



Упутство за попуњавање обрасца за пријаву варијација  
- појединачне варијације - ПРИМЕР 1

ОБРАЗАЦ 1.

**Пријава варијације, односно захтев за одобрење варијације**

<b>ХУМАНИ ЛЕК</b> <input checked="" type="checkbox"/>	<b>ВЕТЕРИНАРСКИ ЛЕК</b> <input type="checkbox"/>
<b>ТИП ВАРИЈАЦИЈЕ</b> (означити све укључене типове)	
<input type="checkbox"/> Тип IА <sub>ин</sub>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Појединачна варијација</b>
<input type="checkbox"/> Тип IА	<input type="checkbox"/> Група варијација
<input type="checkbox"/> Тип IБ	<input type="checkbox"/> Група укључује варијацију која захтева издавање нове дозволе за лек ( <i>extension line</i> )*
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Тип IБ</b> – Измене непредвиђене постојећом класификацијом варијација ( <i>unforeseen</i> )	
<input type="checkbox"/> Тип II	
Измена се односи на: (за варијације типа IБ и типа II, означити све укључене типове):	
<input type="checkbox"/> Индикација	
<input type="checkbox"/> Педијатријска индикација	
<input type="checkbox"/> Безбедност	
<input type="checkbox"/> Измене као последица хитне безбедносне мере	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Квалитет</b>	
<input type="checkbox"/> Годишња варијација за хумане инфлуенца вакцине	
<input type="checkbox"/> Циљне врсте животиња чији се производи не користе у исхрани људи	
<input type="checkbox"/> Остало	

\* Измена која захтева издавање нове дозволе пријављује се на **захтеву за издавање дозволе за лек**.

Назив и адреса носиоца дозволе за лек:

XXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

**ПРОИЗВОДИ НА КОЈЕ СЕ ОДНОСИ ПРИЈАВА, ОДНОСНО ЗАХТЕВ <sup>1</sup>**

1.

Варијација	Назив лека	Активна супстанца	Фармацеутски облик	Јачина	Паковање	Носилац дозволе за лек	Број дозволе за лек
Број варијације уноси Агенција	Лек 1	XXXXX	Уписати фармацеутски облик нпр. таблете	100mg	10	XXXX	Уписати број основног решења
	Лек 1	XXXXX	таблете	200mg	30	XXXX	Уписати број основног решења

Остале табеле овог типа брисати ако нису потребне

<sup>1</sup> Уколико то измене захтевају (нпр. у случају груписања варијација) број табела и/или алинеја у оквиру сваке од табела се додаје по потреби.

**ТИПОВИ ВАРИЈАЦИЈА**

(У овом делу уврстити копије одговарајућих делова табеларног приказа типа варијације са списка класификације варијација који се налази на крају овог обрасца и означити одговарајући квадратић ; наведени списак класификације варијација се не прилаже при подношењу пријаве/захтева за варијацију)

Копирати део обрасца на шта се односи промена и означити крстићем нпр.

Б.І.а.1 Измена произвођача полазног материјала/реагенса/ међупроизвода који се користи у процесу производње активне супстанце или измена произвођача (укључујући, где је потребно, место контроле квалитета) активне супстанце, у случају када Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје (СЕР) није део одобреног досијеа	Тип варијације	
<input checked="" type="checkbox"/> 3) Остале – Предложени произвођач користи мало другачију синтезу или услове производње активне супстанце, који НЕМАЈУ утицај на карактеристике профила нечистоћа, односно који не захтевају квалификацију нечистоћа или нема физичко-хемијски утицај на биорасположивост.	<input type="checkbox"/> IA <input checked="" type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Датум примене: Ако је варијација типа IB и типа II писати: <b>према изјави носиоца дозволе</b> <i>(погледај страну 4)</i> Ако је варијација типа IA писати: <b>тачан датум примене</b>

<sup>4</sup> Уколико један од услова није задовољен и измена није наведена као тип II

**Неозначавање одговарајућег квадратића или погрешно означавање квадратића је разлог за формалну непотпуности/ одбацивања захтева!**

**Појединачне варијације се могу подности за више различитих лекова, односно више јачина и паковања лека.**

**ВАРИЈАЦИЈЕ ОБУХВАЋЕНЕ ОВИМ ЗАХТЕВОМ:**

**САЖЕТИ ОПИС РАЗЛОГА ЗА ПРЕДЛОЖЕНУ ИЗМЕНУ, И ПОТВРДА ОПРАВДАНОСТИ У СЛУЧАЈУ ГРУПИСАЊА ВАРИЈАЦИЈА ИЛИ ИЗМЕНА НЕПРЕДВИЂЕНИХ ПОСТОЈЕЋОМ КЛАСИФИКАЦИЈОМ ВАРИЈАЦИЈА (UNFORESEEN)**

**ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:**

**Предложени произвођач Б користи мало другачију синтезу или услове производње активне супстанце, који НЕМАЈУ утицај на карактеристике профила нечистоћа, односно који не захтевају квалификацију нечистоћа или нема физичко-хемијски утицај на биорасположивост.**

САДАШЊЕ СТАЊЕ <sup>2</sup>	ПРЕДЛОГ <sup>2</sup>
<p><b>ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:</b></p> <p>3.2.S.2 Произвођач активне супст.: А</p> <p><b>Навести број дела досијеа који се мења!</b></p>	<p><b>ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:</b></p> <p>3.2.S.2 ...Произвођач активне супст.: Б</p>

Варијација(е) доводи(е) до ревизије **информација о леку**

Уколико варијација(е) доводи(е) до ревизије **информација о леку**, саставни део документације чине:

- Сажетак карактеристика лека
- Упутство за лек **Да ли промена захтева ревизију SmPC, PIL...?**
- Обележавање паковања
- Узорак лека

**Ако промена захтева ревизију информација о леку обавезно означити одговарајући квадратић!**

<sup>2</sup> Објаснити већ одобрен и предложен текст и спецификацију уз прецизно навођење броја дела досијеа. Код измена у Сажетку карактеристика лека, Упутству за лек и нацрта спољњег и унутрашњег паковања подвући или прегледно означити одговарајуће измене или доставити нови текст као додаток.

