahteve za izdavanje dozvole za lek, odnosno drugu formu ugovora o spoljnotrgovinskom poslovanju prema zakonu kojim se uređuje spoljnotrgovinsko poslovanje koji sadrže ovlašćenje određenom pravnom licu sa sedištem u Republici Srbiji da u ime i za račun inostranog proizvođača leka odnosno nosioca dozvole za lek podnese zahtev za izdavanje dozvole, odnosno postane nosilac dozvole za lek (ugovor o distribuciji, poslovno tehničkoj saradnji, kupovini dosijeja), kao i overen prevod ugovora, odnosno ugovor o prenosu prava na sticanje svojstva nosioca dozvole zaključen između domaćeg pravnog lica i domaćeg proizvođača);
- 4) ugovor o zastupanju zaključen između domaćeg pravnog lica na koga se dozvola prenosi i inostranog proizvođača, odnosno ugovor o zastupanju zaključen između domaćeg pravnog lica na koga se dozvola prenosi i inostranog pravnog lica koje nije proizvođač tog leka, ali je nosilac dozvole u zemljama EU ili u zemljama koje imaju iste zahteve za izdavanje dozvole, kao i

overen prevod ugovora, odnosno ugovor o prenosu prava na sticanje svojstva nosioca dozvole zaključen između domaćeg pravnog lica i domaćeg proizvođača;

5) kopiju važeće dozvole čiji se prenos traži;

6) dokaz da su plaćene propisane tarife.

Zahtev iz stava 1. tačka 2) ovog člana podnosi se za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje leka.

Zahtev za prenos dozvole dat je na Obrascu 2. koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Član 95

Prpratno pismo iz člana 94. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika sadrži:

1) logo, naziv i adresu predlagača;

2) predmet zahteva;

3) naziv leka, određenu jačinu, farmaceutski oblik i pakovanje leka.

Prpratno pismo iz stava 1. ovog člana može da se odnosi na više zahteva za prenos dozvole.

Član 96

Agencija je dužna da u roku od 15 dana od dana prijema zahteva iz člana 94. ovog pravilnika izvrši formalnu procenu dokumentacije za prenos dozvole.

Ako zahtev iz stava 1. ovog člana nije potpun, Agencija pismeno obaveštava predlagača da zahtev dopuni u roku od 15 dana od dana prijema obaveštenja.

Ako predlagač ne dostavi tražene podatke u roku iz stava 2. ovog člana Agencija će odbaciti zahtev za prenos dozvole, kao nepotpun.

Član 97

Agencija u roku od 60 dana od dana prijema potpunog zahteva za prenos dozvole donosi rešenje kojim odobrava prenos dozvole na novog nosioca dozvole ili odbija zahtev za prenos dozvole.

Rok iz stava 1. ovog člana ne teče od dana kada Agencija od podnosioca zahteva zatraži dodatne podatke i nastavlja da teče od dana dostavljanja traženih podataka.

Agencija izdaje rešenje o prenosu dozvole do isteka roka važenja dozvole čiji se prenos traži.

Agencija dostavlja novom nosiocu dozvole sve odluke o varijacijama podnete do izdavanja rešenja o prenosu dozvole.

Član 98

Novi nosilac dozvole dužan je da najkasnije 12 meseci od dana dostavljanja akta Agencije o prenosu dozvole pusti u promet lek u skladu sa odobrenim prenosom dozvole.

VII PRELAZNA I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 99

Proizvođač koji je, saglasno Zakonu, dužan da uskladi uslove za proizvodnju lekova sa propisima donetim za sprovođenje Zakona, kao i sa smernicama Dobre proizvođačke prakse, može, do isteka roka propisanog Zakonom, umesto sertifikata iz člana 13. stav 1. tačka 6) i člana 84. stav 1. alineja deveta, priložiti mišljenje nadležne inspekcije o ispunjenosti uslova za proizvodnju leka za koji se traži dozvola i koje ne može biti starije od šest meseci od dana podnošenja zahteva za izdavanje dozvole.

Prestanak važenja ranijeg propisa

Član 100

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o postupku i uslovima za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet ("Službeni glasnik RS", broj 93/05).

