

**UPUTSTVO U VEZI ZAHTEVA ZA
PRIPREMU DOKUMENTACIJE ZA
PRIJAVU VARIJACIJA TIPA IA I IB**

(prema Notice to applicants:
Guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications)

U saglasnosti sa Uredbom (EEZ) No 2309/93 i Direktivama 2001/83/EU i 2001/82/EU, usvaja se zajednički postupak za varijacije u dozvoli za stavljanje leka u promet. Usvajanjem ove procedure olakšava se rad, kako industriji, tako i Agenciji (nadležnoj instituciji), čime se istovremeno obezbeđuje i da promene **leka neće predstavljati rizik za javno zdravlje**.

Uredbama (EU) No 1084/2003, odnosno No 1085/2003 koje se odnose na procenu varijacija pojedinih delova dokumentacije dozvole za stavljanje leka u promet, koji se koristi u humanoj ili veterinarskoj medicini, izdatoj od strane nacionalne Agencije zemlje članice, odnosno od strane EMEA (u skladu sa Uredbom (EEZ) No 2309/93, o centralizovanoj proceduri registracije), određeni su uslovi za varijacije i njihova klasifikacija na varijacije Tipa IA, Tipa IB i Tipa II. Pojednostavljena procedura za varijacije Tipa IA i IB pretstavlja **prijavu koja se vrši prema dve različite procedure za vrednovanje i prihvatanje dokumentacije**. U Aneksu I obe Uredbe (No 1084/2003 i No 1085/2003) dati su **neophodni uslovi koje varijacija treba da ispunjava kao bi pratila proceduru Tipa IA ili Tipa IB**.

Kako bi prijava varijacije Tipa IA i IB, bila odobrena, neophodno je dostaviti odgovarajuću dokumentaciju. Cilj ovog uputstva je da razjasni kakvu vrstu dokumentacije treba dostaviti prilikom prijavljivanja varijacije i u njemu je detaljno prikazana dokumentacija koja se zahteva na osnovu obe Uredbe (No 1084/2003 i No 1085/2003) EU. Za neke od slučajeva (vrsta varijacija) **podnosilac zahteva se upućuje na** posebna uputstva, kojih se treba pridržavati. Podnosilac zahteva je dužan da uvek proveri da li **postoji još neko uputstvo primenjivo** za varijaciju za koju želi da podnese zahtev. Ukoliko zbog varijacije, za koju se podnosi zahtev, dolazi do promena i u sažetku karakteristika leka, obeležavanju i/ili uputstvu za pacijenta/korisnika, ove izmene, takodje, predstavljaju deo Zahteva. U tom slučaju, kao deo dokumentacije, treba dostaviti i ažurirane bibliografske podatke o leku.

U tabelama datim u prilogu, **definisane su** sve varijacije Tipa I **pri čemu je** korišćena terminologija iz Aneksa I Uredbi No 1084/2003 i No 1085/2003). Za svaku varijaciju dati su uslovi koje treba ispuniti, kao i odgovarajući delovi dosijea koje treba dostaviti ili ažurirati, a takodje i ostala dokumentacija koju treba dostaviti. Neophodno je platiti i odgovarajuću taksu, u saglasnosti sa odlukom koja je na snazi u trenutku dostavljanja **zahteva**. (ZA EU: Prijava **će biti** istovremeno dostavljena nadležnim institucijama zemalja članica u kojima **se izdaje** dozvola za stavljanje leka u promet na osnovu postupka međusobnog priznavanja ili EMEA ukoliko **se dozvola izdaje** u skladu sa centralizovanom procedurom).

Prijava varijacije obično se odnosi na jednu varijaciju. Kako bi i sve ostale promene bile obuhvaćene istom prijavom, neophodno je **istovremeno** prijaviti i svaku posledičnu ili paralelnu varijaciju, **koja može biti povezana sa prvom varijacijom**. Takodje, treba **jasno** prikazati i **vezu** izmedju svih navedenih varijacija. Posledične varijacije predstavljaju deo iste prijave, dok paralelne varijacije **to** nisu.

- **Posledična varijacija za varijaciju Tipa IA može biti samo nova varijacija Tipa IA.**

- **Posledična varijacija za varijaciju Tipa IB može biti druga varijacija Tipa IB, ili varijacija Tipa IA.**

Sve ostale posledične varijacije ne mogu biti prihvaćene, već zahtev za ovakve izmene treba dostaviti u saglasnosti sa postupkom za varijacije Tipa II.

Posledična varijacija Tipa IA/IB nije jednostavna promena, već promena koja je neizbežna i direktna posledica neke druge varijacije, sa kojom se istovremeno javlja.

Primeri za posledične i paralelne varijacije:

1. promena mesta proizvodnje gotovog proizvoda (na teritoriji EU/R.Srbije), **koja je odgovorna za kontrolu kvaliteta i puštanje serije u promet, novim mestom koje je odgovorno za sve postupke. U ovom slučaju kontrola kvaliteta i puštanje serije u promet će biti obavljane na drugom mestu, što se smatra posledičnom varijacijom. Ovo bi bila varijacija Tipa IB broj 7 sa posledičnom varijacijom Tipa IA broj 8.**
2. U slučaju da je mesto proizvodnje izvan EU, npr u Indiji. U tom slučaju novo mesto proizvodnje je dodatno, ali kao posledica, mesto puštanja serije u promet i moguće odvojeno mesto kontrole kvaliteta (u zavisnosti od zahteva za ispitivanje kvaliteta) u EU mora biti zamenjeno, kao posledica potrebe ispitivanja i stavljanja serije u promet uvoznih proizvoda. Ovo je ponovo varijacija Tipa IB broj 7 sa posledičnom varijacijom Tip IA broj 8.
3. Dodavanje jednog mesta proizvodnje zajedničkog za proizvodnju i unutrašnjeg i spoljašnjeg pakovanja, smatra se posledičnom varijacijom. Ovakvu varijaciju treba dostaviti kao varijaciju Tipa IA ili Tipa IB broj 7, **koja uključuje** i posledičnu varijaciju Tipa IA broj 7a.
4. Primer za varijaciju koja nije posledična i za koju treba dostaviti odvojene zahteve je dodavanje tri **različita** mesta proizvodnje. U tom slučaju, treba dostaviti tri odvojena zahteva, a ne jedan za sva tri mesta proizvodnje.
5. Promene u postupku ispitivanja i specifikaciji se u nekim slučajevima smatraju posledičnim varijacijama, **ukoliko se to odnosi na** pojedinačnu metodu ispitivanja. Promene koje utiču na **veći broj** metoda ispitivanja, čak i ako se odnose na ispitivanje jedne supstance ili proizvoda, nisu **međusobno povezane**, a takav zahtev treba dostaviti kao paralelne varijacije.

Postupak za prijavljivanje varijacija Tipa I utvrđen je radi brže i efikasnije obrade varijacija. Podnosilac zahteva mora imati na umu da dostavljanje suvišne ili irelevantne dokumentacije ne olakšava postupak. S druge strane, neodgovarajuća dokumentacija može biti uzrok odbijanja prijave. Priznavanje **validnosti prijave** varijacije Tipa IA i Tipa IB vrši nadležna institucija (Agencija) (u EU referentne zemlje članice, odnosno EMEA). Prijava varijacije tipa IB biće odbijena ukoliko podnosilac zahteva, u roku od 30 dana nakon prijema primedbe nadležne institucije da dokumentacija nije potpuna, ne dostavi odgovarajuću **dopunsku** dokumentaciju. Odbijanje prijave ili zahteva ne umanjuje pravo **podnosioca zahteva** da predmet ponovo uputi Agenciji, **odnosno, u slučaju varijacija Tipa IB, pravo da se žali Agenciji.**

polje za označavanje

1 Izmena naziva i/ili adrese nosioca dozvole za stavljanje leka u promet	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1	1	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet ostaje isti pravni subjekt.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Zvanična potvrda izdata od strane nadležne institucije (npr. Potvrda Privredne komore, <u>Rešenje Trgovinskog suda</u> , <u>Odluka Skupštine grada o promeni naziva ulice i slično</u>) u kojoj je naveden novi naziv ili nova adresa.				<input type="checkbox"/>

2 Izmena naziva leka	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1,2,3	1	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Novi naziv leka ne sme dovesti do zabune sa već postojećim nazivima ili sa međunarodnim nezaštićenim (INN) nazivom leka.				<input type="checkbox"/>
2. Za proizvode registrovane centralizovanom procedurom: Provera od strane EMEA o prihvatljivosti novog naziva leka od strane zemalja članica, treba biti završena pre podnošenja zahteva za varijaciju				<input type="checkbox"/>
3. Za proizvode registrovane centralizovanom procedurom: Promena ne podrazumeva dodatak u nazivu leka.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Kopija potvrde o zaštiti imena, ako je izvršena.				<input type="checkbox"/>
Za proizvode registrovane centralizovanom procedurom: Kopija potvrde od strane EMEA o prihvatljivosti novog naziva leka.				<input type="checkbox"/>

3 Izmena naziva aktivne supstance	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1	1	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Aktivna supstanca ostaje ista.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Dokaz o usaglašenosti novog naziva sa listom preporučenom od strane SZO (WHO) ili kopija INN liste; za biljni lek, izjava da je naziv u saglasnosti sa preporukama o kvalitetu biljnih lekova (Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products).				<input type="checkbox"/>

4 Izmena naziva i/ili adrese proizvođača aktivne supstance ukoliko nije dostavljen sertifikat o usklađenosti sa monografijama Ph.Eur (European Pharmacopoeia certificate of suitability)	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1	1,2	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Mesto proizvodnje ostaje isto.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Zvanična potvrda izdata od strane nadležne institucije (npr. Potvrda Privredne komore, <u>Rešenje suda, Odluka Skupštine grada o promeni naziva ulice i slično</u>) u kojoj je naveden nov naziv i/ili nova adresa.				<input type="checkbox"/>
2. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>

5 Izmena naziva i/ili adrese proizvođača gotovog leka	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1	1,2	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Mesto proizvodnje ostaje isto.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Kopija izmenjene dozvole za proizvodnju, ukoliko je na raspolaganju ili zvanična potvrda izdata od strane nadležne institucije (npr. Potvrda Privredne komore, <u>Rešenje Trgovinskog suda, Odluka Skupštine grada o promeni naziva ulice i slično</u>) u kojoj je naveden novi naziv ili nova adresa.				<input type="checkbox"/>
2. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u delu IIB ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), ukoliko je neophodno.				<input type="checkbox"/>

6 Izmena ATC koda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Lek za upotrebu u humanoj medicini	1	1	IA	<input type="checkbox"/>
b) Lek za upotrebu u veterinarskoj medicini	2	2	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Izmena na osnovu promene ATC koda od strane SZO (WHO).				<input type="checkbox"/>
2. Izmena na osnovu dodele novog ATC Vet koda.				<input type="checkbox"/>

Dokumentacija	
1. Dokaz o prihvatanju ATC koda od strane SZO (WHO) ili kopija liste ATC koda.	<input type="checkbox"/>
2. Kopija liste ATC Vet koda.	<input type="checkbox"/>

7 Promena ili dodatno mesto proizvodnje za deo proizvodnog procesa ili za sve postupke proizvodnje gotovog leka	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Mesta proizvodnje spoljašnjeg pakovanja svih vrsta farmaceutskih oblika	1, 2	1, 2, 5	IA	<input type="checkbox"/>
b) Mesta proizvodnje unutrašnjeg pakovanja				
1. Čvrstih farmaceutskih oblika, npr. tableta i kapsula	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IA	<input type="checkbox"/>
2. Polučvrstih ili tečnih farmaceutskih oblika	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IB	<input type="checkbox"/>
3. Tečnih farmaceutskih oblika (suspencije, emulzije)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5	IB	<input type="checkbox"/>
c) Svi drugi proizvodni postupci izuzev puštanja serije leka u promet	1, 2, 4, 5	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB	<input type="checkbox"/>