**Изјава носиоца дозволе за лек:**

Подносим пријаву/захтев за Измену одобрене документације у складу са наведеним предлозима.

Изјављујем да:

- Нема других измена осим наведених у пријави/захтеву (Изузев оних наведених у варијацијама пријављеним у исто време, уколико постоје);
- Уколико је примењиво, сви дефинисани услови за варијацију су испуњени;
- За варијације типа IA: захтевана документација која је дефинисана за наведену измену је достављена;
- Код груписања варијација типа IA које се односе на више од једне дозволе за лек, све дозволе за лек припадају истом носиоцу дозволе.

**Неозначавање одговарајућег квадратића или погрешно означавање квадратица је разлог за формалну непотпуност/ одбацивање захтева!**

Датум примене **варијација**<sup>3</sup>: \_\_\_\_\_ Датум: \_\_\_\_\_ од следећег производног процеса/ од следећег паковања / непосредно после одобрења

Варијације типа IB и типа II се примењују након одобрења Агенције и то до годину дана од датума одобрења.

Написати речима једну од понуђених опција.

**Тарифе – Износ:****Подаци о особи одговорној за документацију:**

Име, презиме и звање: **AB**

Број телефона: **011-240**

Број факса: **011-240**





Е-маил: **xxxxxxxxx@...**

Датум: **05.12.2012**

Потпис: \_\_\_\_\_ **potpis** \_\_\_\_\_

<sup>3</sup> **Односи се за варијације типа IB и варијације типа II**

Копирати део Правилника на шта се односи промена и означити знаком  нпр.

Б.І.а.1 Измена произвођача полазног материјала/реагенса/ међупроизвода који се користи у процесу производње активне супстанце или измена произвођача (укључујући, где је потребно, место контроле квалитета) активне супстанце, у случају када Сертификат о усклађености са монографијом Европске фармакопеје (СЕР) није део одобреног досијеа	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип варијације
з) Остале – Предложени произвођач користи мало другачију синтезу или услове производње активне супстанце, који НЕМАЈУ утицај на карактеристике профила нечистоћа, односно који не захтевају квалификацију нечистоћа или физичко-хемијски утицај на биорасположивост.			
<b>Услови</b>			
<p> 1. За полазне супстанце и реагенси, спецификације (укључујући контролу у току процеса производње, методе анализе свих материјала), су идентичне са већ одобреним. За међупроизводе и активне супстанце, спецификације (укључујући контролу у току процеса производње, методе анализе свих материјала), начин припреме (укључујући величину серије) и детаљни процес синтезе су идентични са већ одобреним.</p>			
<p> 2. Активна супстанца није биолошка/имунолошка супстанца или је стерилна.</p>			
<p><b>Н.П.</b> 3. Када се у процесу користе супстанце хуманог или животињског порекла, произвођач не користи новог добављача за кога је обавезна процена безбедности на вирусе или усклађености са важећим препорукама смернице: “Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products”.</p>			
<p><b>Н.П.</b> 4. Поступак преноса из старог у ново место производње је успешно обављен.</p>			
<b>Документација</b>			
<p> 1. Измене и допуне одговарајућих делова досијеа (приказаних у CTD досијеу или EU досијеу за ветеринарске лекове, у зависности од конкретног случаја), ако је примењиво.</p>			
<p> 2. Изјава носиоца дозволе за лек или носиоца дозволе за документацију о активној супстанци (ASMF), где је примењиво, да су поступак синтезе (или у случају биљних лекова, где је примењиво, метод припреме, географско порекло, производња супстанце биљног порекла и поступак производње), контрола квалитета и спецификације активне супстанце и полазног материјала/реагенса/ међупроизвода у процесу производње активне супстанце (уколико је неопходно) исти као и већ одобрени.</p>			
<p><b>Н.П.</b> 3. TSE Ph.Eur. Сертификат о усклађености за било који нови извор материјала или, где је примењиво, документ који потврђује да је извор супстанце, који је TSE ризичан, претходно испитан од стране надлежне институције и да је у сагласности са важећим препорукама смернице „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products”.</p> <p>Информације треба да садрже следеће: назив произвођача, врсте и ткива од којих материјал потиче, земљу порекла животиња, употребу супстанце и претходно одобрење.</p> <p>За централизовану процедуру ова информација треба да буде укључена у ажурирану TSE табелу А (и Б, ако је примењиво).</p>			
<p><b>Н.П.</b> 4. Подаци о испитивању квалитета серије (у облику упоредне табеле) за најмање две серије (величине минимум пилот серије) активне супстанце произведене на постојећем и</p>			