Stupanje na snagu

Član 101

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

Obrazac 1

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Vojvode Stepe 458, 11 152 Beograd, Srbija, tel.: +381 11/3977219, +381 11/3977218, faks: +381 11/3974340 email: Ova adresa el. pošte zaštićena je od spam napada, treba omogućiti JavaScript da biste je videli

Broj zahteva:	Primio:
Datum prijema:	Datum zahteva za dodatnom dokumentacijom:
Datum dobijanja dodatne dokumentacije:	Datum od kada je zahtev potpun:

Popunjava Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

ZAHTEV ZA IZDAVANJE ILI OBNOVU DOZVOLE ZA LEK

χ **Izdavanje dozvole**

χ **Obnova dozvole**

Lek za upotrebu u humanoj medicini

Lek za upotrebu u veterinarskoj medicini

Naznačiti ukoliko lek spada u neku od sledećih kategorija:

Biljni lek

Tradicionalni lek

Tradicionalni biljni lek

Homeopatski lek

Radiofarmaceutski lek

Lek za lečenje retkih bolesti ("Orphan" lek)

Zahtev za izdavanje dozvole za lek po ubrzanom postupku

Zahtev za izdavanje uslovne dozvole

Zahtev za izdavanje dozvole pod posebnim okolnostima

OSNOVNI PODACI (ispuniti štampanim slovima) ¹
Ime leka:
Aktivna supstanca (<i>INN, odnosno opšte prihvaćeno ime na srpskom</i>):
Farmaceutski oblik:
Jačina:
Pakovanje:
PODACI O NOSIOCU DOZVOLE ZA LEK, ODNOSNO PODNOSIOCU ZAHTEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LEK
PODACI O PODNOSIOCU ZAHTEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LEK

Naziv:	
Skraćeni naziv:	
Adresa:	
Podnosilac zahteva ² :	
χ proizvođač	χ predstavništvo
χ zastupnik ³	ostalo:
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
ODGOVORNO LICE za dokumentaciju u postupku dobijanje dozvole za lek, njene izmene, dopune i obnove u Republici Srbiji	
IME, PREZIME I ZVANJE:	
Adresa:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
ODGOVORNO LICE za farmakovigilancu u Republici Srbiji	
IME, PREZIME I ZVANJE:	
Adresa:	
Telefon:	
Telefaks:	

<i>E-mail:</i>	
NOSILAC DOZVOLE za dobijanje dozvole za lek u zemlji porekla	
Naziv:	
Adresa:	
PROIZVOĐAČ⁴	
Naziv:	
Adresa:	

TIP ZAHTEVA (označite)

<p>Zahtev sa potpunom dokumentacijom</p> <p><input type="checkbox"/> Zahtev sa sopstvenim podacima</p> <p><input type="checkbox"/> Zahtev za lek sa dobro poznatom upotrebom aktivne supstance (bibliografski podaci)</p> <p><input type="checkbox"/> Lek sa informacijom o pristanku⁵</p> <p><input type="checkbox"/> Fiksna kombinacija aktivnih supstanci</p> <p>Zahtev sa skraćenom dokumentacijom</p> <p><input type="checkbox"/> Generički lek</p> <p><input type="checkbox"/> referentni lek registrovan u Republici Srbiji</p> <p><input type="checkbox"/> referentni lek registrovan u zemljama EU</p> <p><input type="checkbox"/> Generički hibridni lek</p> <p><input type="checkbox"/> referentni lek registrovan u Republici Srbiji</p> <p><input type="checkbox"/> referentni lek registrovan u zemljama EU</p>
--

Razlike u odnosu na referenti lek su:

χ promene jedne ili više aktivnih supstanci

χ promene terapijskih indikacija,

χ promene jačine

χ promene farmaceutskog oblika

χ promene načina primene

χ nije moguće dokazati biološku ekvivalenciju ispitivanjima biološke raspoloživosti

χ **Biološki sličan lek**

χ referentni lek registrovan u Republici Srbiji

χ referentni lek registrovan u zemljama EU

Razlike u odnosu na referenti lek su:

χ promene u sirovinama

χ promene u procesima izrade

χ promene u terapijskim indikacijama

χ promene u farmaceutskom obliku

χ promene u jačini (kvantitativne promene aktivne supstance)

χ promene načina primene

χ ostalo

χ Zaštita podataka od jedne godine za novu indikaciju za lek sa sopstvenim podacima