Uslovi	
1. Odgovarajuća inspekcija u poslednje 3 godine od strane nadležne ustanove jedne od zemalja članica EEA ili zemlje u kojoj postoji sporazum o priznavanju GMP sa EU.	<input type="checkbox"/>
2. Mesto proizvodnje ima odgovarajuću dozvolu (za proizvodnju navedenog farmaceutskog oblika).	<input type="checkbox"/>
3. Ne radi se o sterilnom proizvodu.	<input type="checkbox"/>
4. Postoji plan validacije ili validacija procesa proizvodnje, za novo mesto proizvodnje, koji je sa uspehom sproveden prema postojećem protokolu za najmanje tri proizvodne serije.	<input type="checkbox"/>
5. Ne radi se o biološkom leku.	<input type="checkbox"/>

Dokumentacija	
1. Dokaz da predloženo mesto proizvodnje ima odgovarajuću dozvolu za proizvodnju navedenog farmaceutskog oblika ili leka, npr.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Za mesto proizvodnje koje se nalazi na teritoriji EEA: kopija dozvole za proizvodnju. Pozivanje na EudraGMP bazu podataka (kada postane operativna) je prihvatljivo. ▪ Za mesto proizvodnje koje se nalazi izvan teritorije EEA u zemlji u kojoj postoji sporazum o priznavanju GMP sa EU: kopija dozvole za proizvodnju, GMP sertifikat ili odgovarajući dokument izdat od strane nadležne institucije. ▪ Za mesto proizvodnje izvan EEA u zemlji u kojoj ne postoji sporazum o međusobnom priznavanju GMP sa EU: GMP izjava ili GMP sertifikat izdat od strane nadležne inspeksijske službe jedne od zemalja članica EEA. Pozivanje na EudraGMP bazu podataka (kada postane operativna) je prihvatljivo. 	<input type="checkbox"/>

2. Datum poslednje inspekcije pogona za pakovanje od strane nadležne inspeksijske službe jedne od zemalja članica ili zemlje u kojoj postoji sporazum o priznavanju GMP sa EU u poslednje tri godine.	<input type="checkbox"/>
3. Datum i razlog (navesti da li je izvršena inspekcija bila vezana za proizvod, poseban farmaceutski oblik itd.) poslednje inspekcije od strane nadležne inspeksijske službe jedne od zemalja članica ili zemlje u kojoj postoji sporazum o priznavanju GMP sa EU u poslednje tri godine.	<input type="checkbox"/>
4. Navesti serijske brojeve serija (≥ 3) koje su korišćene u postupku validacije ili dostaviti plan validacije sa protokolom.	<input type="checkbox"/>
5. U zahtevu za varijaciju treba precizno navesti "sadašnje" i "predložene" proizvođače gotovog leka na način prikazan u poglavlju 2.5 (deo IA) aplikacione forme.	<input type="checkbox"/>
6. Kopija odobrenih specifikacija pri puštanju leka u promet i u roku trajanja .	<input type="checkbox"/>
7. Podaci o ispitivanju jedne proizvodne i dve pilot serije koje simuliraju proizvodni proces (ili dve proizvodne serije) sa uporednim pregledom podataka za najmanje tri proizvodne serije proizvedene na prethodnom (starom) mestu proizvodnje; treba dostaviti podatke za dve naredne proizvodne serije, na zahtev Agencije ili usled dobijenih neusaglašenosti sa specifikacijom, sa predlogom mera korekcije.	<input type="checkbox"/>
8. Za polučvrste ili tečne farmaceutske oblike u kojima se aktivna supstanca nalazi u nerastvorenom obliku, dostaviti odgovarajuće podatke o validaciji, uključujući i mikroskopski prikaz morfologije i raspodele čestica.	<input type="checkbox"/>
<p>9. i) Ukoliko novo mesto proizvodnje koristi aktivnu supstancu kao početni materijal – izjava kvalifikovane osobe (QP) mesta odgovornog za puštanje serije leka u promet da je aktivna supstanca proizvedena u skladu sa smernicama dobre proizvođačke prakse za početni materijal usvojenim od strane EU.</p> <p>ii) Ukoliko se novo mesto proizvodnje nalazi na teritoriji EEA i koristi aktivnu supstancu kao početni materijal – izjava kvalifikovane osobe (QP) novog mesta proizvodnje da je aktivna supstanca proizvedena u skladu sa smernicama dobre proizvođačke prakse za početni materijal usvojenim od strane EU.</p> <p>Primedbe</p> <p>U slučaju promene ili novog mesta proizvodnje u zemlji van EEA (European Economic Area) bez sporazuma o priznavanju GMP sa EU, nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet se savetuje da konsultuje nadležnu instituciju pre podnošenja zahteva i da obezbedi podatke o svim prethodnim EEA inspekcijama obavljenim u poslednje 2-3 godine i/ili planirane EEA inspekcije, uključujući i datum inspekcije, kategoriju proizvoda koji će se inspektovati, instituciju koja će obaviti inspekciju, kao i ostale bitne podatke. Ovo će olakšati dogovore i GMP inspekciju sa jednom od inspeksijskih službi neke od zemalja članica EU, ukoliko je neophodno.</p> <p style="text-align: center;">Izjava kvalifikovane osobe (QP) u vezi aktivne supstance</p> <p>Nosioci dozvole za stavljanje leka u promet su obavezni da koriste kao početni materijal aktivne supstance proizvedene u skladu sa GMP, te je očekivana i odgovarajuća izjava svakog nosioca dozvole za stavljanje leka u promet koji koristi tu aktivnu supstancu kao polaznu supstancu.</p> <p>Dalje, s obzirom da QP odgovorna za izdavanje sertifikata preuzima kompletnu odgovornost za svaku seriju, očekuje se dodatna izjava od strane QP odgovorne za izdavanje sertifikata kada se mesto puštanja u promet razlikuje od mesta proizvodnje.</p> <p>U najvećem broju slučajeva postoji samo jedan nosilac dozvole za stavljanje leka u promet i tada se zahteva samo jedna izjava. Ukoliko postoji više od jednog nosioca dozvole za stavljanje leka u promet, prihvatljiva je jedna izjava potpisana od strane jedne kvalifikovane osobe (QP) ukoliko je zadovoljeno:</p>	

- Na izjavi je jasno naznačeno da je potpisana u ime svih uključenih kvalifikovanih osoba (QPs)
- Ugovori su zasnovani na tehničkom dogovoru kako je opisano u poglavlju 7 GMP smernice i kvalifikovana osoba (QP) koja daje izjavu je ona koja je dogovorom određena da preuzima odgovornost za GMP usaglašenost proizvođača aktivne supstance

Napomena: Ugovori su predmet inspekcije nadležne institucije.

Kvalifikovana osoba (QP) je na raspolaganju nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet u skladu sa članom 41 Direktive 2001/83/EC i članom 45 Direktive 2001/82/EC i na teritoriji EEA. Sa tim u vezi, izjava osoblja zaposlenog kod proizvođača u zemljama "trećeg sveta", uključujući i one u zemljama gde postoji sporazum o međusobnom priznavanju GMP sa EU, nisu prihvatljive.

U skladu sa članom 46a (1) direktive 2001/83/EC i članom 50a (1) Direktive 2001/82/EC, proizvodnja uključuje ceo ili deo proizvodnog procesa, uvoz, raspodelu serije, pakovanje ili prezentacija koja prethodi njegovoj inkorporaciji u medicinski proizvod, uključujući prepakivanje ili ponovno označavanje od strane distributera. (interni zahtev EU)

Izjava se ne zahteva za krv i komponente krvi koji su predmet zahteva Direktive 2002/98/EC.

8 Promena uslova za puštanje serije leka u promet i kontrolu kvaliteta gotovog proizvoda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Promena ili dodatno mesto na kome se vrši kontrola/ispitivanje serije leka	2, 3, 4	1, 2	IA	<input type="checkbox"/>
b) Promena proizvođača ili dodatni proizvođač koji je odgovoran za puštanje serije leka				
1. Ukoliko promenom nije obuhvaćena kontrola/ispitivanje serije leka	1, 2	1, 2, 3, 4	IA	<input type="checkbox"/>
2. Ukoliko je promenom obuhvaćena kontrola/ispitivanje serije leka	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Proizvođač odgovoran za puštanje serije leka u promet mora biti pravno lice registrovano na teritoriji EEA.				<input type="checkbox"/>
2. Mesto proizvodnje, odnosno kontrole kvaliteta, mora imati odgovarajuću dozvolu.				<input type="checkbox"/>
3. Proizvod ne pripada grupi bioloških lekova.				<input type="checkbox"/>
4. Postupak prenosa iz starog u novo mesto proizvodnje ili novu laboratoriju za ispitivanje kvaliteta mora biti uspešno obavljen.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Za mesto proizvodnje koje se nalazi na teritoriji EEA: kopija važeće dozvole za proizvodnju ili zvanična akreditacija laboratorije za ispitivanje kvaliteta ili odgovarajući ekvivalentni dokument. Za mesto proizvodnje koje se nalazi izvan teritorije EEA u zemlji u kojoj postoji sporazum o priznavanju GMP sa EU: kopija važeće dozvole za proizvodnju, GMP sertifikat ili zvanična akreditacija laboratorije za ispitivanje ili odgovarajući dokument izdat od strane nadležne institucije.				<input type="checkbox"/>
2. U zahtevu za varijaciju treba precizno navesti "sadašnje" i "predložene" proizvođače gotovog leka na način naznačen u poglavlju 2.5 (deo IA) aplikacione forme.				<input type="checkbox"/>
3. Za centralizovanu proceduru: podaci o kontakt osobi u EEA za pozive, ako je primenjivo				<input type="checkbox"/>

<p>4. Izjava kvalifikovane osobe (QP) odgovorne za sertifikaciju serije leka u kojoj se navodi da proizvođač(i) aktivne supstance poseduju proizvodnu dozvolu u kojoj se navodi da je proces proizvodnje u skladu sa zahtevima GMP smernice za početni materijal.</p> <p>Pojedinačna izjava je prihvatljiva pod određenim uslovima – videti napomenu kod varijacije br. 7</p>	
---	--

9 Ukidanje (brisanje) bilo kog mesta proizvodnje (uključujući mesto proizvodnje aktivne supstance, poluproizvoda ili gotovog proizvoda, mesto(a) pakovanja, proizvođača koji je odgovoran za puštanje serije leka u promet, mesta gde se vrši ispitivanje kvaliteta serije leka).	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije
	Nema ih	1	IA <input type="checkbox"/>
Uslovi			
Nema ih.			<input type="checkbox"/>
Dokumentacija			
1. U zahtevu za varijaciju treba precizno navesti “sadašnje” i “predložene” proizvodjače na način naznačen u poglavlju 2.5 (deo IA) aplikacione forme.			<input type="checkbox"/>