предложеном месту производње.
<p>√ 5. У пријави варијације треба прецизно навести “садашње” и “предложене” произвођаче на начин назначен у обрасцу пријаве варијације/захтева за варијацију већ одобрене документације.</p>
<p>√ 6. Изјава Квалификоване особе (QP) сваког носиоца дозволе за лек наведеног у захтеву, где се активна супстанца користи као полазни материјал, и изјава Квалификоване особе (QP) сваког носиоца дозволе за лек наведеног у захтеву одговорног за пуштање серије лека у промет.</p> <p>У тим изјавама потребно је навести да произвођач(и) активне супстанце наведени у захтеву раде у складу са препорукама смерница за добру произвођачку праксу полазних материјала. У одређеним околностима може се прихватити једна изјава – видети напомену везану за варијацију бр. Б.П.б.1.</p>
<p><b>N.P.</b> 7. Где је потребно, изјава произвођача активне супстанце којом се обавезује да обавести носиоца дозволе за лек о свакој измени производног процеса, спецификација и поступака испитивања активне супстанце.</p>

**Означити знаком √ број документације који је достављен. За недостављени део навести Н.П. – није примењиво!**



Упутство за попуњавање обрасца за пријаву варијација  
тип II ефикасност и безбедност - ПРИМЕР 2

ОБРАЗАЦ 1.

Пријава варијације, односно захтев за одобрење варијације

<input checked="" type="checkbox"/> ХУМАНИ ЛЕК	<input type="checkbox"/> ВЕТЕРИНАРСКИ ЛЕК
ТИП ВАРИЈАЦИЈЕ (означити све укључене типове)	
<input type="checkbox"/> Тип IA <sub>ин</sub>	<input checked="" type="checkbox"/> Појединачна варијација
<input type="checkbox"/> Тип IA	<input type="checkbox"/> Група варијација
<input type="checkbox"/> Тип IB	<input type="checkbox"/> Група укључује варијацију која захтева издавање нове дозволе за лек ( <i>extension line</i> )*
<input type="checkbox"/> Тип IB – Измене непредвиђене постојећом класификацијом варијација ( <i>unforeseen</i> )	
<input checked="" type="checkbox"/> Тип II	
Измена се односи на: (за варијације типа IB и типа II, означити све укључене типове):	
<input checked="" type="checkbox"/> Индикација	
<input type="checkbox"/> Педијатријска индикација	
<input type="checkbox"/> Безбедност	
<input type="checkbox"/> Измене као последица хитне безбедносне мере	
<input type="checkbox"/> Квалитет	
<input type="checkbox"/> Годишња варијација за хумане инфлуенца вакцине	
<input type="checkbox"/> Циљне врсте животиња чији се производи не користе у исхрани људи	
<input type="checkbox"/> Остало	

\* Измена која захтева издавање нове дозволе пријављује се на захтеву за издавање дозволе за лек.

Назив и адреса носиоца дозволе за лек:

XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX



**ПРОИЗВОДИ НА КОЈЕ СЕ ОДНОСИ ПРИЈАВА, ОДНОСНО ЗАХТЕВ <sup>1</sup>**

Варијација	Назив лека	Активна супстанца	Фармацеутски облик	Јачина	Паковање	Носилац дозволе за лек	Број дозволе за лек
Број варијације уноси Агенција	Лек 1	xxxxxx	Уписати фармацеутски облик нпр. таблете	5mg	10	XXXX	Уписати број основног решења

<sup>1</sup> Уколико то измене захтевају (нпр. у случају груписања варијација) број табела и/или алинеја у оквиру сваке од табела се додаје по потреби.

**ТИПОВИ ВАРИЈАЦИЈА**

(У овом делу уврстити копије одговарајућих делова табеларног приказа типа варијације са списка класификације варијација који се налази на крају овог обрасца и означити одговарајући квадратић ; наведени списак класификације варијација се не прилаже при подношењу пријаве/захтева за варијацију)

**Копирати део обрасца на шта се односи промена и означити је крстићем нпр. На првом месту се налази главна варијација.**

Ц.1.6 Измена(е) терапијске индикације	Тип варијације
<input checked="" type="checkbox"/> а) Додавање нове терапијске индикације или модификација одобрене терапијске индикације	II
<input type="checkbox"/> б) Укидање терапијске индикације	IB

**Неозначавање одговарајућег квадратића или погрешно означавање квадратића је разлог за формалну непотпуност/одбацивања захтева!**

**ВАРИЈАЦИЈЕ ОБУХВАЋЕНЕ ОВИМ ЗАХТЕВОМ:**

**САЖЕТИ ОПИС РАЗЛОГА ЗА ПРЕДЛОЖЕНУ ИЗМЕНУ, И ПОТВРДА ОПРАВДАНОСТИ У СЛУЧАЈУ ГРУПИСАЊА ВАРИЈАЦИЈА ИЛИ ИЗМЕНА НЕПРЕДВИЂЕНИХ ПОСТОЈЕЋОМ КЛАСИФИКАЦИЈОМ ВАРИЈАЦИЈА (*UNFORESEEN*)**

Уртикарија је стање код ког се плакови и плоче развијају на кожи као резултат дегранулације мастоцита, приликом чега се ослобађају одређени медијатори као што је хистамин. Употреба антихистаминика (нарочито друге генерације) код пацијената са уртикаријом, је заснована на патофизиологији уртикарије, и на основу главне улоге антихистаминика као медијатора. Терапијски водичи за уртикарију Европeан Академу оф Аллергу анд Цлиницал Имунологу (ЕААЦИ), одобрен од стране Европског дерматолошког форума (ЕДФ): “На основу чињенице да поседују добар безбедносни профил, антихистаминике друге генерације треба користити као прву линију симптоматске терапије уртикарије. На основу податка да је безбедносни профил деслоратадина непромењен, и на основу чињенице да је патофизиолошка улога хистамина у настанку уртикарије добро позната, као и на основу предлога Терапијског водича за уртикарију (ЕААЦИ), може се констатовати да је употреба лека (деслоратадин) у симптоматској терапији уртикарије оправдана.