χ Zaštita podataka od jedne godine za novu indikaciju za lek sa dobro poznatom upotrebom

aktivne supstance

χ Zaštita podataka od jedne godine promena klasifikacije

Za zahtev sa skraćenom dokumentacijom popuniti tabelu:

Studije bioekvivalencije DA χ NE χ

Podaci o referentnom leku

Ime, jačina, oblik leka:

Proizvođač:

Datum izdavanja dozvole u
Republici Srbiji:

Datum izdavanja dozvole u
zemljama EU:

PODACI O LEKU

1.	PREDLOG ANATOMSKO TERAPIJSKO HEMIJSKE KLASIFIKACIONE ŠIFRE (ATC), ODNOSNO ATC vet:	
2.	CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA, ODNOSNO KATEGORIJE⁶:	
3.	NAČIN UPOTREBE:	
4.	PAKOVANJE⁷	
	Unutrašnje	

	pakovanje:	
	Spoljnje pakovanje:	
	Količina farmaceutskog oblika unutrašnjem pakovanju:	
	Količina unutrašnjeg pakovanja spoljnjem pakovanju:	
	Dodatna oprema, odnosno medicinska sredstva:	
5.	ROK UPOTREBE:	
5.1	ROK UPOTREBE (pospe prvog otvaranja originalnog pakovanja):	
5.2	ROK UPOTREBE (posle rekonstitucije ili razblaženja):	
5.3	ROK UPOTREBE (posle mešanja premiksa u hranu):	
6.	USLOVI ČUVANJA:	
7.	PREDLOG REŽIMA IZDAVANJA: χ χ bez recepta	na recept
7.1	PREDLOG REŽIMA IZDAVANJA ZA LEK KOJI SE IZDAJE NA RECEPT	

χ na lekarski recept za višekratno (obnovljivo) i jednokratno izdavanje χ na poseban lekarski recept χ na lekarski recept uz ograničenje za primenu
8. PREDLOG IDENTIFIKACIONE ŠIFRE LEKA (EAN-kod)⁸:

Napomena: Ukoliko je potrebno navesti više mesta proizvodnje uključenih u određene proizvodne postupke potrebno je fotokopirati odgovarajuću stranu

PODACI O PROIZVOĐAČU	
9. PODACI O PROIZVOĐAČU (odgovoran za puštanje leka u promet)	
Naziv:	
Skraćeni naziv:	
Adresa:	
Država:	
Broj dozvole za proizvodnju ⁹ :	
ODGOVORNO LICE za dobijanje dozvole za lek proizvođača	
IME, PREZIME I ZVANJE:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
10. MESTA PROIZVODNJE KOJA SU UKLJUČENA U ODREĐENI POSTUPAK PRI PROIZVODNJI LEKA¹⁰	
Naziv:	
Adresa:	
Država:	

	Broj dozvole za proizvodnju ⁹ :	
	ODGOVORNO LICE za proizvodnju	
	IME, PREZIME I ZVANJE:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
	Navesti fazu proizvodnje:	
	DA LI SE REDOVNO OBAVLJA INSPEKCIJA PROIZVOĐAČA, tj. MESTA PROIZVODNJE:	
	<p style="text-align: center;">DA¹¹ χ NE χ</p>	
11.	MESTO GDE SE VRŠI KONTROLA KVALITETA LEKA	
	Naziv:	
	Adresa:	
	Država:	
	ODGOVORNO LICE za puštanje leka u promet	
	IME, PREZIME I ZVANJE:	
	Telefon:	
	Telefaks:	
	<i>E-mail:</i>	
12.	PROIZVOĐAČ AKTIVNE SUPSTANCE¹²	
	Naziv aktivne supstance:	

Naziv proizvođača:	
Adresa:	
Država:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
<p>Priloženi podaci o razvoju, proizvodnji i stabilnosti aktivne supstance (<i>ASMF</i>) ili dosadašnja iskustva i analize koja potvrđuju odgovarajući kvalitet aktivne supstance:</p> <p style="text-align: center;">DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p> <p>ILI</p> <p>Priložen Sertifikat o usklađenosti sa monografijama evropske farmakopeje (<i>European Pharmacopoeia Certificate of Suitability</i>):</p> <p style="text-align: center;">DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>	
13. PRAVNA LICA KOJA SU NA OSNOVU UGOVORA UČESTVOVALA U STUDIJAMA BIOEKVIVALENCIJE ILI PRI VALIDACIJI PROCESA PROIZVODNJE DERIVATA KRVI, ako je potrebno¹³	
Naziv studije	
Broj protokola studije	
Naziv:	
Adresa.	
Država:	
Telefon:	
Telefaks:	

