

На основу члана 40. став 8. Закона о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", број 30/10),

Министар здравља и министар пољопривреде, трговине, шумарства и водопривреде споразумно доносе

ПРАВИЛНИК О УСЛОВИМА, САДРЖАЈУ ДОКУМЕНТАЦИЈЕ И НАЧИНУ ОДОБРЕЊА ИЗМЕНЕ ИЛИ ДОПУНЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

(Сл. гласник РС бр. 30/12)

Основни текст на снази од 18/04/2012 , у примени од 18/04/2012

I. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

1. Садржина правилника

Члан 1.

Овим правилником уређују се услови, садржај документације и начин одобрења измене или допуне дозволе за стављање лека у промет (у даљем тексту: варијација).

Члан 2.

(1) Носилац дозволе за стављање лека у промет (у даљем тексту: носилац дозволе), сагласно Закону о лековима и медицинским средствима (у даљем тексту: Закон), дужан је да стално извештава Агенцију за лекове и медицинска средства Србије (у даљем тексту: Агенција) о свим новим налазима о оцени квалитета, безбедности и ефикасности лека у промету и да Агенцији поднесе захтев за одобрење варијације у складу са новим налазима о леку.

(2) Захтев из става 1. овог члана дат је на Обрасцу 1 који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

2. Тип варијације

Члан 3.

(1) Варијације могу бити:

- 1) Мање или једноставније варијације - варијације типа I (у даљем тексту: варијације типа I);
 - 2) Веће или сложеније варијације - варијације типа II (у даљем тексту: варијације типа II);
 - 3) Варијације за које је потребан нови захтев за издавање дозволе.
- (2) Варијације типа I из става 1. тачка 1) овог члана могу бити: варијације типа IA, варијације типа IA_{ин} и варијације типа IB.
- (3) Носилац дозволе у поступку подношења захтева за одобрење варијације договара се са Агенцијом у односу на тип варијације из ст. 1. и 2. овог члана, ако је то потребно.

а) Варијације типа IA

Члан 4.

- (1) Варијација типа IA из члана 3. став 2. је варијација која има само минималан утицај, или нема утицај уопште, на квалитет, безбедност или ефикасност лека.
- (2) Варијације типа IA морају бити пријављене од стране носиоца дозволе у року од 12 месеци од момента примене (Do and Tell procedure).
- (3) У року из става 2. овог члана, носилац дозволе може пријавити више варијација типа IA које су примењене у претходних 12 месеци и које се могу једном годишње пријавити (Annual Reporting).
- (4) Ако је варијација типа IA_{ин}, носилац дозволе мора без одлагања, након примене, да пријави ове варијације, ради континуираног праћења лека.
- (5) Пријављивање из ст. 2-4. овог члана врши се попуњавањем обрасца Захтева из члана 2. став 2. овог правилника.

Члан 5.

Варијације типа IA односе се на:

- (а) административне промене у односу на идентитет и податке о носиоцу дозволе, произвођач или добављач било ког полазног материјала, реагенса, међупроизвода, активне супстанце која се користи у производном процесу или леку;
- (б) укидање било ког производног места, укључујући место производње активне супстанце, међупроизвода или лека, места на коме се врши паковање, произвођача одговорног за пуштање серије лека у промет, места на ком се врши контрола серије;
- (ц) мање измене одобреног поступка физичко-хемијског испитивања, при чему је доказано да је нови поступак идентичан или унапређен у односу на претходни поступак испитивања; извршене су одговарајуће валидације и резултати показују да је нови поступак идентичан или унапређен у односу на претходни поступак испитивања;

(д) измене спецификација активне супстанце или ексципијенса у циљу усклађивања са ажурираном монографијом Европске фармакопеје или Националне фармакопеје земље чланице, при чему је измена извршена искључиво у циљу усклађивања са фармакопејом и спецификације лека остају неизмењене;

(е) измене материјала за паковање који не долази у додир са леком, који не утиче на доставу, употребу, безбедност или стабилност лека;

(ф) успостављање строжијих спецификацијских граница, при чему промена није последица обавезе из претходне процене да се изврши преглед спецификацијских граница и није последица неочекиваних догађаја који су настали у току производње.