САДАШЊЕ СТАЊЕ <sup>2</sup>	ПРЕДЛОГ <sup>2</sup>
<p><b>ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:</b></p> <p><b>SmPC</b></p> <p><b>4.1 Terapijske indikacije</b></p> <p>Desloratadin je indikovан за ublažavanje simptoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ алергијског ринитиса (видети 5.1)</li> <li>◆ <del>хроничне идиопатске</del> уртикарије (видети 5.1).</li> </ul> <p><b>4.2. Doziranje i način primene</b></p> <p>Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji): jedna tableta jednom dnevno, bez obzira na vreme obroka, за ublažavanje simptoma uzrokovanih алергијским ринитисом (uključujući intermitentni i perzistentni алергијски ринитис) и <del>хроничном идиопатском</del> уртикаријом (види 5.1)</p> <p><b>5.1. Farmakodinamski podaci</b></p> <p>...</p> <p>Hronična idiopatska urtikarija je ispitivana kao klinički model за urtikarijalna stanja.</p> <p>Obzirom da je oslobađanje histamina glavni faktor за nastanak urtikarije, očekuje se да će desloratadin biti ефикасан у симптоматској терапији и других stanja са уртикаријом, као и хроничне идиопатске уртикарије.</p> <p><b>PIL</b></p> <p><b>1. Šta je lek i čemu je namenjen</b></p> <p>Desloratadin se такође користи за ublažavanje simptoma povezanih са <del>хроничном идиопатском</del> уртикаријом (promene на кожи услед алергије). Ти симптоми укључују копривњаču и свраб коже.</p> <p><b>3. Kako se upotrebljava lek</b></p> <p>Dužina lečenja <del>хроничне идиопатске</del> уртикарије разликује се од pacijenta до pacijenta, и зато sledite uputstva svog lekara.</p> <p>Навести број дела досијеа који се мења! Нпр. Модул 1, 2, и 5.</p>	<p><b>ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:</b></p> <p><b>SmPC</b></p> <p><b>4.1 Terapijske indikacije</b></p> <p>Desloratadin je indikovан за ublažavanje simptoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ алергијског ринитиса (видети 5.1)</li> <li>◆ уртикарије (видети 5.1).</li> </ul> <p><b>4.2. Doziranje i način primene</b></p> <p>Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji): jedna tableta jednom dnevno, bez obzira na vreme obroka, за ublažavanje simptoma uzrokovanih алергијским ринитисом (uključujući intermitentni i perzistentni алергијски ринитис) и уртикаријом (види 5.1)</p> <p><b>5.1. Farmakodinamski podaci</b></p> <p>...</p> <p>Hronična idiopatska urtikarija je ispitivana kao klinički model за urtikarijalna stanja, obzirom да је патофизиологија слична, без обзира на етиологију, као и због чињенице да се много лакше могу пронаћи пацијенти за ово испитивање.</p> <p>Obzirom да је ослобађање histamina главни фактор за настањак urtikarije, očekuje se да će desloratadin biti ефикасан у симптоматској терапији и других stanja са уртикаријом, као и хроничне идиопатске уртикарије, као што је препоручено у клиничким водичима.</p> <p><b>PIL</b></p> <p><b>1. Šta je lek i čemu je namenjen</b></p> <p>Desloratadin se такође користи за ublažavanje simptoma povezanih са уртикаријом (promene на кожи услед алергије). Ти симптоми укључују копривњаču и свраб коже.</p> <p><b>3. Kako se upotrebljava lek</b></p> <p>Dužina lečenja urtikarije разликује се од pacijenta до pacijenta, и зато sledite uputstva svog lekara.</p> <p>Навести број дела досијеа који се мења! Нпр. Модул 1, 2, и 5.</p>

<sup>2</sup> Објаснити већ одобрен и предложен текст и спецификацију уз прецизно навођење броја дела досијеа. Код измена у Сажетку карактеристика лека, Упутству за лек и нацрта спољњег и унутрашњег паковања подвући или прегледно означити одговарајуће измене или доставити нови текст као додатак.

Обавезно попунити рубрике садашње стање и предлог измена, односно унети комплетан претходно одобрени текст и предлог новог текста на који се варијација односи. Уколико измене обухватају већи део СмПЦ-а или ПИЛ-а препорука је да се нови текст стави као додатак на овај образац, а не као посебан документ (нпр. прилог 1 видети страну 7).

Варијација(е) доводи(е) до ревизије информација о леку

Уколико варијација(е) доводи(е) до ревизије информација о леку, саставни део документације чине:

Сажетак карактеристика лека

Упутство за лек **Да ли промена захтева ревизију SmPC, PIL...?**

Обележавање паковања

Узорак лека

**Ако промена захтева ревизију информација о леку обавезно означити одговарајући квадратић!**

**Изјава носиоца дозволе за лек:**

Подносим пријаву/захтев за Измену одобрене документације у складу са наведеним предлозима.