10 Manje izmene u procesu proizvodnje aktivne supstance	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije
	1, 2, 3	1, 2, 3	IB <input type="checkbox"/>
Uslovi			
1. Nema izmena u kvalitativnom i kvantitativnom sastavu nečistoća ili fiziko-hemijskim svojstvima.			<input type="checkbox"/>
2. Aktivna supstanca ne pripada grupi bioloških supstanci.			<input type="checkbox"/>
3. Postupak sinteze ostaje isti, odnosno intermedijeri ostaju isti. Za biljni lek geografsko poreklo, proizvodnja polazne biljne supstance i način proizvodnje ostaju isti.			<input type="checkbox"/>
Dokumentacija			
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD) i odobrenog DMF (Drug Master File), ukoliko je primenljivo, uključujući i komparaciju prethodnog (sadašnjeg) i predloženog procesa proizvodnje.			<input type="checkbox"/>
2. Analiza podataka (u obliku uporedne tabele) za najmanje dve serije leka (u najmanjem pilot serije) koje su proizvedene u skladu sa odobrenim i predloženim proizvodnim procesom.			<input type="checkbox"/>
3. Kopija odobrene specifikacije aktivne supstance.			<input type="checkbox"/>

11 Promene u veličini serije aktivne supstance ili intermedijera	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Ukoliko je veličina serije povećana do 10 puta u poređenju sa veličinom šarže koja je odobrena prilikom dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet	1, 2, 3, 4	1, 2	IA	<input type="checkbox"/>
b) Smanjenje veličine serije	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA	<input type="checkbox"/>
c) Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju sa veličinom šarže koja je odobrena prilikom dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet	1, 2, 3, 4	1, 3, 4	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Promene načina proizvodnje su isključivo posledica promene opreme, npr. upotreba opreme čiji kapacitet nije isti.				<input type="checkbox"/>
2. Neophodno je posedovati rezultate ispitivanja za najmanje dve serije prema specifikacijama za predloženu veličinu serije.				<input type="checkbox"/>
3. Aktivna supstanca nije biološka supstanca.				<input type="checkbox"/>
4. Izmena ne utiče na reproduktivnost procesa.				<input type="checkbox"/>
5. Izmena nije rezultat neželjenog događaja u toku proizvodnje ili posledica promena u stabilnosti proizvoda.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>
2. Brojevi serija ispitivanih serija aktivne supstance predloženih veličina.				<input type="checkbox"/>
3. Podaci o ispitivanju serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje jednu proizvodnu šaržu proizvedenu u skladu sa odobrenom i novom, predloženom veličinom serije. Na zahtev Agencije ili ukoliko dodje do pojave odstupanja od specifikacije, nosioc dozvole za stavljanje leka u promet, treba da dostavi podatke za sledeće dve kompletne proizvodne serije, sa predlogom mera korekcije.				<input type="checkbox"/>
4. Kopija odobrene specifikacije aktivne supstance (i intermedijera, ukoliko je neophodno).				<input type="checkbox"/>

12 Izmene u specifikaciji aktivne supstance ili polaznih supstanci/intermedijera/reagenasa koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance.	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Sužavanje specifikacijskih granica	1, 2, 3	1, 2	IA	<input type="checkbox"/>
	2, 3	1, 2	IB	<input type="checkbox"/>
b) Dodavanje novih parametara ispitivanja u specifikaciji:				
1. aktivne supstance	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB	<input type="checkbox"/>
2. polaznih supstanci/intermedijera/reagenasa koji se koriste u postupku proizvodnje aktivne supstance	2, 4	1, 2, 3, 4	IB	<input type="checkbox"/>

Uslovi	
1. Izmena nije posledica promene prethodno utvrđenih specifikacijskih granica (npr. onih koje su odobrene u toku postupka dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet ili kasnije u postupku odobravanja varijacije tipa II).	<input type="checkbox"/>
2. Izmena nije rezultat neočekivanih događaja u toku proizvodnje.	<input type="checkbox"/>
3. Svaka izmena mora biti u okviru već odobrenih granica.	<input type="checkbox"/>
4. Novim metodama ispitivanja se ne smatraju nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se koriste na novi način.	<input type="checkbox"/>
5. Aktivna supstanca nije biološka supstanca.	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).	<input type="checkbox"/>
2. Uporedna tabela odobrene (trenutno važeće) i predložene specifikacije.	<input type="checkbox"/>
3. Podaci o novim metodama ispitivanja kvaliteta i validaciji analitičkih metoda.	<input type="checkbox"/>
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije relevantne supstance, koja je predmet zahteva, za sva ispitivanja po novoj (predloženoj) specifikaciji.	<input type="checkbox"/>
5. Tamo gde je neophodno, treba dostaviti uporedni pregled brzine rastvaranja aktivne supstance za gotov proizvod poreklom od najmanje jedne pilot serije koja sadrži aktivnu supstancu koja odgovara parametrima odobrene (trenutno važeće) i predložene specifikacije. Za biljne lekove mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.	<input type="checkbox"/>
6. Obrazloženje za izostavljanje ponovnog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa važećim uputstvom za ispitivanje bioraspodljivosti i bioekvivalencije, ukoliko je neophodno.	<input type="checkbox"/>

13 Izmena postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznih supstanci, intermedijera ili reagenasa koji se koriste u postupku proizvodnje aktivne supstance	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) manje promene prethodno odobrenog postupka ispitivanja	1,2,3,5	1	IA	<input type="checkbox"/>
b) ostale promene postupka ispitivanja uključujući i zamenu metode ispitivanja ili dodatne parametre u postupku ispitivanja	2,3,4,5	1,2	IB	
Uslovi				
1. Analitičke metode ostaju iste (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i vrste kolone i uslova); nove nečistoće nisu identifikovane.				<input type="checkbox"/>
2. Odgovarajuće (re)validacije su izvedene u skladu sa važećim uputstvima.				<input type="checkbox"/>

3. Rezultati validacije pokazuju da je novi postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku.	<input type="checkbox"/>
4. Nijedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se sprovode na drugačiji način.	<input type="checkbox"/>
5. Aktivna supstanca, polazne supstance, intermedijeri ili reagensi ne pripadaju grupi bioloških supstanci.	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), a koje obuhvataju i opis metoda ispitivanja, sažetak podataka o validaciji, reviziju specifikacije nečistoća (ukoliko je neophodno); izmenu odgovarajućih poglavlja Dela IIG (po starom IIF) ili odgovarajuće dokumentacije u Opštem tehničkom dokumentu (CTD).	<input type="checkbox"/>
2. Uporedni pregled rezultata validacije koji prikazuje da su odobrena ispitivanja ekvivalentna predloženoj metodi ispitivanja ako je neophodno.	<input type="checkbox"/>

14 Promena proizvođača aktivne supstance ili polaznih supstanci/reagenasa/intermedijera u postupku proizvodnje aktivne supstance za koju nije dostavljen Sertifikat o usklađenosti sa monografijama Ph.Eur. i Ph.Yu.	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Promena već odobrenog mesta proizvodnje proizvođača (drugo ili dodatno mesto proizvodnje)	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB	<input type="checkbox"/>
b) Novi proizvođač (zamena ili dodatni proizvođač)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Specifikacije (uključujući procesnu kontrolu, metode ispitivanja svih polaznih supstanci), proizvodni proces (uključujući veličinu šarže) i detaljan opis postupka sinteze koji mora biti isti kao i već odobreni postupak.				<input type="checkbox"/>
2. Ukoliko se u postupku proizvodnje koriste supstance humanog ili životinjskog porekla, proizvođač ne sme nabavljati te supstance od novog dobavljača, pre prethodno obavljene ponovne procene bezbednost na viruse i TSE u skladu sa važećim preporukama.				<input type="checkbox"/>
3. Postojeći ili novi proizvođač aktivne supstance ne poseduje Dosije o aktivnoj supstanci (Drug Master File).				<input type="checkbox"/>
4. Izmena se ne odnosi na lek koji sadrži biološki aktivnu supstancu.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC i Delu IIG (po starom Deo IIF) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), ukoliko je neophodno.				<input type="checkbox"/>
2. Izjava nosioca dozvole za proizvodnju da postupak sinteze (ili za biljni lek, način pripreme, geografsko poreklo, proizvodnja biljnih supstanci i postupak proizvodnje, tamo gde je neophodno) da kontrola kvaliteta i specifikacija aktivne supstance, kao i polazne supstance/reagenasi/intermedijeri u				<input type="checkbox"/>

proizvodnji aktivne supstance (ukoliko je neophodno) ostaju isti, kao i oni koji su već bili odobreni.	
3. TSE sertifikat o usaglašenosti za sve nove izvore supstance ili, ukoliko je neophodno, dokument koji potvrđuje da je izvor supstance, koji je TSE rizičan, prethodno ispitan od strane nadležne institucije i da je u saglasnosti sa evropskim preporukama. Neophodno je dostaviti sledeće podatke: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od koga supstanca potiče, zemlju porekla životinja, upotrebu supstance i prethodno odobrenje. Za centralizovanu proceduru ova informacija treba biti uključena u ažuriranu TSE tabelu A (i B, ako je primenljivo). Za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini ispitivanje rizičnosti se zahteva za proizvode koji će se koristiti u lečenju TSE osetljivih životinjskih vrsta.	<input type="checkbox"/>
4. Podatke o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dve serije (najmanje pilot serije) aktivne supstance proizvedene na dotadašnjem i predloženom mestu proizvodnje.	<input type="checkbox"/>
5. U zahtevu za varijaciju treba precizno navesti “sadašnje” i “predložene” proizvođače na način naznačen u poglavlju o proizvođaču iz Zahteva za registraciju leka.	<input type="checkbox"/>
6. Izjava kvalifikovane osobe (QP) svakog nosioca dozvole za stavljanje leka u promet navedenog u zahtevu gde se aktivna supstanca koristi kao početni materijal i izjava kvalifikovane osobe (QP) svakog nosioca dozvole za stavljanje leka u promet navedenod u zahtevu kao odgovornog za puštanje serije leka u promet. Izjave treba da sadrže tvrdnju da proizvođač(i) aktivne upstance poseduju proizvodnu dozvolu u kojoj se navodi da je proces proizvodnje u skladu sa zahtevima GMP smernice za početni materijal. Pojedinačna izjava je prihvatljiva pod određenim uslovima – videti napomenu kod varijacije br. 7.	