б) Варијације типа IB

Члан 6.

(1) Варијација типа IB из члана 3. став 2. је варијација која није ни варијација типа IA ни варијација типа II, нити варијација за коју је потребан нови захтев за издавање дозволе.

(2) За варијације типа IB носилац дозволе подноси захтев за одобрење варијације пре њене примене (Tell, Wait and Do procedure), односно варијација се може применити после добијања одобрења Агенције.

(3) Варијације се класификују према условима датим у Прилозима 1, 2, 3. и 4. који су одштампани уз овај правилник и чине његов саставни део.

(4) Уколико један или више услова за класификацију из става 3. овог члана нису испуњени за варијацију типа IA, ова варијација може се пријавити као варијација типа IB осим ако је варијација посебно класификована као варијација типа II.

(5) Ако се варијација не може класификовати према условима из става 4. овог члана, Агенција ту варијацију у договору са носиоцем дозволе сматра варијацијом типа IB (unforeseen).

в) Варијације типа II

Члан 7.

(1) Варијација типа II из члана 3. став 1. тачка 2) је варијација која може да има значајан утицај на квалитет, безбедност или ефикасност лека.

(2) Варијације из става 1. овог члана односе се на:

- 1) додавања нових терапијских индикација или модификацију постојећих;
- 2) значајне измене сажетка карактеристика лека као последица нових сазнања у вези са квалитетом, претклиничких или клиничких сазнања или сазнања у вези са фармаковигиланцом;
- 3) промену режима издавања лека;

- 4) измене изван обима одобрених спецификација, граница или критеријума прихватљивости;
- 5) значајне измене производног процеса, формулације, спецификација или профила нечистоћа активне супстанце или лекова који могу да имају значајан утицај на квалитет, безбедност или ефикасност лека;
- 6) модификације у производном процесу или производним местима активне супстанце за биолошке лекове;
- 7) увођење новог Design Space (измене које се односе на развој лека) или проширење одобреног, где је Design Space израђен у складу са одговарајућим европским и међународним научним смерницама;
- 8) измену или додавање циљне врсте животиња чији се производи не користе у исхрани људи;
- 9) замену или додавање серотипа, соја, антигена или комбинације серотипова, сојева или антигена за ветеринарске вакцине против птичијег грипа, слинавке и шапа или болести плавог језика;
- 10) замену соја у ветеринарским вакцинама против инфлуенце коња;
- 11) измене активне супстанце за сезонску, препандемијску или пандемијску вакцину против хуманог грипа;
- 12) измену каренце за ветеринарски лек.

Члан 8.

Уколико варијација доводи до ревизије сажетка карактеристика лека, обележавања паковања или упутства за лек (у даљем тексту: "информације о леку"), ове измене се сматрају делом те варијације и у тим случајевима носилац дозволе је дужан да достави ажуриране информације о леку са јасно назначеним изменама.

г) Варијације за које је потребан нови захтев за издавање дозволе (extension line)

Члан 9.

Носилац дозволе подноси Агенцији нови захтев за издавање дозволе за:

- 1) Варијације које се односе на активну супстанцу;
- 2) Варијације које се односе на промену јачине, фармацеутског облика или начина примене;
- 3) Варијације специфичне за ветеринарске лекове који се примењују код животиња чији се производи користе у исхрани људи.

1) Варијације које се односе на активну супстанцу

Члан 10.

Варијације које се односе на активну супстанцу из члана 9. тачка 1) су:

- а) замена хемијске активне супстанце са другом сољу или естром, комплексом или дериватом који има исту терапијску функционалну групу, где карактеристике ефикасности и безбедности нису значајно другачије;
- б) замена различитим изомером, различитом смешом изомера, замена смеше изолованим изомером (нпр. замена рацемске смеше појединачним енантиомером), где карактеристике ефикасности и безбедности нису значајно другачије;
- ц) замена биолошки активне супстанце са биолошком супстанцом незнатно другачије молекулске структуре, где карактеристике ефикасности и безбедности нису значајно другачије, осим у случају:
 - измена активног принципа код сезонске препандемијске или пандемијске вакцине против хуманог грипа,
 - замене или додавања серотипа, соја, антигена или комбинације серотипова, сојева или антигена за ветеринарске вакцине против птичијег грипа, слинавке и шапа или болести плавог језика,
 - замена соја у ветеринарским вакцинама против инфлуенце коња;
- д) модификација вектора који се користи за производњу антигена, или замена полазног материјала, укључујући и нову главну банку ћелија другог порекла, где карактеристике ефикасности и безбедности нису значајно измењене;
- е) нови лиганд или механизам купловања за радиофармацевтике, где карактеристике ефикасности и безбедности нису значајно другачије;
- ф) промена растварача за екстракцију или односа супстанце биљног порекла и биљног препарата, где карактеристике ефикасности и безбедности нису значајно измењене.