Изјављујем да:

- Нема других измена осим наведених у пријави/захтеву (Изузев оних наведених у варијацијама пријављеним у исто време, уколико постоје);
- Уколико је примењиво, сви дефинисани услови за варијацију су испуњени;
- За варијације типа IA: захтевана документација која је дефинисана за наведену измену је достављена;
- Код груписања варијација типа IA које се односе на више од једне дозволе за лек, све дозволе за лек припадају истом носиоцу дозволе.

**Неозначавање одговарајућег квадратића или погрешно означавање квадратица је разлог за формалну непотпуност/ одбацивање захтева!**

Датум примене варијација<sup>3</sup>: \_\_\_\_\_ Датум: \_\_\_\_\_

Варијације типа IB и типа II се примењују након одобрења Агенције и то до годину дана од датума одобрења. Ако се у групи налазе, поред варијација типа IB и типа II, и варијације типа IA, примена је иста као и за главну варијацију.

Написати речима једну од понуђених опција.

**Тарифе – Износ:**

**Подаци о особи одговорној за документацију:**

Име, презиме и звање: xxxxxxxx

Број телефона: 011-240

Број факса: 011-240

Е-маил: xxxxx@...

Датум: 012.06.2013

Потпис: \_\_\_\_\_ потпис

<sup>3</sup> Односи се за варијације типа IB и варијације типа II

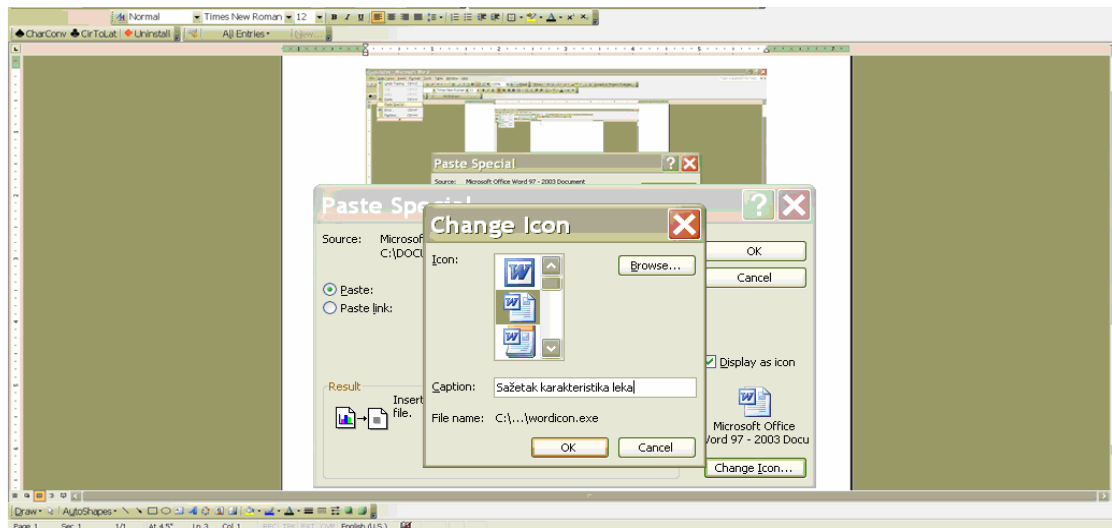
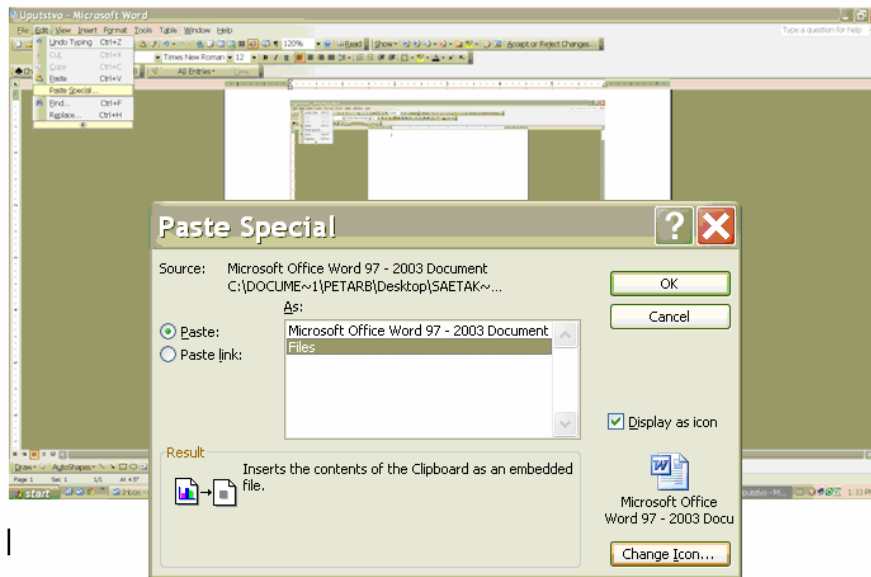
## прилог 1