15 Dostavljanje novog ili ažuriranog Sertifikata o usklađenosti sa monografijama Ph.Eur za aktivnu supstancu, polazne supstance, reagense i intermedijere u procesu proizvodnje aktivne supstance	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) ukoliko sertifikat prilaže već odobreni proizvođač	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA	<input type="checkbox"/>
b) ukoliko sertifikat prilaže novi proizvođač:				
1. Za sterilne supstance	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB	<input type="checkbox"/>
2. Za ostale supstance	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA	<input type="checkbox"/>
c) supstance koje se koriste u proizvodnji leka koji se koristi u veterinarskoj medicini za lečenje životinja koje su osetljive na TSE (spongiformna encefalopatija)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Specifikacija pri stavljanju leka u promet i specifikacija u roku upotrebe gotovog proizvoda ostaju iste.				<input type="checkbox"/>
2. Dodatne specifikacije (po Ph.Eur ili Ph.Yu) za nečistoće i ostali specifični zahtevi za gotov proizvod (npr. veličina čestica, polimorfizam) ostaju iste, ako je primenljivo.				<input type="checkbox"/>
3. Kvalitet aktivne supstance će biti uvek pre upotrebe ispitan, ako u Sertifikat o usklađenosti sa monografijama Ph.Eur nije bio uključen period reanalize ili ako podaci o periodu reanalize nisu priloženi.				<input type="checkbox"/>
4. Postupak proizvodnje aktivne supstance, polaznih supstanci, reagenasa ili intermedijera ne uključuje upotrebu materijala humanog ili životinjskog porekla za koje se zahteva ocena podataka o bezbednosti				<input type="checkbox"/>

na viruse.	
Dokumentacija	
1. Kopija važećeg (ažuriranog) Sertifikata o usaglašenosti sa Ph.Yu. ili Ph.Eur.	<input type="checkbox"/>
2. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC i Delu IIF (po starom Deo IIE) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), ukoliko je neophodno.	<input type="checkbox"/>
3. Ukoliko je neophodno, dokument u kome su podaci o supstancama koje su obuhvaćene preporukama o zaštiti od TSE, a koje se koriste u proizvodnji aktivne supstance. Neophodno je dostaviti sledeće podatke, za svaku supstancu: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od kojih supstanca potiče, zemlju porekla životinja i način upotrebe. Za centralizovanu proceduru ova informacija treba biti uključena u ažuriranu TSE tabelu A (i B, ako je primenljivo). Za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini ispitivanje rizičnosti se zahteva za proizvode koji će se koristiti u lečenju TSE osetljivih životinjskih vrsta.	<input type="checkbox"/>
4. U zahtevu za varijaciju treba precizno navesti “sadašnje” i “predložene” proizvođače na način naznačen u poglavlju o proizvođaču u Zahtevu za registraciju leka.	<input type="checkbox"/>
5. Izjava kvalifikovane osobe (QP) svakog nosioca dozvole za stavljanje leka u promet navedenog u zahtevu gde se aktivna supstanca koristi kao početni materijal i izjava kvalifikovane osobe (QP) svakog nosioca dozvole za stavljanje leka u promet navedenod u zahtevu kao odgovornog za puštanje serije leka u promet. Izjave treba da sadrže tvrdnju da proizvođač(i) aktivne upstance poseduju proizvodnu dozvolu u kojoj se navodi da je proces proizvodnje u skladu sa zahtevima GMP smernice za početni materijal. Pojedinačna izjava je prihvatljiva pod određenim uslovima – videti napomenu kod varijacije br. 7.	

Napomena:

Specifikacija za nečistoće, ukoliko je dostavljena (uslov 2.) ne sme da sadrži nove dodatne nečistoće. U tački 10, koja se odnosi na manje promene u procesu proizvodnje aktivne supstance, uslov 1 zahteva da nema kvalitativnih i kvantitativnih promena u sastavu nečistoća ili fizičko-hemijskim svojstvima. U tački 12, koja se odnosi na izmenu specifikacije aktivne supstance je dozvoljeno sužavanje specifikacijskih granica ili dodavanje novih parametara ispitivanja. Jedan od uslova za te promene, kako bi one bile kvalifikovane kao varijacija tipa I, je da promena ne sme biti rezultat neočekivanih događaja u toku proizvodnje. Uslov iz ovih tačaka bi trebalo imati u vidu u toku ispunjavanja uslova iz tačke 15.

16 Dostavljanje novog ili ažuriranog TSE sertifikata (TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability) za aktivnu supstancu, polazne supstance, intermedijere ili reagense u postupku proizvodnje aktivne supstance za već odobrenog proizvođača i već odobreni proizvodni postupak	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) supstance koje se koriste u proizvodnji leka koji se koristi u veterinarskoj medicini za lečenje životinja koje su osetljive na TSE (spongiformna encefalopatija)	Nema ih	1,2,3	IB	<input type="checkbox"/>
b) ostale supstance	Nema ih	1,2,3	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
Nema ih.				
Dokumentacija				
1. Kopija važećeg (ažuriranog) TSE sertifikata o usaglašenosti sa Ph.Yu. ili Ph.Eur.				<input type="checkbox"/>

2. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).	<input type="checkbox"/>
3. Dokument u kome su podaci o supstancama koje su obuhvaćene preporukama o zaštiti od prenošenja TSE humanim i veterinarskim proizvodima, a koje se koriste u proizvodnji aktivne supstance. Neophodno je dostaviti sledeće podatke, za svaku supstancu: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od kojih supstanca potiče, zemlju porekla životinja i način upotrebe. U Centarlizovanoj Proceduri, ova informacija treba da bude navedena u ažuriranoj Tabeli A(i B ukoliko je relevantno). Za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini ispitivanje rizičnosti se zahteva za proizvode koji će se koristiti u lečenju TSE rizičnih (osetljivih) životinjskih vrsta.	<input type="checkbox"/>

17 Izmene	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) perioda reanalize (ponovna ispitivanja kvaliteta) aktivne supstance	1,2,3	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
b) uslova čuvanja aktivne supstance	1,2	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Ispitivanje stabilnosti je sprovedeno u skladu sa zahtevima odobrenog protokola. Ispitivanjima se mora dokazati da su svi parametri specifikacije isti kao u prethodno odobrenoj specifikaciji još uvek ispunjeni.				<input type="checkbox"/>
2. Izmene nisu posledica neočekivanih događaja u toku procesa proizvodnje ili neodgovarajuće stabilnosti proizvoda.				<input type="checkbox"/>
3. Aktivna supstanca nije biološka supstanca.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIF (po starom Deo IIE) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD). Izmenjenim delovima dokumentacije treba priložiti rezultate ispitivanja stabilnosti, izvedenog u saglasnosti sa odgovarajućim protokolom za ispitivanje stabilnosti, za najmanje dve (za biološke lekove tri) pilot ili proizvodne serije aktivne supstance u odobrenom pakovanju, obuhvatajući zahtevani period re-analize (ponovnog ispitivanja kvaliteta) ili propisane uslove čuvanja i skladištenja.				<input type="checkbox"/>
2. Kopija odobrene specifikacije aktivne supstance.				<input type="checkbox"/>

18 Zamena nekog od ekscipijenas drugom, kompatibilnim ekscipijensom	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5,6,7,8	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Funkcionalne karakteristike ekscipijensa ostaju iste.				<input type="checkbox"/>
2. Brzina rastvaranja aktivne supstance novog proizvoda koji je urađen na najmanje dve pilot serije je uporediv sa već urađenim ispitivanjem na prethodnom proizvodu.(nema značajnih razlika koje se odnose na uporedivost navedenih u Vodiču za Bio-raspoloživost i Bio-ekvivalencu, Anex II;princiipi navedeni u ovom Vodiču koji se odnose na humane lekove uzimaju se u obzir takođe i za veterinarske proizvode , ukoliko je relevantno). Za biljni lek, mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.				<input type="checkbox"/>

3. Novi ekscipijens ne zahteva upotrebu supstanci humanog ili životinjskog porekla za koje je potrebna ocena bezbednosti na viruse. Za ekscipijense za veterinarske lekove namenjene lečenju životinja osetljivih na TSE, rizik procenjuje nadležna institucija (Agencija).	<input type="checkbox"/>
4. Ne odnosi se na lekove koji sadrže biološki aktivne supstance.	<input type="checkbox"/>
5. Ispitivanje stabilnosti na najmanje dve pilot ili dve industrijske serije su u toku i predlagač raspolaže sa podacima o zadovoljavajućoj tromesečnoj stabilnosti, a obavezuje se da će se studije završiti i da će sve rezultate koji su izvan specifikacijskih granica, ili potencijalno izvan specifikacijskih granica, na kraju roka upotrebe, odmah prijaviti Agenciji.(uz predlog mera)	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIA, IIB, IIC2, IIF1 (po starom IIE1) i IIG2 (po starom IIF2) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).	<input type="checkbox"/>
2. Obrazloženje za promenu/izbor ekscipijensa itd. sa odgovarajućim razvojem proizvoda (uključujući aspekte stabilnosti i upotrebe konzervanasa, ukoliko je neophodno).	<input type="checkbox"/>
3. Za čvrste farmaceutske oblike treba priložiti uporedni pregled ispitivanja brzine rastvaranja aktivne supstance za najmanje dve pilot serije gotovog proizvoda sa starim i novim sastavom. Za biljni lek, mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.	<input type="checkbox"/>
4. Obrazloženje za izostavljanje ponovnog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa važećim uputstvom za ispitivanje bioraspoloživosti i bioekvivalencije.	<input type="checkbox"/>
5. Sertifikat Ph. Eur. o usaglašenosti za bilo koji novi deo životinje gde postoji rizik osetljivosti na TSE ili, gde je primenjivo, dokumentovan dokaz koji potvrđuje da je specifični rizik, za dati materijal, prethodno procenila nadležna institucija i da je u saglasnosti sa Uputstvom o smanjivanju rizika od TSE preko humanih i veterinarskih proizvoda. Neophodno je dostaviti sledeće podatke: naziv proizvođača, vrstu i tkivo od koga supstanca potiče, zemlju porekla životinja, način upotrebe i prethodno odobrenje. Za Centarizovanu Proceduru ova informacija treba da se navede u ažuriranoj TSE tabela A(i B ukoliko je relevantno). Za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini procena rizika se zahteva za proizvode koji će se koristiti u lečenju TSE osetljivih životinjskih vrsta.	<input type="checkbox"/>
6. Podatke koji potvrđuju da novi ekscipijens ne utiče na metode ispitivanja kvaliteta gotovog proizvoda prema odobrenoj specifikaciji.	<input type="checkbox"/>
7. Navesti brojeve serija koje su korišćene u ispitivanju stabilnosti.	<input type="checkbox"/>
8. Za lekove koji se koriste u lečenju životinja koje se koriste u proizvodnji hrane, dokaz da je predloženi ekscipijens naveden u Aneksu II EEZ No 2377/90 ili obrazloženje da predloženi ekscipijens nema farmakološko dejstvo u dozi u kojoj će se primenjivati u lečenju navedene ciljne vrste životinja.	<input type="checkbox"/>

19 Izmenu specifikacije ekscipijenasa	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Sužavanje specifikacijskih granica	1,2,3	1,2	IA	<input type="checkbox"/>
	2,3	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
b) Dodani parametar ispitivanja u specifikaciji	2,4,5	1,2,3,4,5,6	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				

1. Izmena nije posledica obaveze iz prethodne procene specifikacijskih granica odobrenih u postupku dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet ili postupka odobravanja varijacije tipa II.	<input type="checkbox"/>
2. Izmena nije rezultat neočekivanih pojava tokom proizvodnje.	<input type="checkbox"/>
3. Izmene su unutar već odobrenih specifikacijskih granica.	<input type="checkbox"/>
4. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.	<input type="checkbox"/>
5. Izmena se ne odnosi na adjuvans za vakcine ili biološke ekscipijense.	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).	<input type="checkbox"/>
2. Uporedna tabela trenutno važeće i predložene specifikacije.	<input type="checkbox"/>
3. Podaci o novoj metodi ispitivanja kvaliteta i validaciji analitičke metode.	<input type="checkbox"/>
4. Podatke o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije za sve parametre ispitivanja prema novoj specifikaciji.	<input type="checkbox"/>
5. Uporedni pregled podataka o ispitivanju brzine rastvaranja aktivne supstance gotovog proizvoda za najmanje jednu pilot seriju koja sadrži ekscipijens koji odgovara odobrenoj (sadašnjoj) i predloženoj specifikaciji, ukoliko je neophodno. Za biljni lek, prihvataju se uporedni podaci o raspadljivosti proizvoda.	<input type="checkbox"/>
6. Obrazloženje za izostavljanje ponovnog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa važećim uputstvom za ispitivanje bioraspoloživosti i bioekvivalencije, ukoliko je neophodno.	<input type="checkbox"/>