<i>E-mail:</i>	
----------------	--

PODACI O SASTAVU LEKA

14. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LEKA (AKTIVNE SUPSTANCE I EKSCIPIJENSI)¹⁴

Naziv leka	količina	Jedinica mere	Referenca (npr. evropska farmakopeja itd.)
------------	----------	---------------	--

AKTIVNE SUPSTANCE (INN NA SRPSKOM JEZIKU):

--

POMOĆNE SUPSTANCE (INN NA SRPSKOM JEZIKU):

15. LISTA MATERIJALA ŽIVOTINJSKOG ILI HUMANOG POREKLA KOJI SU BILI UKLJUČENI U PROCES PROIZVODNJE:

χ NIJE IH BILO

χ UKLJUČENI SU BILI (označi odgovarajuća polja):

Naziv	AS	E	R	A-TSE	A-O	H	TSE sert.
-------	----	---	---	-------	-----	---	-----------

1.	χ	χ	χ	χ	χ	χ	χ
----	---	---	---	---	---	---	---

2.	χ	χ	χ	χ	χ	χ	χ
----	---	---	---	---	---	---	---

3.	χ	χ	χ	χ	χ	χ	χ
----	---	---	---	---	---	---	---

4.	χ	χ	χ	χ	χ	χ	χ
----	---	---	---	---	---	---	---

itd.

AS - aktivna supstanca,
E - ekscipijens;
R - reagensi ili kulture medijuma (uključujući one za pripremu *master* ili radne banke ćelija);
A-TSE - životinjsko poreklo, osetljivo na *TSE*;
A-O - životinjsko poreklo, ostalo;
H - humano poreklo;

	TSE sertifikat¹⁵.		
16. DA LI POSTOJI SERTIFIKAT ZA PLASMA MASTER FILE (PMF):	<input type="checkbox"/> NE		
	<input type="checkbox"/> DA¹⁶ , sertifikat se odnosi na:		
	AS	E	R
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	AS - aktivna supstanca; E - ekscipijens; R - reagensi ili kulture medijuma (uključujući one za pripremu <i>master</i> ili radne banke ćelija). Nosilac <i>PMF</i> sertifikata/podnosilac zahteva za <i>PMF</i> sertifikat:		
	DA LI POSTOJI SERTIFIKAT ZA VACCINE ANTIGEN MASTER FILE (VAMF) <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> DA¹⁷ Nosilac <i>VAMF</i> sertifikata/podnosilac zahteva za <i>VAMF</i> sertifikat:		
	Broj sertifikata ili zahteva:		
Datum podnošenja zahteva:			
Datum izdavanja ili poslednje obnove sertifikata:			
17. DA LI LEK SADRŽI ILI SE SASTOJI OD GENETSKI MODIFIKOVANIH ORGANIZAMA (GMO):	<input type="checkbox"/> NE		
	<input type="checkbox"/> DA		
	<input type="checkbox"/> priloženi dokazi nadležnog organa da je proizvod u skladu sa zakonima o zaštiti okoline ¹⁸ <input type="checkbox"/> nisu priloženi dokazi odgovornih organa da je proizvod u skladu sa zakonima o zaštiti okoline		
18. PODACI O MAKSIMALNOM NIVOU REZIDUA (MRL) - ZA VETERINARSKLE LEKOVE ZA ŽIVOTINJE ČIJA SE TKIVA, ORGANI I PROIZVODI KORISTE ZA ISHRANU LJUDI:			

19.	PODACI O KARENCI - ZA VETERINARSKE LEKOVE ZA ŽIVOTINJE ČIJA SE TKIVA, ORGANI I PROIZVODI KORISTE ZA ISHRANU LJUDI:
20.	PODACI O PREMIKSU - ZA LEKOVE ZA UPOTREBU U VETERINARSKOJ MEDICINI:
21.	OSTALI RELEVANTNI PODACI (npr. CILJNA VRSTA ŽIVOTINJA, ODNOSNO KATEGORIJA) - ZA LEKOVE ZA UPOTREBU U VETERINARSKOJ MEDICINI:

22. **Za lekove koji su registrovani nekom od evropskih procedura:**

Centralizovana procedura

Decentralizovana procedura
Referentna zemlja:

Broj procedure:

Datum izdavanja dozvole:

Ostale zemlje članice u proceduri (popuniti odgovarajući kvadratić u tabeli prema skraćenici iz liste zemalja Evropske unije):

AT	<input checked="" type="checkbox"/>	BE	<input checked="" type="checkbox"/>	BG	<input checked="" type="checkbox"/>	CY	<input checked="" type="checkbox"/>	CZ	<input checked="" type="checkbox"/>	DE	<input checked="" type="checkbox"/>	DK	<input checked="" type="checkbox"/>	EE	<input checked="" type="checkbox"/>
EL	<input checked="" type="checkbox"/>	ES	<input checked="" type="checkbox"/>	FI	<input checked="" type="checkbox"/>	FR	<input checked="" type="checkbox"/>	HU	<input checked="" type="checkbox"/>	IE	<input checked="" type="checkbox"/>	IS	<input checked="" type="checkbox"/>	IT	<input checked="" type="checkbox"/>
LI	<input checked="" type="checkbox"/>	LT	<input checked="" type="checkbox"/>	LU	<input checked="" type="checkbox"/>	LV	<input checked="" type="checkbox"/>	MT	<input checked="" type="checkbox"/>	NL	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	<input checked="" type="checkbox"/>	PL	<input checked="" type="checkbox"/>
PT	<input checked="" type="checkbox"/>	RO	<input checked="" type="checkbox"/>	SE	<input checked="" type="checkbox"/>	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	SK	<input checked="" type="checkbox"/>	UK	<input checked="" type="checkbox"/>				

Procedura međusobnog priznavanja
Referentna zemlja:

Broj procedure:

Datum izdavanja dozvole:

Ostale zemlje članice u proceduri (popuniti odgovarajući kvadratić u tabeli prema skraćenici iz liste zemalja Evropske unije):

AT	⌘	BE	⌘	BG	⌘	CY	⌘	CZ	⌘	DE	⌘	DK	⌘	EE	⌘
EL	⌘	ES	⌘	FI	⌘	FR	⌘	HU	⌘	IE	⌘	IS	⌘	IT	⌘
LI	⌘	LT	⌘	LU	⌘	LV	⌘	MT	⌘	NL	⌘	NO	⌘	PL	⌘
PT	⌘	RO	⌘	SE	⌘	SI	⌘	SK	⌘	UK	⌘				

Spisak zemalja sa skraćenicama

Skraćenica/ Naziv zemlje	Skraćenica/ Naziv zemlje	Skraćenica/ Naziv zemlje	Skraćenica/ Naziv zemlje	Skraćenica/ Naziv zemlje
-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

AT Austrija	DK Danska	HU Mađarska	LU Luksemburg	PT Portugal
BE Belgija	EE Estonija	IE Irska	LV Letonija	RO Rumunija
BG Bugarska	EL Grčka	IS Island	MT Malta	SK Slovačka
CY Kipar	ES Španija	IT Italija	NL Holandija	SL Slovenija
CZ Češka	FI Finska	LI Lihtenštajn	NO Norveška	SE Švedska
DE Nemačka	FR Francuska	LT Litvanija	PL Poljska	UK Velika Britanija

⌘	Nacionalna Dozvole za lek u drugim državama	procedura	Da li je lek u prometu?
država: naziv leka: broj dozvole i datum izdavanja:			⌘ Da ⌘ Ne

država: naziv leka: broj dozvole i datum izdavanja:		leka:
država: naziv leka:		

broj dozvole i datum izdavanja:	
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
država: naziv broj dozvole i datum izdavanja:	leka:
U postupku registracije:	DRŽAVA:

	datum DRŽAVA: datum zahteva:	zahteva:		
ZAHTEV ODBIJEN:	država: datum odbijanja razlog:	zahteva:		
PREDLAGAČ POVUKAO ZAHTEV PRE IZDAVANJA DOZVOLE:	DRŽAVA: datum naziv razlog povlačenja:	povlačenja: leka:		
NOSILAC DOZVOLE POVUKAO LEK SA TRŽIŠTA:	DRŽAVA: datum naziv razlog povlačenja:	povlačenja: leka:		
NADLEŽNI ORGAN DRŽAVE POVUKAO LEK SA TRŽIŠTA:	DRŽAVA: datum naziv razlog povlačenja:	povlačenja: leka:		
PODACI O DOKUMENTACIJI				
23.	SADRŽAJ	DOKUMENTACIJE:		
	χ Opšti tehnički dokument (CTD)			
	χ Evropski dosije			
23.1	Navesti tačan broj fajlova (original+kopija) svakog dela dokumentacije:			
	EVROPSKI DOSIJE:	χ	OPŠTI TEHNIČKI DOKUMENT:	χ
	Deo I	χ	Modul 1	χ
	Deo II	χ	Modul 2	χ
	Deo III	χ	Modul 3	χ
	Deo IV	χ	Modul 4	χ

	PSUR	χ	Modul 5	χ
	SmPC, PIL	χ	PSUR	χ
	Nacrt pakovanja	χ	SmPC, PIL	χ
			Nacrt pakovanja	χ
	Dodatno (navesti šta)	χ	Dodatno (navesti šta)	χ

24. LISTA VARIJACIJA - kod obnove dozvole

Hronološka lista, datumi dozvola za uvođenje varijacije ili prijave i kratak opis varijacija, koje su bile uvedene od poslednje obnove ili od izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet, ako se radi o prvoj obnovi.

Datum	Kratak opis
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

25. LISTA PRILOŽENIH DOKUMENATA

25.1 χ Dokaz o izvršenoj uplati

25.2 χ Rešenje o registraciji pravnog ili fizičkog lica u Republici Srbiji

25.3 χ Ugovor o poslovno tehničkoj saradnji

25.4 χ CV odgovornog lica za dokumentaciju

25.5 χ CV odgovornog lica za farmakovigilancu

25.6	χ Dozvola za proizvodnju
25.7	χ Šema povezanosti različitih mesta proizvodnje uključenih u različite proizvodne postupke u proizvodnji
25.8	χ GMP Sertifikat nadležnog organa i sledeće podatke
	- datum poslednje inspekcije;
	- naziv nadležnog organa koji je izvršio nadzor
	- tip inspekcije i izveštaj inspektora
25.9	χ Pismeni pristanak nosioca dozvole za lek o pravu korišćenja dokumentacije o aktivnoj supstanci u svrhu izdavanja dozvole za lek ("Letter of access"), odnosno kopija CEP (<i>European Pharmacopoeia certificate of suitability</i>)
25.10	χ TSE sertifikat
25.11	χ PMF sertifikat
25.12	χ VAMF sertifikat
25.13	χ Saglasnost u pisanoj formi nadležne institucije koje se odnosi na oslobađanje GMO u spoljašnju sredinu
25.14	χ Pismeni pristanak nosioca dozvole referentnog leka, koji dozvoljava korišćenje dokumentacije iz Modula 2, Modula 3, Modula 4 i Modula 5 dokumentacije CTD dosijea
25.15	χ QP izjava kojom se potvrđuje da se proizvodnja aktivne supstance obavlja u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance

Izjavljujem da se svi podaci koji su relevantni za ocenu kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti leka nalaze u priloženoj dokumentaciji.

Ime, prezime i zvanje odgovornog lica

Datum

Potpis odgovornog lica

- ¹Obrazac ispuniti posebno za svaki farmaceutski oblik i jačinu i pakovanje
- ²Priložiti dokument 25.2
- ³Priložiti dokument 25.3
- ⁴Član 96. Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik RS", broj 30/10)
- ⁵Priložiti dokument 25.14
- ⁶Za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini navesti ciljne vrste životinja, odnosno kategorije
- ⁷Navesti kvalitet pakovnog materijala
- ⁸Navesti 13 ili osam brojeva u skladu sa propisima kojima se uređuje obeležavanje lekova
- ⁹Priložiti dokument 25.6
- ¹⁰Priložiti dokument 25.7
- ¹¹Priložiti dokument 25.8
- ¹²Priložiti dokument 25.9 i 25.15
- ¹³Za svaku ugovornu firmu navesti posebno
- ¹⁴Navesti farmaceutski oblik na koji se odnosi podatak: npr. na jednu kapsulu
- ¹⁵Priložiti dokument 25.10
- ¹⁶Priložiti dokument 25.11
- ¹⁷Priložiti dokument 25.12
- ¹⁸Priložiti dokument 25.13