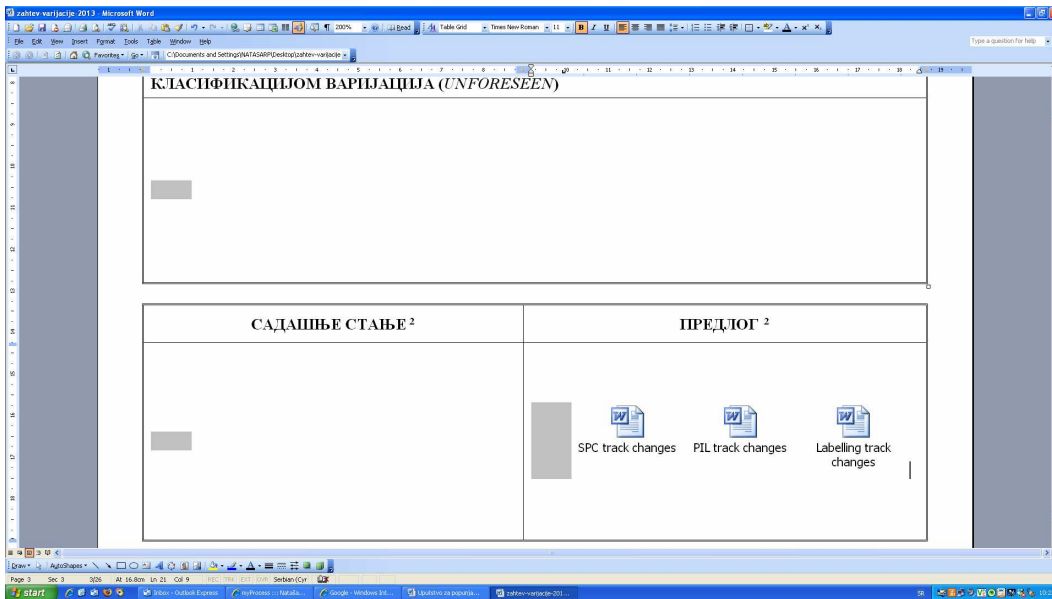
САДАШЊЕ СТАЊЕ <sup>4</sup>	ПРЕДЛОГ <sup>2</sup>
<p><b>ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:</b></p> <p><b>SmPC</b></p> <p><b>4.1 Terapijske indikacije</b></p> <p>Desloratadin je indikovан за ublažavanje simptoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ alergijskog rinitisa (videti 5.1)</li> <li>◆ <del>hronične idiopatske</del> urtikarije (videti 5.1).</li> </ul> <p><b>4.2. Doziranje i način primene</b></p> <p>Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji): jedna tableta jednom dnevno, bez obzira na vreme obroka, за ublažavanje simptoma uzrokovanih alergijskim rinitisom (uključujući intermitentni i perzistentni alergijski rinitis) i <del>hroničnom idiopatskom</del> urtikarijom (vidi 5.1)</p> <p><b>5.1. Farmakodinamski podaci</b></p> <p>...</p> <p>Hronična idiopatska urtikarija je ispitivana kao klinički model за urtikarijalna stanja.</p> <p>Obzirom da je oslobađanje histamina glavni faktor за nastanak urtikarije, očekuje se da će desloratadin biti efikasan u simptomatskoj terapiji i drugih stanja sa urtikarijom, kao i hronične idiopatske urtikarije.</p> <p><b>PIL</b></p> <p><b>1. Šta je lek i čemu je namenjen</b></p> <p>Desloratadin se takođe koristi за ublažavanje simptoma povezanih sa <del>hroničnom idiopatskom</del> urtikarijom (promene na koži usled alergije). Ti simptomi uključuju koprivnjaču i svrab kože.</p> <p><b>3. Kako se upotrebljava lek</b></p> <p>Dužina lečenja <del>hronične idiopatske</del> urtikarije razlikuje se od pacijenta do pacijenta, i zato sledite uputstva svog lekara.</p> <p>Навести број дела досијеа који се мења! Нпр. Модул 1, 2, и 5.</p>	<p><b>ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:</b></p> <p><b>SmPC</b></p> <p><b>4.1 Terapijske indikacije</b></p> <p>Desloratadin je indikovан за ublažavanje simptoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ alergijskog rinitisa (videti 5.1)</li> <li>◆ urtikarije (videti 5.1).</li> </ul> <p><b>4.2. Doziranje i način primene</b></p> <p>Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji): jedna tableta jednom dnevno, bez obzira на vreme obroka, за ublažavanje simptoma uzrokovanih alergijskim rinitisom (uključujući intermitentni i perzistentni alergijski rinitis) i urtikarijom (vidi 5.1)</p> <p><b>5.1. Farmakodinamski podaci</b></p> <p>...</p> <p>Hronična idiopatska urtikarija je ispitivana kao klinički model за urtikarijalna stanja, obzirom da je patofiziologija slična, bez obzira на etiologiju, kao i zbog činjenice da se mnogo lakše mogu pronaći pacijenti за ovo ispitivanje.</p> <p>Obzirom da je oslobađanje histamina glavni faktor за nastanak urtikarije, očekuje se da će desloratadin biti efikasan u simptomatskoj terapiji i drugih stanja sa urtikarijom, kao i hronične idiopatske urtikarije, kao što je preporučeno u kliničkim vodičima.</p> <p><b>PIL</b></p> <p><b>1. Šta je lek i čemu je namenjen</b></p> <p>Desloratadin se takođe koristi за ublažavanje simptoma povezanih sa urtikarijom (promene на koži usled alergije). Ti simptomi uključuju koprivnjaču i svrab kože.</p> <p><b>3. Kako se upotrebljava lek</b></p> <p>Dužina lečenja urtikarije razlikuje se od pacijenta do pacijenta, i zato sledite uputstva svog lekara.</p> <p>Навести број дела досијеа који се мења! Нпр. Модул 1, 2, и 5.</p>

У случају када се мења Сажетак карактеристика лека и Упутство за лек образац за варијације се може попунити и на овај начин.