20 Izmena postupka ispitivanja ekscipijensa	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) manje izmene već odobrenog postupka	1,2,3,5	1	IA	<input type="checkbox"/>
b) manje izmene već odobrenog postupka ispitivanja biološkog ekscipijensa	1,2,3	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
c) ostale promene postupka ispitivanja, uključujući i zamenu već odobrenog postupka ispitivanja novim	2,3,4,5	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Analitičke metode moraju ostati iste (npr. promena dužine kolone i temperature, ali ne i drugi tip kolone ili uslova); ne dolazi do identifikacije novih nečistoća.				<input type="checkbox"/>
2. Odgovarajuće (re)validacije su sprovedene u skladu sa važećim uputstvima.				<input type="checkbox"/>
3. Rezultati validacije potvrđuju da su nove metode ispitivanja, u najmanjem, ekvivalentni prethodnim metodama ispitivanja.				<input type="checkbox"/>
4. Nijedna nova metoda ispitivanja ne uključuje nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se				<input type="checkbox"/>

upotrebljavaju na novi način	<input type="checkbox"/>
5. Supstanca nije biološki ekscipijens.	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), kojom je obuhvaćen i opis analitičke metode, kratak prikaz rezultata validacije, ažurirana specifikacija nečistoća, ukoliko je neophodno; deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIG (po starom Deo IIF) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), ukoliko je nophodno.	<input type="checkbox"/>
2. Rezultati uporedne validacije koji ukazuju da je odobrena metoda ispitivanja ekvivalentna predloženoj metodi ispitivanja.	<input type="checkbox"/>

21 Dostavljanje novog ili ažuriranog Sertifikata o usklađenosti ekscipijensa sa Ph.Eur i Ph.Yu	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) ukoliko sertifikat prilaže već odobreni proizvođač	1,2,3	1,2,3	IA	<input type="checkbox"/>
b) ukoliko sertifikat prilaže novi proizvođač (zamena ili dodatni proizvođač)				<input type="checkbox"/>
1. sterilne supstance	1,2,3	1,2,3	IB	<input type="checkbox"/>
2. za ostale supstance	1,2,3	1,2,3	IA	<input type="checkbox"/>
c) za supstance koje se koriste u proizvodnji leka koji se koristi u veterinarskoj medicini za lečenje životinjskih vrsta koje su osetljive na TSE (spongiformna encefalopatija)	1,2,3	1,2,3	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Specifikacija pri stavljanju leka u promet i specifikacija u roku upotrebe ostaju iste				<input type="checkbox"/>
2. Dodatni karakteristični parametri u specifikaciji (prema Ph.Eur) za gotov proizvod (npr. veličina čestica, polimorfizam) ostaju isti, ako je primenjivo.				<input type="checkbox"/>
3. U proizvodnji ekscipijensa ne koriste se supstance humanog ili životinjskog porekla za koje se zahteva procena bezbednosti na viruse.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Kopija važećeg (ažuriranog) Sertifikata o uskladenosti sa Ph.Eur.				<input type="checkbox"/>
2. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>
3. Gde je primenjivo dokument koji obezbeđuje informacije o materijalu koji spada u obim Note for Guidance on mimimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products uključujući i one koji su korišćeni u proizvodnji ekscipijensa. Neophodno je dostaviti sledeće podatke: naziv proizvođača, vrstu i tkivo od koga supstanca potiče, zemlju porekla životinja, način upotrebe. Za centralizovanu proceduru ovu informaciju treba uključiti u ažuriranu TSE tabelu A (i B ako je relevantno). Za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini dodatna procena rizika se zahteva za proizvode koji će se koristiti za lečenje TSE osetljivih vrsta.				<input type="checkbox"/>

22 Dostavljanje novog ili ažuriranog TSE sertifikata o uskladenosti ekscipijensa sa Ph.Eur.	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) ukoliko sertifikat prilaže već odobreni ili novi proizvođač (zamena ili dodatni proizvođač)	Nema ih	1,2,3	IA	<input type="checkbox"/>
b) za supstance koje se koriste u proizvodnji leka koji se koristi u veterinarskoj medicini za lečenje vrsta životinja koje su osetljive na TSE (spongiformna encefalopatija)	Nema ih	1,2,3	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
Nema ih.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Kopija važećeg (ažuriranog) TSE Sertifikata o uskladenosti sa Ph.Eur ili Ph.Yu.				<input type="checkbox"/>
2. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>
3. Dokument koji obezbeđuje informacije o materijalu koji spada u obim Note for Guidance on mimimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products uključujući i one koji su korišćeni u proizvodnji ekscipijenasa. Neophodno je dostaviti sledeće podatke: naziv proizvođača, vrstu i tkivo od koga supstanca potiče, zemlju porekla životinja, način upotrebe. Za centralizovanu proceduru ovu informaciju treba uključiti u ažuriranu TSE tabelu A (i B ako je relevantno). Za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini dodatna procena rizika se zahteva za proizvode koji će se koristiti za lečenje TSE osetljivih vrsta.				<input type="checkbox"/>

23 Promena TSE rizičnog izvora ekscipijenasa ili reagensa sintetskom ili supstancom biljnog porekla	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) ekscipijensi ili reagensi koji se koristi u proizvodnji biološki aktivne supstance ili u proizvodnji gotovog proizvoda koji sadrži biološki aktivnu supstancu	1	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
b) u ostalim slučajevima	1	1	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Ekscipijens i specifikacija za stavljanje leka u promet i specifikacija u roku upotrebe ostaju isti.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Izjava proizvođača supstance da je ona isključivo biljnog ili sintetskog porekla.				<input type="checkbox"/>
2. Ispitivanje (bio)ekvivalencije supstanci i njen uticaj na proizvodnju finalne supstance.				<input type="checkbox"/>

24 Izmenu u sintezi ili rikaveriju nefarmakopejskog ekscipijensa, (ukoliko je opisano u dokumentaciji)	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1,2	1,2,3,4	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Nema negativnog uticaja na specifikaciju; nema promena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća ili u fizičko-hemijskim svojstvima.				<input type="checkbox"/>
2. Ekscipijens nije biološka supstanca.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>
2. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dve serije (u najmanjem pilot serije) proizvedenog ekscipijensa u saglasnosti sa odobrenim „starim“ i predloženim „novim“ postupkom proizvodnje.				<input type="checkbox"/>
3. Tamo gde je podesno, treba dostaviti uporedni pregled ispitivanja brzine osobađanja aktivne supstance u gotovom proizvodu za najmanje dve proizvodne serije (minimum pilot serija). Za biljni lek, mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.				<input type="checkbox"/>
4. Kopija odobrene i nove (ukoliko je podesno) specifikacije ekscipijensa.				<input type="checkbox"/>

25 Izmene radi usklađivanja sa Ph.Eur ili Ph.Yu	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Izmjena specifikacije(a) prethodne nefarmakopejske supstance(i) radi usklađivanja sa Ph.Eur ili sa nacionalnim farmakopejama država članica				
1. aktivna supstanca	1,2	1,2,3,4,5,6	IB	<input type="checkbox"/>
2. ekscipijens	1,2	1,2,3,4,5,6	IB	<input type="checkbox"/>
b) Izmjena specifikacije farmakopejske supstance radi usklađivanja sa monografijom poslednje Ph.Eur ili sa nacionalnim farmakopejama država članica				
1. aktivna supstanca	1,2	1,2	IA	<input type="checkbox"/>
2. ekscipijens	1,2	1,2	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Izmjena se vrši isključivo radi usklađivanja sa farmakopejom.				<input type="checkbox"/>
2. Specifikacija proizvoda ostaje ista (prema farmakopeji) za specifične parametre (npr. veličina čestica, polimorfizam), ako je primenjivo.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				

1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).	<input type="checkbox"/>
2. Uporedni tabelarni prikaz odobrene i predložene specifikacije.	<input type="checkbox"/>
3. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije, dobijene primenom svih ispitivanja navedenih u novoj specifikaciji.	<input type="checkbox"/>
4. Podaci koji potvrđuju uskladenost monografije sa ispitivanjem kvaliteta supstance, npr. poredjenje potencijalnih nečistoća sa podacima navedenim u monografiji.	<input type="checkbox"/>
5. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije (u obliku uporedne tabele) za dve proizvodne serije gotovog proizvoda koji sadrži supstance koje su u saglasnosti sa odobrenom „starom“ i predloženom „novom“ specifikacijom i dodatno gde je primenjivo uporedni pregled podataka o ispitivanju brzine oslobađanja aktivne supstance za najmanje jednu pilot seriju gotovog proizvoda. Za biljni lek, mogu se prihvatiti i uporedni podaci o raspadljivosti.	<input type="checkbox"/>
6. Za biološki lek, dokaz da je konzistentnost kvaliteta serije i proizvodnog procesa sačuvana.	<input type="checkbox"/>

26 Izmena specifikacije unutrašnjeg pakovanja gotovog proizvoda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije
a) sužavanje specifikacijskih granica	1,2,3	1,2	IA <input type="checkbox"/>
	2,3	1,2	IB <input type="checkbox"/>
b) dodavanje novog parametra ispitivanja	2,4	1,2,3,4	IB <input type="checkbox"/>
Uslovi			
1. Izmena nije posledica obaveze iz prethodne procene specifikacijskih granica (npr. one koje su izvršene u toku postupka dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet ili u postupku odobrenja varijacije tipa II).			<input type="checkbox"/>
2. Izmena nije posledica neočekivanih događaja u toku proizvodnje.			<input type="checkbox"/>
3. Izmene moraju biti u okviru već odobrenih specifikacijskih granica.			<input type="checkbox"/>
4. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.			<input type="checkbox"/>
Dokumentacija			
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).			<input type="checkbox"/>
2. Uporedni tabelarni prikaz odobrene i predložene specifikacije.			<input type="checkbox"/>
3. Podaci o novim metodama ispitivanja i validaciji analitičke metode.			<input type="checkbox"/>
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve proizvodne serije, dobijene primenom svih ispitivanja navedenih u novoj specifikaciji.			<input type="checkbox"/>

27 Izmena metode ispitivanja unutrašnjeg pakovanja gotovog proizvoda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) manje izmene već odobrene metode ispitivanja	1,2,3	1	IA	<input type="checkbox"/>
b) ostale izmene ispitivanja uključujući zamenu ili dodatne metode ispitivanja	2,3,4	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Metode ispitivanja ostaju iste (npr. menja se dužina kolone ili temperatura, ali ne i vrsta kolone i metode).				<input type="checkbox"/>
2. Odgovarajuće (re)validacije metode izvršene u skladu sa važećim uputstvima.				<input type="checkbox"/>
3. Rezultati validacije pokazuju da su nove metode ispitivanja najmanje ekvivalentne prethodnim metodama.				<input type="checkbox"/>
4. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se upotrebljavaju na novi način.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), koji obuhvata opis analitičke metode i pregled podataka validacije.				<input type="checkbox"/>
2. Uporedni pregled podataka validacije koji ukazuje da su odobrene i predložene metode ispitivanja ekvivalentne.				<input type="checkbox"/>

28 Izmena materijala koji se koristi za izradu bilo kog dela unutrašnjeg pakovanja koji nije u kontaktu sa farmaceutskim oblikom gotovog proizvoda (kao što je boja zatvarača, boja prstena na ampuli, štitnik za igle – druga vrsta plastike)	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1	1	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Izmenom se ne manja osnovni deo materijala za pakovanje koji može uticati na distribuciju, upotrebu, bezbednost ili stabilnost gotovog proizvoda.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>