Obrazac 2

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Vojvode Stepe 458, 11 152 Beograd, Srbija. tel.: + 381 11/3951125, +381 11/3951150, faks; + 381 11/3951131
 email: Ova adresa el. pošte zaštićena je od spam napada, treba omogućiti JavaSkript da biste je videli

Broj zahteva:	Primio:
Datum prijema:	Datum zahteva za dodatnom dokumentacijom:
Datum dobijanja dodatne dokumentacije:	Datum od kada je zahtev potpun:

Popunjava Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

**ZAHTEV
DOZVOLE ZA LEK**

ZA

PRENOS

χ lek za upotrebu u humanoj medicini
χ lek za upotrebu u veterinarskoj medicini

OSNOVNI PODACI (ispuniti štampanim slovima) ¹	
Naziv leka:	
Aktivna supstanca (INN na srpskom):	
Farmaceutski oblik:	
Jačina:	
Pakovanje:	
PROIZVOĐAČ	
Naziv:	
Adresa:	
Ostala mesta proizvodnje:	
DOSADAŠNJI NOSILAC DOZVOLE za lek	
Naziv:	
Skraćeni naziv:	
Adresa:	
ODGOVORNO LICE za dokumentaciju u postupku dobijanje dozvole za lek, njene izmene, dopune i obnove u Republici Srbiji	
Ime, prezime i zvanje:	
Telefon:	
Telefaks:	

<i>E-mail:</i>	
ODGOVORNO LICE za farmakovigilancu	
Ime, prezime i zvanje:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
ODGOVORNO LICE za puštanje serije leka u promet	
Ime, prezime i zvanje:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
NOVI NOSILAC DOZVOLE za lek	
Naziv:	
Skraćeni naziv:	
Adresa:	
ODGOVORNO LICE za dokumentaciju u postupku dobijanja dozvole za lek, njene izmene, dopune i obnove u Republici Srbiji	
Ime, prezime i zvanje:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	

ODGOVORNO LICE za farmakovigilancu	
Ime, prezime i zvanje:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	
ODGOVORNO LICE za puštanje serije leka u promet	
Ime, prezime i zvanje:	
Telefon:	
Telefaks:	
<i>E-mail:</i>	

Dosadašnji *EAN*-kod

--

Da li će sa promenom nosioca dozvole za lek biti promenjen *EAN*-kod?

DA χ

NE χ

Novi *EAN* kod:

--

Predviđeni datum izmene dozvole - prenosa dozvole za lek na novog nosioca:

**IZJAVA
ZA LEK**

NOVOG

NOSIOCA

DOZVOLE

Izjavljujem:

- da prihvatamo izmenu dozvole - prenosa dozvole za navedeni lek;

- da prihvatamo sva prava i dužnosti za navedeni lek;
- da prihvatamo celokupnu dokumentaciju o leku uključujući sve dozvole i ostale pravne dokumente koji se odnose na navedeni lek.

Ime, prezime i zvanje odgovornog lica

Datum

Potpis odgovornog lica

**IZJAVA
ZA LEK**

DOSADAŠNJEG

NOSIOCA

DOZVOLE

Izjavljujem:

- da prenosimo dozvolu za navedeni lek na novog nosioca;
- da prenosimo sva prava i obaveze na novog nosioca;
- dozvoljavamo prenos celokupne dokumentacije na novog nosioca, uključujući sve dozvole i ostale pravne dokumente koji se odnose na navedeni lek.