2) Варијације које се односе на промену јачине, фармацеутског облика или начина примене

Члан 11.

Варијације које се односе на промену јачине, фармацеутског облика или начина примене из члана 9. тачка 2) су:

- а) промене биолошке расположивости;
- б) промена у фармакокинетици, тј. промена у брзини ослобађања активне супстанце;
- ц) промена или додавање нове јачине (потенце);
- д) промена или додавање новог фармацеутског облика;
- е) промена или додавање новог начина примене. Код лекова за парентералну употребу, неопходно је успоставити разлику између интраартеријских, интравенских, интрамускуларних, поткожних и других начина употребе. Када се лекови примењују код живине, респираторни, орални и окуларни

(небулизација) начин примене приликом вакцинације сматрају се еквивалентним.

3) Варијације специфичне за ветеринарске лекове који се примењују код животиња чији се производи користе у исхрани људи

Члан 12.

Варијације специфичне за ветеринарске лекове који се примењују код животиња чији се производи користе у исхрани људи из члана 9. тачка 3) су: измена или додавање циљних врста.

3. Хитне безбедносне мере

Члан 13.

(1) Хитна безбедносна мера је варијација типа типа II која подразумева измене информација о леку услед нових информација које имају утицај на безбедност употребе лека, а посебно се односи на један или више делова у сажетку карактеристика лека и упутству за лек (индикације, дозирање, контраиндикације, упозорења, циљне врсте и каренцу).

(2) Уколико постоји ризик по јавно здравље у случају лекова за хуману употребу или, у случају ветеринарских лекова, када постоји ризик по здравље људи или животиња или по животну средину, носилац дозволе, иницира увођење хитне безбедносне мере, и дужан је да о томе одмах писмено обавести Агенцију.

(3) Ако Агенција нема примедбе у року од 24 часа од пријема писменог обавештења, хитне безбедносне мере из става 2. овог члана сматрају се прихваћеним.

(4) Уколико постоји ризик по јавно здравље у случају лекова за хуману употребу или, у случају ветеринарских лекова, када постоји ризик по здравље људи или животиња или по животну средину, Агенција може да захтева увођење хитне безбедносне мере.

(5) У случају увођења хитне безбедносне мере на иницијативу носиоца дозволе или на захтев Агенције, носилац дозволе подноси захтев за одобрење варијације најкасније у року од 15 дана по увођењу хитне безбедносне мере.

4. Груписање варијација

Члан 14.

Захтев за одобрење варијације може да садржи више варијација у следећим случајевима:

(а) када се исте варијације типа IA на једну или више дозвола истог носиоца дозволе пријављују у исто време;

(б) када се више варијација подноси у исто време за лек који има више фармацеутских облика, јачина и паковања, за све те варијације може да се поднесе једна пријава под условом да:

1. једна од варијација у групи захтева нову дозволу за лек (extension line),
2. једна од варијација у групи је варијација типа типа II; све остале варијације у групи су последичне варијације те варијације типа типа II,
3. једна од варијација у групи је варијација типа IB; све остале варијације у групи су варијације које су последичне варијације те варијације типа IB,
4. су све варијације у групи везане искључиво за административне промене сажетка карактеристика лека, упутства за лек и обележавања паковања,
5. су све варијације у групи измене документације о активној супстанци (Active substance master File, ASMF), документације о плазми (Plasma Master File, PMF) или документације о антигену за вакцине (Vaccine Antigen Master File, VAMF),
6. су све варијације у групи се односе на побољшање производног процеса и квалитета лека или његове активне(их) супстанце(и),
7. су све варијације у групи измена које утичу на квалитет хумане пандемијске инфлуенца вакцине,
8. су све варијације у групи измена система фармаковигиланце,
9. су све варијације у групи су последица увођења хитне безбедносне мере,
10. су све варијације у групи везане за имплементацију хармонизованих информација у оквиру фармакотерапијске групе лекова (given class labelling),
11. су све варијације у групи последица процене периодичног извештаја о безбедности лека (у даљем тексту: PSUR),
12. су све варијације у групи последица постмаркетиншке студије спроведене под надзором носиоца дозволе,
13. су све варијације у групи резултат посебних обавеза за носиоца условне дозволе,
14. су све варијације у групи резултат посебних обавеза носиоца дозволе под посебним околностима.

Члан 15.

(1) Захтев за одобрење варијација из члана 14. овог правилника подноси се на следећи начин:

- један образац, када је најмање једна варијација варијација типа IB или су све варијације варијације типа I;

- један образац, када је најмање једна варијација варијација типа типа II и ниједна од варијација не захтева издавање нове дозволе;

- два обрасца и то:

а) захтев за одобрење варијације;

б) захтев за издавање дозволе за лек, када једна од варијација у групи захтева издавање нове дозволе.

(2) Када се у групи варијација налазе различити типови варијација, пријава и процена врши се према варијацији "највишег" типа (нпр. ако се група састоји од варијације типа типа II и варијације која захтева издавање нове дозволе за лек, пријава и процена се врши као у случају варијације која захтева издавање нове дозволе за лек).

(3) Ако се група састоји од варијације типа IA и IB, пријава и процена врши се као у случају варијације типа IB.

(4) У случају пријаве више варијација типа IA у једном захтеву, после процене документације Агенција обавештава носиоца дозволе за лек које од тих варијација су прихваћене, а које се не могу прихватити.

5. Садржај пријаве или захтева за одобрење варијације

Члан 16.

Захтев за одобрење варијације који се у смислу овог правилника сматра потпуним захтевом садржи:

1) Пропратно писмо;

2) Испуњен Образац 1;

3) Документацију која се односи на варијацију и даје довољно података за њену процену,

4) Доказ да су плаћене прописане тарифе, односно у случају да један захтев садржи више варијација, тарифа се плаћа за сваку варијацију из групе посебно.

Члан 17.

(1) Документација из члана 16. тачка 3) овог правилника подноси се у формату за који је издата дозвола, и то до обнове дозволе.

(2) Документација из става 1. овог члана после обнове дозволе, подноси се у формату Општег техничког документа (CTD досије) за хумане лекове, а за ветеринарски лек, односно имунолошки ветеринарски лек у Европском формату (у даљем тексту: Европски досије), под условима прописаним овим правилником.

(3) Документација из става 1. овог члана садржи и:

1) списак свих дозвола на које се односи захтев за одобрење варијације и које се наводе у Обрасцу 1;

2) опис свих поднетих варијација, укључујући:

- (а) датум примене за сваку описану варијацију који се наводи у одговарајућем делу Обрасца 1, а односи се на варијације типа IA,
- (б) опис свих варијација типа IA примењених у последњих 12 месеци које нису пријављене, а односе се на варијације типа IA које не захтевају пријаву варијације без одлагања (IA _{ин});

3) образложење за подношење захтева за групне варијације.

(4) Документација за поједине типове варијација наведена је у Прилозима 1, 2, 3 и 4 из члана 6. став 3. овог правилника.

Члан 18.

(1) Пропратно писмо из члана 16. став 1. тачка 1) овог правилника, садржи:

- 1) Лого, назив и адресу носиоца дозволе;
- 2) Предмет: пријаву варијације типа IA, захтев за одобрење варијације типа IB, или захтев за одобрење варијације типа II; захтев за одобрење групе варијација или захтев за одобрење варијације која захтева издавање нове дозволе за лек;
- 3) Уколико је примењиво, навести да је варијација непредвиђена постојећом класификацијом (unforeseen);
- 4) Име лека (заштићено име, INN или генеричко име, фармацевтски облик, јачину). Име лека мора бити идентично наведено у обрасцу као и у документацији;
- 5) Величину паковања лека;
- 6) Име произвођача;
- 7) Датум и потпис одговорног лица за документацију носиоца дозволе.