29 Izmena u kvalitetu i/ili kvantitativnom sastavu unutrašnjeg pakovanja	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) za polučvrste i tečne farmaceutske oblike	1,2,3,4	1,2,3,4,5	IB	<input type="checkbox"/>
b) za sve ostale farmaceutske oblike	1,2,3,4	1,4,5	IA	<input type="checkbox"/>
	1,3,4	1,2,3,4,5	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Proizvod ne pripada grupi bioloških ili sterilnih proizvoda.				<input type="checkbox"/>
2. Promena se odnosi samo na istu vrstu pakovanja i isti materijal za pakovanje (npr. blister ostaje blister).				<input type="checkbox"/>
3. Predloženi materijal za pakovanje, po svojim osnovnim karakteristikama, mora biti, u najmanjem ekvivalentan prethodno odobrenom materijalu.				<input type="checkbox"/>
4. Ispitivanje stabilnosti mora se započeti, za najmanje dve pilot ili proizvodne serije i treba dostaviti podatke, najmanje, o tromesečnoj stabilnosti. Podnosilac zahteva se obavezuje da će završiti započeta ispitivanja i da će nadležnoj instituciji (Agenciji) odmah dostaviti podatke ukoliko su oni izvan granica predviđenih specifikacijom ili ukoliko očekuje da će oni biti izvan granica specifikacije na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije).				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIA, IIC i IIG(postarom Deo IIF) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>
2. Odgovarajuće podatke o novom pakovanju (npr. uporedne podatke o propustljivosti npr. O ₂ , CO ₂ , vlage).				<input type="checkbox"/>
3. Dokaz da ne dolazi do interakcije između proizvoda i materijala za pakovanje (npr. ne dolazi do interakcije supstanci koje ulaze u sastav predloženog materijala za pakovanje i proizvoda, odnosno ne dolazi do migracije (gubitka) jedinjenja proizvoda kroz pakovanje.				<input type="checkbox"/>
4. Brojevi serija koje su korišćene u ispitivanju stabilnosti.				<input type="checkbox"/>
5. Poredjenje prethodno već odobrene sa predloženom „novom“ specifikacijom, ako je primenjivo.				<input type="checkbox"/>

30 Izmena (zamena, dodavanje ili ukidanje) dobavljača delova pakovnog materijala ili medicinskog sredstva (koji su navedeni u registracionom dosijeu), izuzev sredstva za doziranje kod inhalatora	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Ukidanje dobavljača	1	1	IA	<input type="checkbox"/>
b) Zamena ili dodatni dobavljač	1,2,3,4	1,2,3	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				

1. Ne isključuje se ni jedna komponenta koja predstavlja sastavni deo pakovanja ili medicinskog sredstva.	<input type="checkbox"/>
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav komponenti pakovanja/ medicinskog sredstva ostaje isti.	<input type="checkbox"/>
3. Specifikacija i metode ispitivanja kvaliteta su u potpunosti ekvivalentne prethodnim.	<input type="checkbox"/>
4. Ako se primenjuje, metode sterilizacije i uslovi ostaju isti.	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).	<input type="checkbox"/>
2. Dokaz o posedovanju CE znaka za medicinska sredstva koja ulaze u sastav proizvoda za humanu upotrebu.	<input type="checkbox"/>
3. Upporedni tabelarni prikaz odobrenih i predloženih specifikacija, ako je primenjivo.	<input type="checkbox"/>

31 Izmene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrednostima koje se odnose na proces proizvodnje leka	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije
a) sužavanje graničnih vrednosti parametara procesne kontrole	1,2,3	1,2	IA <input type="checkbox"/>
	2,3	1,2	IB <input type="checkbox"/>
b) dodavanje novih testova i graničnih vrednosti	2,4	1,2,3,4	IB <input type="checkbox"/>

Uslovi	
1. Izmjena nije posledica bilo koje obaveze iz prethodne procene (npr. one koje su izvršene u toku postupka dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet ili kasnije u postupku odobrenja varijacije tipa II)	<input type="checkbox"/>
2. Izmjena nije posledica neočekivanih događaja u toku proizvodnje, niti stabilnosti proizvoda.	<input type="checkbox"/>
3. Izmene su u okviru već odobrenih specifikacijskih granica.	<input type="checkbox"/>
4. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIB i IIE (po starom Deo IID) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), gde je potrebno.	<input type="checkbox"/>
2. Upporedni tabelarni prikaz odobrenih i predloženih specifikacija.	<input type="checkbox"/>
3. Podaci o novim analitičkim metodama ispitivanja i rezultatima validacije.	<input type="checkbox"/>
4. Rezultati ispitivanja dve serije gotovog proizvoda (tri serije za biološke proizvode) za sve testove nove specifikacije.	<input type="checkbox"/>

32 Izmenu veličine serije gotovog proizvoda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) ukoliko je veličina serije (šarže) povećana do 10 puta u poređenju sa veličinom serije koja je odobrena prilikom dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet	1,2,3,4,5	1,4	IA	<input type="checkbox"/>
b) smanjenje veličine serije (šarže) do 10 puta	1,2,3,4,5,6	1,4	IA	<input type="checkbox"/>
c) u ostalim slučajevima	1,2,3,4,5,6,7	1,2,3,4,5	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Izmjena ne utiče na reproduktivnost i/ili sastav proizvoda.				<input type="checkbox"/>
2. Izmjena se odnosi samo na oralne farmaceutske oblike sa standardnim trenutnim oslobađanjem i na nesterilne tečne farmaceutske oblike.				<input type="checkbox"/>
3. Bilo koja izmena metode proizvodnog procesa i/ili procesne kontrole su isključivo posledica promene veličine serije, npr. upotreba opreme drugog kapaciteta.				<input type="checkbox"/>
4. Postoji plan validacije ili podaci o validaciji procesa proizvodnje, koja je sa uspehom sprovedena prema postojećem protokolu za najmanje tri proizvodne serije čija veličina serije odgovara predloženoj i u saglasnosti sa odgovarajućim smernicama za validaciju.				<input type="checkbox"/>
5. Ne radi se o leku koji sadrži biološku aktivnu supstancu.				<input type="checkbox"/>
6. Izmjena nije rezultat neočekivanih događaja u toku proizvodnje niti stabilnosti proizvoda.				<input type="checkbox"/>
7. Studije stabilnosti koje su u skladu sa odgovarajućim smernicama su započete za najmanje jednu pilot seriju ili proizvodnu seriju i rezultati stabilnosti za najmanje tri meseca su na raspolaganju podnosiocu zahteva. Postoji garancija da će započeta studija stabilnosti biti završena i da će se nadležnoj instituciji (Agenciji) odmah dostaviti podaci ukoliko su oni izvan granica predviđenih specifikacijom ili ukoliko se očekuje da će oni biti izvan granica specifikacije na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije).				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIB ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>
2. Rezultati ispitivanju serije leka (u obliku uporedne tabele) za najmanje po jednu proizvodnu seriju odobrene i predložene veličine serije. Ako se zahteva, rezultati ispitivanja dve naredne proizvodne serije treba da budu dostupni, a nosilac dozvole mora dostaviti rezultate ukoliko nisu u saglasnosti sa granicama specifikacije (sa predloženim merama korekcije).				<input type="checkbox"/>
3. Kopija odobrene specifikacije pri puštanju leka u promet i u roku trajanja.				<input type="checkbox"/>
4. Brojeve serija (najmanje 3 serije) koje su korišćene pri validaciji ili dostaviti protokol validacije (šema).				<input type="checkbox"/>
5. Brojeve serija koje su korišćene pri studiji stabilnosti.				<input type="checkbox"/>

33 Manja izmena u procesu proizvodnje gotovog proizvoda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5,6,7,8	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Opšti princip proizvodnje ostaje isti.				<input type="checkbox"/>
2. Novim proizvodnim procesom dobija se proizvod koji je identičan u pogledu kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti.				<input type="checkbox"/>
3. Lek ne sadrži biološki aktivnu supstancu				<input type="checkbox"/>
4. Ako se radi o promeni postupka sterilizacije, promena se odnosi samo na standardne farmakopejske cikluse.				<input type="checkbox"/>
5. Studije stabilnosti koje su u skladu sa odgovarajućim smernicama su započete za najmanje jednu pilot seriju ili proizvodnu seriju i rezultati stabilnosti za najmanje tri meseca su na raspolaganju podnosiocu zahteva. Postoji garancija da će započeta studija stabilnosti biti završena i da će se nadležnoj instituciji (Agenciji) odmah dostaviti podaci ukoliko su oni izvan granica predviđenih specifikacijom ili ukoliko se očekuje da će oni biti izvan granica specifikacije na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije).				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIB ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>
2. Za polučvrste i tačne farmaceutske oblike u kojima se aktivna supstanca nalazi u nerastvornom obliku: odgovarajuća validacija procesa, uključujući i mikroskopski izgled čestica u cilju provere vidljivih promena u morfologiji; uporedni podaci o distribuciji čestica različite veličine dobijeni odgovarajućom metodom.				<input type="checkbox"/>
3. Za čvrste farmaceutske oblike: podaci o oslobađanju aktivne supstance za jednu, reprezentativnu, proizvodnu seriju i uporedni rezultati za poslednje tri proizvodne serije dobijene prethodnim proizvodnim postupkom; rezultati za sledeće dve proizvodne serije treba da su na raspolaganju na zahtev Agencije ili da se prijave ukoliko su izvan granica specifikacije (sa predloženim merama za korekcije). Za biljni proizvod, prihvata se i uporedni prikaz podataka o raspadljivosti.				<input type="checkbox"/>
4. Obrazloženje kojim se opravdava izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u saglasnosti sa relevantnom smernicom <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> .				<input type="checkbox"/>
5. U slučaju promene postupka sterilizacije, treba dostaviti rezultate o validaciji.				<input type="checkbox"/>
6. Kopija odobrene specifikacije pri puštanju leka u promet i u roku trajanja.				<input type="checkbox"/>
7. Rezultati ispitivanju serije leka (u obliku uporedne tabele) za najmanje po jednu proizvodnu seriju odobrene i predložene veličine serije. Ako se zahteva, rezultati ispitivanja dve naredne proizvodne serije treba da budu dostupni, a nosilac dozvole mora dostaviti rezultate ukoliko nisu u saglasnosti sa granicama specifikacije (sa predloženim merama korekcije).				<input type="checkbox"/>
8. Brojeve serija koje su korišćene pri studiji stabilnosti.				<input type="checkbox"/>