Ime, prezime i zvanje odgovornog lica

Datum

Potpis odgovornog lica

¹*Obrazac ispuniti posebno za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje.*

Obrazac 3

LISTA SA NEOPHODNIM PODACIMA ZA OBELEŽAVANJE SPOLJNJEG I UNUTRAŠNJEG PAKOVANJA (LABELLING) ZA HUMANE LEKOVE

IME LEKA, FARMACEUTSKI OBLIK, JAČINA LEKA I VELIČINA PAKOVANJA

Proizvođač:

Adresa:

Podnosilac
zahteva:

Adresa:

--

LISTA SA NEOPHODNIM PODACIMA ZA OBELEŽAVANJE SPOLJNJEG PAKOVANJA

1. IME LEKA, JAČINA LEKA, INN, ODNOSNO GENERIČKO ILI HEMIJSKO ILI OPŠTEPRIHVACENO IME LEKA

2. FARMACEUTSKI OBLIK*

3. AKTIVNA SUPSTANCA IZRAŽENA KVALITATIVNO I KVANTITATIVNO PO JEDINICI DOZIRANJA

4. PAKOVANJE (VELIČINA PAKOVANJA)

5. SPISAK POMOĆNIH SUPSTANCI (NAVODE SE SAMO SUPSTANCE KOJE IMAJU POTVRĐENO DEJSTVO, A ZA PARENTERALNE PREPARATE, LEKOVE ZA LOKALNU PRIMENU I PREPARATE ZA OČI NAVODE SE SVE POMOĆNE SUPSTANCE)

6. NAČIN PRIMENE LEKA*

7. PODATAK DA LI JE LEK NAMENJEN ZA NOVOROĐENČAD, ODOJČAD, DECU ILI ODRASLE

8. UPOZORENJE DA SE LEK MORA ČUVATI VAN DOMAŠAJA DECE

9. UPOZORENJE KOJE SE ODNOSI NA UPRAVLJANJE MOTORNIM VOZILIMA I MAŠINAMA, U VIDU TEKSTA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO) I ODGOVARAJUĆE OZNAKE (AKO POSTOJI)

10. OSTALA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

11. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE LEKA "VAŽI DO: MESEC I GODINA"

12. NAČIN ČUVANJA LEKA, AKO POSTOJE POSEBNI USLOVI ČUVANJA

13. ROK UPOTREBE I NAČIN ČUVANJA LEKA NAKON PRVOG OTVARANJA, ODNOSNO NAKON REKONSTITUISANJA/RAZBLAŽENJA LEKA, UKOLIKO JE PRIMENLJIVO

14. POSEBNE MERE PREDOSTROŽNOSTI KOD ODLAGANJA I UNIŠTAVANJA LEKA, UKOLIKO JE PRIMENLJIVO

15. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

16. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

17. BROJ SERIJE LEKA

18. ATC KLASIFIKACIJA

19. EAN KOD

20. POSEBNO OZNAČEN PROSTOR (BLUE BOX) SA POTREBNIM PODACIMA (REŽIM IZDAVANJA LEKA, KONTROLNA MARKICA)

21. NAČIN KORIŠĆENJA LEKA ČIJI JE REŽIM IZDAVANJA BEZ RECEPTA

22. IME LEKA NAPISANO BRAJEVIM PISMOM (DOSTAVITI U PRILOGU UZ NACRT PAKOVANJA)

23. PREDVIDETI POSEBNO OZNAČEN PROSTOR ZA UPISIVANJE PROPISANE DOZE LEKA

LISTA SA NEOPHODNIM PODACIMA ZA OBELEŽAVANJE UNUTRAŠNJEG PAKOVANJA (NPR. BLISTER)

1. IME LEKA

2. JAČINA LEKA

3. FARMACEUTSKI OBLIK*

4. INN, ODNOSNO GENERIČKO ILI HEMIJSKO ILI OPŠTEPRIHVAĆENO IME LEKA

5. NAZIV NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

6. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE LEKA "VAŽI DO: MESEC I GODINA" ILI "EXP"

7. BROJ SERIJE LEKA

8. OSTALO

LISTA SA NEOPHODNIM PODACIMA ZA OBELEŽAVANJE MALOG UNUTRAŠNJEG PAKOVANJA (NPR. BOČICA, AMPULA)

1. IME LEKA

2. SADRŽAJ PAKOVANJA IZRAŽEN U JEDINICAMA MASE, ZAPREMINE ILI PO JEDINICI DOZIRANJA

3. NAČIN PRIMENE LEKA

(MOŽE SE NAVESTI SKRAĆENICA ZA NAČIN PRIMENE)

4. NAZIV NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

5. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE LEKA "VAŽI DO: MESEC I GODINA" ILI "EXP"

6. BROJ SERIJE LEKA

7. OSTALO

Uz listu priložiti nacrt pakovanja

* farmaceutski oblik i način primene leka uskladiti prema standardnim terminima