### Упутство

Када попуњавате образац за пријаву варијација у делу „садашње стање и предлог“ можете да увезете документа користећи опцију **copy** (на датом документу) и *paste special* (у одговарајуће поље табеле обрасца за пријаву варијације) на начин на који је то приказано испод.





На тај начин се електронским путем пакују документа у потпуности без обзира на величину и избегава непотребно штампање. Тиме се омогућава значајно брже одобравање поднетих варијација јер су документи одмах доступни у систему.



Упутство за попуњавање обрасца за пријаву варијација  
- групна варијација - ПРИМЕР 3

ОБРАЗАЦ 1.

Пријава варијације, односно захтев за одобрење варијације

<b>ХУМАНИ ЛЕК</b> <input checked="" type="checkbox"/>	<b>ВЕТЕРИНАРСКИ ЛЕК</b> <input type="checkbox"/>
ТИП ВАРИЈАЦИЈЕ (означити све укључене типове)	
<input type="checkbox"/> Тип IA <sub>ин</sub>	<input type="checkbox"/> Појединачна варијација
<input checked="" type="checkbox"/> Тип IA	<input checked="" type="checkbox"/> Група варијација
<input checked="" type="checkbox"/> Тип IB	<input type="checkbox"/> Група укључује варијацију која захтева издавање нове дозволе за лек ( <i>extension line</i> )*
<input type="checkbox"/> Тип IB – Измене непредвиђене постојећом класификацијом варијација ( <i>unforeseen</i> )	
<input type="checkbox"/> Тип II	
Измена се односи на: (за варијације типа IB и типа II, означити све укључене типове):	
<input type="checkbox"/> Индикација	
<input type="checkbox"/> Педијатријска индикација	
<input type="checkbox"/> Безбедност	
<input type="checkbox"/> Измене као последица хитне безбедносне мере	
<input checked="" type="checkbox"/> Квалитет	
<input type="checkbox"/> Годишња варијација за хумане инфлуенца вакцине	
<input type="checkbox"/> Циљне врсте животиња чији се производи не користе у исхрани људи	
<input type="checkbox"/> Остало	

\* Измена која захтева издавање нове дозволе пријављује се на захтеву за издавање дозволе за лек.

Назив и адреса носиоца дозволе за лек:

XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX



**ПРОИЗВОДИ НА КОЈЕ СЕ ОДНОСИ ПРИЈАВА, ОДНОСНО ЗАХТЕВ <sup>1</sup>**

1.

Варијација	Назив лека	Активна супстанца	Фармацеутски облик	Јачина	Паковање	Носилац дозволе за лек	Број дозволе за лек
Број варијације уноси Агенција	Лек 1	xxxxxx	Уписати фармацеутски облик нпр. таблете	100mg	10	XXXX	Уписати број основног решења
	Лек 1	xxxxxx	таблете	200mg	30	XXXX	Уписати број основног решења

2.

Варијација	Назив лека	Активна супстанца	Фармацеутски облик	Јачина	Паковање	Носилац дозволе за лек	Број дозволе за лек
	Лек 2	xxxxxx	Уписати фармацеутски облик нпр. таблете	100mg	10	XXXX	Уписати број основног решења

3.

<sup>1</sup> Уколико то измене захтевају (нпр. у случају груписања варијација) број табела и/или алинеја у оквиру сваке од табела се додаје по потреби.

**ТИПОВИ ВАРИЈАЦИЈА**

(У овом делу уврстити копије одговарајућих делова табеларног приказа типа варијације са списка класификације варијација који се налази на крају овог обрасца и означити одговарајући квадратић ; наведени списак класификације варијација се не прилаже при подношењу пријаве/захтева за варијацију)

**Копирати део обрасца на шта се односи промена и означити је крстићем нпр. На првом месту се налази главна варијација.**

Б.П.б.1 Замена или додавање производног места за део производног процеса или за цео процес производње готовог лека	Тип варијације
<input checked="" type="checkbox"/> е) Место где се обављају било који производни процеси, осим пуштања серије лека у промет, контроле серије, примарног и секундарног паковања, за нестерилне лекове.	IB

**Неозначавање одговарајућег квадратића или погрешно означавање квадратића је разлог за формалну непотпуност/одбацивања захтева!**

Б.П.б.4 Измена величине серије лека (укључујући измену опсега величина серија)	Тип варијације		
<input checked="" type="checkbox"/> а) Уколико је величина серије увећана до 10 пута у поређењу са одобреном величином серије.	<input checked="" type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <sup>4</sup>	<p>Датум примене: Ако је варијација типа IB и типа II писати: <b>према изјави носиоца дозволе (погледај страну 4)</b></p> <p>Ако је варијација типа IA у групи писати: <b>према изјави носиоца дозволе</b></p>

**ВАРИЈАЦИЈЕ ОБУХВАЋЕНЕ ОВИМ ЗАХТЕВОМ:**

**САЖЕТИ ОПИС РАЗЛОГА ЗА ПРЕДЛОЖЕНУ ИЗМЕНУ, И ПОТВРДА ОПРАВДАНОСТИ У СЛУЧАЈУ ГРУПИСАЊА ВАРИЈАЦИЈА ИЛИ ИЗМЕНА НЕПРЕДВИЂЕНИХ ПОСТОЈЕЋОМ КЛАСИФИКАЦИЈОМ ВАРИЈАЦИЈА (UNFORESEEN)**