34 Promena boje ili arome koje se koriste u procesu proizvodnje gotovog proizvoda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije
a) umanjeње ili ukidanje (isključenje) jedne ili više komponenti			
1. boje	1,2,3,4,7	1,2,3	IA <input type="checkbox"/>
2. arome	1,2,3,4,7	1,2,3	IA <input type="checkbox"/>
b) povećavanje, dodavanje ili zamena jedne ili više komponenti			
1. boje	1,2,3,4,5,6,7	1,2,3,4,5	IB <input type="checkbox"/>
2. arome	1,2,3,4,5,6,7	1,2,3,4,5	IB <input type="checkbox"/>
Uslovi			
1. Nema promena funkcionalnih karakteristika farmaceutskog oblika (npr. vreme raspadanja, brzina oslobađanja aktivne supstance).			<input type="checkbox"/>
2. Bilo koja manja korekcija u formulaciji, kako bi ukupna masa ostala nepromenjena, se obavlja upotrebom ekscipijensa, koji čini većinski deo formulacije gotovog proizvoda.			<input type="checkbox"/>
3. Specifikacija gotovog proizvoda može biti ažurirana samo u pogledu izgleda/mirisa/ukusa i, ukoliko je od značaja, dodavanjem ili ukidanjem testa identifikacije.			<input type="checkbox"/>
4. Studije stabilnosti (ubrzani i dugotrajni) koje su u skladu sa odgovarajućim smernicama su započete za najmanje dve pilot seriju ili proizvodne serije i zadovoljavajući rezultati stabilnosti za najmanje tri meseca su na raspolaganju podnosiocu zahteva. Postoji garancija da će započeta studija stabilnosti biti završena i da će se nadležnoj instituciji (Agenciji) odmah dostaviti podaci ukoliko su oni izvan granica predviđenih specifikacijom ili ukoliko se očekuje da će oni biti izvan granica specifikacije na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije). Ukoliko je neophodno, treba izvršiti i ispitivanje fotostabilnosti.			<input type="checkbox"/>
5. Sve nove komponente moraju biti u skladu sa direktivama koje se odnose na boje npr. <i>Council Directive 78/25/EEC (OJ L 229, 15.8.1978. str. 63)</i> i <i>Directive 88/388/EEC</i> za arome.			<input type="checkbox"/>
6. Nove komponente ne uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porekla za koje se zahteva procena bezbednosti na viruse ili usklađenost sa važećim Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal products.			<input type="checkbox"/>
7. Biološki veterinarski lekovi za oralnu upotrebu, kod kojih su boja ili aroma bitni za konzumiranje kod ciljnih životinjskih vrsta nisu obuhvaćeni.			<input type="checkbox"/>
Dokumentacija			
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIA, IIB, II C2, II E1 ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD) (uključujući i metod identifikacije za sve nove boje, ukoliko je neophodno) i u Delu IIG (po starom IIF) registracionog EU dosijea ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD) (u kojima je ažuriran rok upotrebe, ukoliko je neophodno).			<input type="checkbox"/>
2. Brojeve serija koje su korišćene pri studiji stabilnosti.			<input type="checkbox"/>
3. Uzorak novog proizvoda, ukoliko je neophodno.			<input type="checkbox"/>
4. TSE sertifikat o usaglašenosti sa Ph.Eur. za sve nove supstance koje potiču od TSE rizičnih životinja ili, ukoliko je neophodno, dokument koji potvrđuje da je izvor supstance, koji je TSE rizičan, prethodno ispitan od strane nadležne institucije i da je u saglasnosti sa Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal products. Za takav materijal neophodno je dostaviti sledeće podatke: naziv proizvođača, vrstu i tkiva od kojih supstanca potiče, zemlju porekla životinja i njegovu upotrebu. Za proizvode registrovane centralizovanom procedurom ova informacija treba da se uključi u ažuriranu TSE tabelu A (i B ako je primenjivo). Za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini dodatno ispitivanje rizičnosti se zahteva za proizvode koji će se koristiti u lečenju TSE osetljivih životinjskih vrsta.			<input type="checkbox"/>
5. Podaci koji potvrđuju da novi ekscipijens ne interferira sa metodom ispitivanja u specifikaciji gotovog leka, ukoliko je neophodno.			<input type="checkbox"/>

35 Izmena mase sloja za oblaganje tablete ili izmena mase omotača kapsule	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Za oralne farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance	1,3,4	1,4	IA	<input type="checkbox"/>
b) za gastro-rezistentne farmaceutske oblike ili farmaceutske oblike sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance	1,2,3,4	1,2,3,4	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Profil oslobađanja aktivne supstance novog proizvoda, određen na najmanje dve pilot serije, je uporediv sa starim proizvodom. Za biljni proizvod, kod koga se oslobađanje aktivne supstance ne može odrediti, vreme raspadljivosti novog proizvoda je uporedivo sa starim.				<input type="checkbox"/>
2. Sloj za oblaganje nije kritičan faktor koji utiče na mehanizam oslobađanja aktivne supstance.				<input type="checkbox"/>
3. Specifikacija gotovog proizvoda može biti ažurirana samo u pogledu težine i dimenzija, ako je primenjivo.				<input type="checkbox"/>
4. Studije stabilnosti koje su u skladu sa odgovarajućim smernicama su započete za najmanje dve pilot serije ili proizvodne serije i zadovoljavajući rezultati stabilnosti za najmanje tri meseca su na raspolaganju podnosiocu zahteva. Postoji garancija da će započeta studija stabilnosti biti završena i da će se nadležnoj instituciji (Agenciji) odmah dostaviti podaci ukoliko su oni izvan granica predvidjenih specifikacijom ili ukoliko se očekuje da će oni biti izvan granica specifikacije na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije).				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIA, IIB i IIF1 (po starom Do IIE1) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>
2. Uporedni profil oslobađanja aktivne supstance za najmanje dve pilot serije nove formulacije i dve proizvodne serije odobrene formulacije (bez značajnih razlika u pogledu uporedivosti Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, Annex II; principe ove smernice koje se odnose za humane proizvode treba primeniti i za veterinarske proizvode.				<input type="checkbox"/>
3. Obrazloženje kojim se opravdava izostavljanje novog ispitivanja bioekvivalencije u saglasnosti sa relevantnom smernicom <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> .				<input type="checkbox"/>
4. Brojeve serija koje su korišćene pri studiji stabilnosti.				<input type="checkbox"/>

36 Izmena oblika ili veličine kontejnera ili zatvarača	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) za sterilne farmaceutske oblike ili biološke lekove	1,2,3	1,2,3	IB	<input type="checkbox"/>
b) za ostale farmaceutske oblike	1,2,3	1,2,3	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				

1. Nema promena u kvalitativnom ili kvantitativnom sastavu kontejnera.	<input type="checkbox"/>
2. Izmenom se ne menja osnovni deo materijala za pakovanje koji može uticati na distribuciju, način upotrebe, bezbednost ili stabilnost gotovog proizvoda.	<input type="checkbox"/>
3. U slučaju promena zapremine slobodnog prostora u kontejneru (predprostora - head space) ili promene odnosa između površine i zapremine, podnosilac zahteva mora započeti ispitivanje stabilnosti, u saglasnosti sa odgovarajućim uputstvom za stabilnost, za najmanje dve pilot (3 serije za biološke lekove) ili proizvodne serije i treba da dostavi podatke o tromesečnoj stabilnosti (6 meseci za biološke lekove). Podnosilac zahteva se obavezuje da će završiti započeta ispitivanja i da će nadležnoj instituciji (Agenciji) odmah dostaviti podatke ukoliko su oni izvan granica predviđenih specifikacijom ili ukoliko očekuje da će oni biti izvan granica specifikacije na kraju odobrenog roka upotrebe (sa predloženim merama korekcije).	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD); uključujući opis, nacrt i sastav kontejnera i zatvarača.	<input type="checkbox"/>
2. Brojevi serija za serije proizvoda koje su korišćene u ispitivanju stabilnosti (ako je primenjivo).	<input type="checkbox"/>
3. Uzorci novog kontejnera/zatvarača, ukoliko je primenjivo (videti NTA, zahteve za uzorke u zemljama članicama).	<input type="checkbox"/>

37 Izmene u specifikaciji gotovog proizvoda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) sužavanje specifikacijskih granica	1,2,3	1,2	IA	<input type="checkbox"/>
	2,3	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
b) dodavanje novih parametara ispitivanja	2,4,5	1,2,3,4	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Izmena nije posledica obaveze iz prethodne procene specifikacijskih granica (npr. one koje su izvršene u toku postupka dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet ili kasnije u postupku odobrenja varijacije tipa II)				<input type="checkbox"/>
2. Izmena nije posledica neočekivanih događaja u toku procesa proizvodnje.				<input type="checkbox"/>
3. Izmene se nalaze u okviru već odobrenih specifikacijskih granica.				<input type="checkbox"/>
4. Nove metode ispitivanja ne uključuju nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.				<input type="checkbox"/>
5. Metode ispitivanja se ne odnose na ispitivanje biološki aktivne supstance ili biološkog ekscipijensa u leku.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIF (po starom Deo IIE) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).				<input type="checkbox"/>

2. Uporedni tabelarni prikaz odobrene „stare“ i predložene „nove“ specifikacije.	<input type="checkbox"/>
3. Podaci o novim metodama ispitivanja i validaciji analitičkih metoda.	<input type="checkbox"/>
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta serije leka, dobijeni primenom svih ispitivanja navedenih u novoj specifikaciji, za dve proizvodne serije	<input type="checkbox"/>

38 Izmena u postupku ispitivanja gotovog proizvoda	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije
a) manja izmena već odobrene metode ispitivanja	1,2,3,4,5	1	IA <input type="checkbox"/>
b) manja izmena već odobrene metode ispitivanja biološki aktivne supstance ili biološkog ekscipijensa	1,2,3,4	1,2	IB <input type="checkbox"/>
c) ostale izmene u postupku ispitivanja uključujući zamenu ili dodatak nove metode ispitivanja.	2,3,4,5	1,2	IB <input type="checkbox"/>
Uslovi			
1. Analitičke metode ostaju iste (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i vrste kolone ili metode.			<input type="checkbox"/>
2. Odgovarajuće (re)validacije su sprovedene u skladu sa važećim uputstvima o validaciji.			<input type="checkbox"/>
3. Rezultati validacije pokazuju da je novi postupak ispitivanja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku.			<input type="checkbox"/>
4. Nijedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na nove nestandardne tehnike ili standardne koje se upotrebljavaju na novi način.			<input type="checkbox"/>
5. Metode ispitivanja se ne odnose na biološki aktivnu supstancu ili biološki ekscipijens u leku.			<input type="checkbox"/>
Dokumentacija			
1. Deo dokumentacije koje se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIF (po starom deo IIE) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), koji obuhvata opis metode ispitivanja, pregled podataka validacije analitičke metode, ažuriranu specifikaciju nešistoća (ukoliko je primenjivo); deo dokumentacije koje se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIG (po starom deo IIF) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD) (ukoliko je primenjivo).			<input type="checkbox"/>
2. Uporedni pregled rezultata validacije koji ukazuje da je odobreno ispitivanje kvaliteta ekvivalentno predloženom „novom“ ispitivanju.			<input type="checkbox"/>

39 Izmena ili dodavanje natpisa ili znakova na tabletama (izuzev podeone crte) ili natpisa na kapsulama, uključujući zamenu ili dodavanje boje za obeležavanje	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije
	1,2	1,2	IA <input type="checkbox"/>

Uslovi	
1. Specifikacija gotovog proizvoda pri puštanju u promet i specifikacija u roku upotrebe nisu promenjene (osim izgleda).	<input type="checkbox"/>
2. Nova boja za obeležavanje mora biti u skladu sa važećim farmaceutskim propisima.	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIA, IIC (u slučaju nove boje), IID i IIF (po starom deo IIE) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD) (uključujući i detaljan crtež ili pisani opis ranije odobrenog i novog izgleda).	<input type="checkbox"/>
2. Uzorci gotovog proizvoda, ukoliko je primenjivo. (Videti NTA, zahtevi za uzorke u zemljama članicama)	<input type="checkbox"/>

40 Izmena dimenzija tableta, kapsula, supozitorija ili vagitorija bez promene kvalitativnog i kvantitativnog sastava i prosečne mase	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) Izmena gastro-rezistentnih ili farmaceutskih oblika sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance i tableta sa podeonom crtom	1,2	1,2,3,4,5	IB	<input type="checkbox"/>
b) Izmena ostalih farmaceutskih oblika (tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije)	1,2	1,4	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Oslobađanje aktivne supstance nakon preformulacije proizvoda je uporedivo sa ispitivanjem prethodne formulacije. Za biljne lekove kod kojih se ispitivanje oslobađanje aktivne supstance ne može izvesti, vreme raspadljivosti predloženog „novog“ i prethodnog „starog“ farmaceutskog oblika je uporedivo.	<input type="checkbox"/>			
2. Specifikacija za stavljanje leka u promet i specifikacija u roku upotrebe nisu promenjene (osim dimenzija).	<input type="checkbox"/>			
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIB i IIF1 (po starom deo IIE1) (uključujući i detaljan crtež (prikaz) odobrenog i novog stanja).	<input type="checkbox"/>			
2. Uporedni prikaz rezultata oslobađanja aktivne supstance za najmanje jednu pilot seriju proizvoda odobrenih i predloženih dimenzija (nema značajnih razlika u pogledu komparabilnosti prema Uputstvu za ispitivanje bioraspoloživosti i bioekvivalencije, Aneks II; principi važe kako za lekove koji se koriste u humano, tako i za lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini, ukoliko je bitno). Za biljni lek uporedni podaci za raspadljivost proizvoda se mogu prihvatiti.	<input type="checkbox"/>			
3. Obrazloženje za izostavljanje ponovnog ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa važećim Uputstvom za ispitivanje bioraspoloživosti i bioekvivalencije.	<input type="checkbox"/>			
4. Uzorci gotovog proizvoda, ukoliko je primenjivo.	<input type="checkbox"/>			
5. Treba dostaviti podatke o ispitivanju lomljivosti tableta serije koja se stavlja u promet. Izjavu da će se dostaviti podaci o ispitivanju lomljivosti na kraju isteka roka upotrebe, gde je primenjivo.	<input type="checkbox"/>			