(2) Пропратно писмо односи се само на једну варијацију, осим код груписања варијација и код пријаве варијација у току календарске године, када пропратно писмо садржи све варијације.

(3) У случају груписања варијација, у пропратном писму потребно је навести да се захтев односи на групу варијација са образложењем за подношење захтева за групне варијације из члана 17. став 3. тачка 3) овог правилника.

Члан 19.

(1) Захтев за одобрење варијације подноси носилац дозволе.

(2) Агенција је дужна да у року од 15 дана од дана пријема захтева за одобрење варијације изврши формалну процену документације и писмено обавести носиоца дозволе да ли је захтев формално потпун.

(3) Писмено обавештење из става 2. овог члана за варијације типа IA и IA _{ин} садржи и потврду да је извршено евидентирање пријављене варијације, чиме се сматра да је варијација прихваћена.

(4) Ако је захтев за одобрење варијације непотпун, Агенција писмено обавештава о томе носиоца дозволе са захтевом за допуну захтева у року од 30 дана од дана достављања писменог обавештења.

(5) Ако захтев за одобрење варијације не допуни у року из става 4. овог члана, Агенција одбацује захтев за одобрење варијације као непотпун.

Члан 20.

(1) После утврђивања потпуности захтева Агенција врши стручну процену захтева за одобрење варијације.

(2) У току поступка стручне процене захтева за одобрење варијације Агенција може писмено, у року према закону којим се уређује општи управни поступак, да тражи од носиоца дозволе додатне информације или документацију која је потребна за стручну процену захтева за одобрење варијације.

(3) Агенција у року од 90 дана од дана пријема потпуног захтева за одобрење варијације може да прихвати, односно одбије захтев за увођење варијације.

(4) Рок из става 3. овог члана престаје да тече од дана када је Агенција затражила додатне информације или документацију из става 2. овог члана до дана достављања тражених података од стране носиоца дозволе.

(5) У случају неприхватања појединих варијација, носилац дозволе мора без одлагања обуставити њихову примену.

(6) Агенција доноси одлуку о варијацији у року од 210 дана од дана утврђивања формалне потпуности за варијације за које је потребан нови захтев за издавање дозволе.

Члан 21.

За варијације за које је потребан нови захтев за издавање дозволе, примењују се одредбе прописа којима се уређује садржај захтева за издавање дозволе, садржај документације, као и начин добијања дозволе.

6. Вакцина против вируса хумане инфлуенце

Члан 22.

(1) Варијација која се односи на вакцину против вируса хумане инфлуенце, сматра се варијацијом типа типа II.

(2) У случају да се ради о годишњој измени соја у вакцини у складу са препорукама Светске здравствене организације, носилац дозволе подноси захтев за одобрење варијације типа типа II за коју Агенција доноси одлуку најкасније у року од 45 дана од дана пријема потпуног захтева.

(3) Изузетно, у случају пандемије вируса хумане инфлуенце, Агенција може, да донесе привремену одлуку о варијацији без потпуне претклиничке и клиничке документације.

7. Класификација варијација

Члан 23.

(1) Варијације из члана 3. овог правилника, у односу на обим и врсту измена могу бити:

- 1) Административне промене;
- 2) Промене које се односе на квалитет;
- 3) Промене са аспекта безбедности, ефикасности, фармаковигиланце;
- 4) Промене документације о плазми (Plasma Master File, PMF) или документације о антигену за вакцине (Vaccine Antigen Master File, VAMF).

(2) Врста и садржај документације за варијације из става 1. овог члана дати су у Прилозима 1, 2, 3 и 4 који су одштампани уз овај правилник и чине његов саставни део.

ЗАВРШНА ОДРЕДБА

Члан 24.

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

Број 110-00-00136/2011-03

У Београду, 27. децембра 2011. године

Министар здравља,
проф. др Зоран Станковић, с.р.

Министар пољопривреде, трговине,
шумарства и водопривреде,
Душан Петровић, с.р.