41 Izmena veličine pakovanja gotovog leka	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) promena broja jedinica (npr. broja tableta, ampula itd.) u pakovanju				
1. promena u okviru već odobrene veličine pakovanja	1,2	1,3	IA	<input type="checkbox"/>
2. promena izvan okvira već odobrene veličine pakovanja	1,2	1,2,3	IB	<input type="checkbox"/>
b) promene odnosa mase punjenja i zapremine punjenja višedoznih proizvoda koji nisu za parenteralnu uporebu	1,2	1,2,3	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Nova veličina pakovanja mora biti u skladu sa preporučenim doziranjem i dužinom trajanja lečenja kao što je odobreno u sažetku karakteristika leka.				<input type="checkbox"/>
2. Materijal unutrašnjeg pakovanja ostaje isti.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIA, IIC i IIF (po starom deo IIE).				<input type="checkbox"/>
2. Obrazloženje za promenu veličine pakovanja, koje pokazuje da nova veličina ne utiče na režim doziranja i dužinu primene odobrenu u Sažetku karakteristika leka.				<input type="checkbox"/>
3. Izjava da će ispitivanje stabilnosti biti sprovedeno u saglasnosti sa uputstvom za ispitivanje stabilnosti proizvoda ukoliko parametri stabilnosti mogu biti izmenjeni. Podatke treba dostaviti samo ukoliko su izvan granica specifikacije (sa predloženim merama za korekcije).				<input type="checkbox"/>

42 Izmene	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) roka upotrebe gotovog leka				
1. pakovanja koje je u prodaji	1,2,3	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
2. posle prvog otvaranja	1,2	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
3. posle rastvaranja ili rekonstitucije	1,2	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
b) uslova čuvanja gotovog proizvoda ili rastvorenog ili rekonstituisanog proizvoda	1,2,4	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Ispitivanje stabilnosti je izvedeno po već odobrenom protokolu. Ispitivanjima se mora dokazati da su već odobreni parametri specifikacije neizmenjeni.				<input type="checkbox"/>
2. Izmena nije rezultat neočekivanih događaja u toku proizvodnje ili neodgovarajuće stabilnosti proizvoda.				<input type="checkbox"/>
3. Rok upotrebe nije duži od 5 godina.				<input type="checkbox"/>
4. Proizvod nije biološki lek.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. U delu dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIG (po starom deo IIF) ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), treba navesti rezultate ispitivanja stabilnosti u predviđenom roku upotrebe - real time stability studies, (koji obuhvataju ceo period roka upotrebe leka), koje je izvedeno u saglasnosti sa uputstvom za ispitivanje stabilnosti, na najmanje dve proizvodne serije ¹ gotovog proizvoda u odobrenom pakovnom materijalu i/ili nakon prvog otvaranja ili				<input type="checkbox"/>

rekonstitucije, ukoliko je podesno. Ukoliko je primenjivo treba dostaviti i podatke o odgovarajućim mikrobiološkim ispitivanjima.	
¹ Pihvatljive su i pilot serije ukoliko su date sa izjavom da potvrđuju rok upotrebe proizvodnih serija gotovog proizvoda.	
2. Kopija odobrene specifikacije u roku upotrebe gotovog proizvoda i gde je primenjivo, specifikacija nakon rastvaranja/rekonstitucije ili prvog otvaranja.	<input type="checkbox"/>

43 Dodavanje, zamena ili ukidanje sredstva za doziranje ili davanje leka, koji nije sastavni deo unutrašnjeg pakovanja (izuzev inhalatora)	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) ako se radi o leku za upotrebu u humanoj medicini				
1. u slučaju dodavanja ili zamene	1,2	1,2,4	IA	<input type="checkbox"/>
2. u slučaju ukidanja	3		IB	<input type="checkbox"/>
b) ako se radi o leku za upotrebu u veterinarskoj medicini	1,2	1,3,4	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Predloženo sredstvo za doziranje mora precizno meriti zahtevanu dozu proizvoda u skladu sa odobrenim doziranjem leka, a rezultati ovih ispitivanja moraju biti dostupni				<input type="checkbox"/>
2. Novo sredstvo mora biti kompatibilno sa lekom.				<input type="checkbox"/>
3. Lek je moguće tačno dozirati.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIA i IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD) (uključujući opis, izgled i sastav sredstva i dobavljača ukoliko je podesno).				<input type="checkbox"/>
2. Dokaz o posedovanju CE znaka.				<input type="checkbox"/>
3. Navode iz dokumentacije za CE znak za sredstva, ukoliko je primenjivo, ili podatke koji potvrđuju tačnost, preciznost i kompatibilnost sredstva ukoliko CE znak ne postoji.				<input type="checkbox"/>
4. Uzorak novog sredstva, ukoliko je primenjivo. (vidi NTA, Zahtevi u vezi uzoraka u EEZ)				<input type="checkbox"/>

44 Izmena u specifikaciji sredstva za doziranje ili za davanje lekova koji se koriste u veterinarskoj medicini	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) sužavanje specifikacijskih granica	1,2,3	1,2	IA	<input type="checkbox"/>
	2,3	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
b) dodavanje novih parametara ispitivanja	2,4	1,2,3,4	IB	<input type="checkbox"/>

Uslovi	
1. Izmena nije posledica bilo koje obaveze iz prethodne procene specifikacijskih granica (urađenih u postupku dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet, ili u postupku odobrenja varijacije tipa II.	<input type="checkbox"/>
2. Izmena nije rezultat neočekivanih događaja u toku proizvodnje.	<input type="checkbox"/>
3. Izmene se nalaze u okviru već odobrenih specifikacijskih granica.	<input type="checkbox"/>
4. Bilo koja nova metoda ispitivanja ne uključuje nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.	<input type="checkbox"/>
Dokumentacija	
1. Deo dokumentacije koji se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD).	<input type="checkbox"/>
2. Uporedni tabelarni prikaz odobrene „stare“ i predložene „nove“ specifikacije.	<input type="checkbox"/>
3. Podaci o bilo kojoj novoj metodi ispitivanja i pregled validacije analitičkih metoda.	<input type="checkbox"/>
4. Podaci o ispitivanju kvaliteta dve serije leka, dobijene primenom svih ispitivanja navedenih u novoj specifikaciji.	<input type="checkbox"/>

45 Izmena metode ispitivanja sredstva za doziranje ili davanje leka koji se koristi u veterinarskoj medicini	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
a) manje izmene već odobrene metode ispitivanja	1,2,3	1	IA	<input type="checkbox"/>
b) ostale izmene metode ispitivanja uključujući zamenu odobrenog postupka ispitivanja novim	2,3,4	1,2	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Novo ili ažurirano ispitivanje je najmanje, ekvivalentno sa prethodno odobrenim ispitivanjem.				<input type="checkbox"/>
2. Odgovarajuće (re)validacije su izvedene u skladu sa važećim uputstvima o validaciji.				<input type="checkbox"/>
3. Rezultati validacije metode ukazuju da je nova metoda ispitivanja najmanje ekvivalentna prethodno odobrenoj.				<input type="checkbox"/>
4. Bilo koja nova metoda ispitivanja ne sadrži nove nestandardne tehnike ili standardne tehnike koje se koriste na nov način.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Deo dokumentacije koja se menja u registracionom EU dosijeu u Delu IIC ili u odgovarajućem delu Opšteg tehničkog dokumenta (CTD), uključiti opis metoda ispitivanja i pregled validacije analitičkih metoda.				<input type="checkbox"/>
2. Uporedni prikaz rezultata validacije koji pokazuje da je odobreno ispitivanje ekvivalentno predloženom.				<input type="checkbox"/>

46 Promena u sažetku karakteristika proizvoda suštinski sličnog proizvoda prema Odluci Komisije radi pozivanja na originalni medicinski proizvod prema Članu 30 Direktive 2001/83/EC ili Članu 34 Direktive 2001/82/EC (isključivo za Proceduru uzajamnog priznavanja, Propis 1084/2003)	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1, 2	1	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Predloženi sažetak karakteristika proizvoda je identičan za delovekoji se odnose, sažetku pridodatom Odlukom Komisije u proceduri pozivanja na originalni proizvod.				<input type="checkbox"/>
2. Prijava se podnosi u toku 90 dana po objavljivanju Odluke Komisije.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Kopija sažetka karakteristika proizvoda pridodata Odluci Komisije na osnovu odgovarajuće procedure pozivanja.				<input type="checkbox"/>

46 Promena u sažetku karakteristika proizvoda,označavanju i uputstvima za upotrebu kao posledica konačnog mišljenja u smislu procedure pozivanja prema Članu 31 i Članu 32 Direktive 2001/83/EC ili Članovima 35 i 36 Direktive 2001/82/EC (isključivo za Centralizovanu proceduru, propis 1085/2003)	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
	1	1, 2	IB	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Ova varijacija se odnosi na uvođenje promena u sažetak karakteristika proizvoda, označavanja i uputstava za upotrebu da bi se u obzir uzelo naučno mišljenje saopšteno u smislu pozivanja, prema Članovima 31 i 32 Direktive 2001/83/EC ili Članovima 35 i 36 Direktive 2001/82/EC				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
1. Kopija pisma EMEA/CXMP kojim se informiše nosilac dozvole za stavljanje leka u promet o naučnom mišljenju CXMP i zahtevaju specifične izmene u sažetku karakteristika proizvoda, označavanju i uputstvima za upotrebu koje proizlaze iz ovog mišljenja				<input type="checkbox"/>
2. Pismo o preuzimanju, ukoliko to zahteva EMEA/CXMP.				<input type="checkbox"/>

47. Ukidanje: (isključivo za Centralizovanu proceduru, Propis 1085/2003)	Uslovi	Dokumentacija	Tip varijacije	
b) farmaceutski oblik	1	1, 2	IA	<input type="checkbox"/>
b) jačina	1	1, 2	IA	<input type="checkbox"/>
c) veličina pakovanja	1	1, 2	IA	<input type="checkbox"/>
Uslovi				
1. Preostali prikaz proizvoda mora da odgovara uputstvima za doziranje i dužini tretmana kako je navedeno u sažetku karakteristika proizvoda.				<input type="checkbox"/>
Dokumentacija				
2. Razlog za ukidanje farmaceutskog oblika, jačine, i/ili veličine pakovanja i izjava da ne postoje bezbednosni rizici za dati proizvod.				<input type="checkbox"/>
3. Izjava da je preostali prikaz proizvoda odgovara uputstvima za doziranje i dužini tretmana kako je navedeno u sažetku karakteristika proizvoda.				<input type="checkbox"/>