**УРАЂЕН ЈЕ ТРАНСФЕР ПРОИЗВОДНОГ ПРОЦЕСА ИЗ МЕСТА А У МЕСТО Б. ЗБОГ КОРИШЋЕЊА ОПРЕМЕ ДРУГИХ КАПАЦИТЕТА У ПРОИЗВОДНОМ МЕСТУ Б ДОШЛО ЈЕ ДО ПРОМЕНЕ ВЕЛИЧИНЕ СЕРИЈЕ СА XX КГ НА YY КГ. НАВЕДЕНЕ ПРОМЕНЕ НИСУ ИМАЛЕ УТИЦАЈ НА КВАЛИТЕТ, БЕЗБЕДНОСТ И ЕФИКАСНОСТ ПРОИЗВОДА.**

САДАШЊЕ СТАЊЕ <sup>2</sup>	ПРЕДЛОГ <sup>2</sup>
<p><b>ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:</b></p> <p>3.2.P.3 Произвођач балка: А</p> <p>3.2.P.3.2 Величина серије: XX kg</p> <p>Навести број дела досијеа који се мења!</p>	<p><b>ПРИМЕР ИЗМЕНЕ:</b></p> <p>3.2.P.3 ...Произвођач балка: Б</p> <p>3.2.P.3.2 Величина серије: YY kg</p>

Варијација(е) доводи(е) до ревизије **информација о леку**

Уколико варијација(е) доводи(е) до ревизије **информација о леку**, саставни део документације чине:

- Сажетак карактеристика лека
- Упутство за лек **Да ли промена захтева ревизију SmPC, PIL...?**
- Обележавање паковања
- Узорак лека

**Ако промена захтева ревизију информација о леку обавезно означити одговарајући квадратић!**

<sup>2</sup> Објаснити већ одобрен и предложен текст и спецификацију уз прецизно навођење броја дела досијеа. Код измена у Сажетку карактеристика лека, Упутству за лек и нацрта спољњег и унутрашњег паковања подвући или прегледно означити одговарајуће измене или доставити нови текст као додаток.

**Изјава носиоца дозволе за лек:**

Подносим пријаву/захтев за Измену одобрене документације у складу са наведеним предлозима.

Изјављујем да:

- Нема других измена осим наведених у пријави/захтеву (Изузев оних наведених у варијацијама пријављеним у исто време, уколико постоје);
- Уколико је примењиво, сви дефинисани услови за варијацију су испуњени;
- За варијације типа IA: захтевана документација која је дефинисана за наведену измену је достављена;
- Код груписања варијација типа IA које се односе на више од једне дозволе за лек, све дозволе за лек припадају истом носиоцу дозволе.

**Неозначавање одговарајућег квадратића или погрешно означавање квадратица је разлог за формалну непотпуност/ одбацивање захтева!**

Датум примене варијација<sup>3</sup>: \_\_\_\_\_ Датум: \_\_\_\_\_

Варијације типа IB и типа II се примењују након одобрења Агенције и то до годину дана од датума одобрења. Ако се у групи налазе, поред варијација типа IB и типа II, и варијације типа IA, примена је иста као и за главну варијацију.

Написати речима једну од понуђених опција.

**Тарифе – Износ:****Подаци о особи одговорној за документацију:**

Име, презиме и звање: **AB**

Број телефона: **011-240**

Број факса: **011-240**

Е-маил: **xxxxxxxx@...**

Датум: **05.12.2012**






Потпис: \_\_\_\_\_ **potpis** \_\_\_\_\_

<sup>3</sup> **Односи се за варијације типа IB и варијације типа II**

За варијације типа IA, IA IN када су пријављене као појединачне варијације или су пријављене у групи, само за варијације овог типа, уписује се тачан датум имплементације!

За варијације типа IA, IA IN када су пријављене као последичне варијацији типа IB или типа II (групне варијације) не уписује се датум имплементације. Датум примене зависи од одобрења главне варијације у групи!

Копирати део Правилника на шта се односи промена и означити знаком  нпр.

Б.П.б.1 Замена или додавање производног места за део производног процеса или за цео процес производње готовог лека	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип варијације
е) Место где се обављају било који производни процес, осим пуштања серије лека у промет, контроле серије, примарног и секундарног паковања, за нестерилне лекове.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
<b>Услови</b>			
1. Одговарајућа инспекција у последње 3 године од стране надлежне установе једне од држава чланица ЕЕА или земље у којој постоји споразум о међусобном признавању (Mutual recognition Agreement, MRA) Добре произвођачке праксе (GMP) између тих земаља и ЕУ.			
2. Производно место има одговарајућу дозволу (за производњу одређеног фармацеутског облика или лека).			
3. Производ није стерилан.			
4. Где је примењиво, на пример код суспензија и емулзија, постоји валидациона шема или је успешно извршена валидација производње на новој локацији у складу са важећим протоколом на најмање три производне серије.			
5. Производ није биолошки/имунолошки лек.			
<b>Документација</b>			
<p> 1. Доказ да предложено место има одговарајућу производну дозволу за производњу одређеног фармацеутског облика или лека, тј.: За производно место унутар ЕЕА: копија важеће дозволе за производњу. Упућивање на EudraGMP базу података када постане оперативна, је прихватљиво;</p> <p>За производно место изван ЕЕА, где постоји споразум о међусобном признавању (MRA) Добре произвођачке праксе (GMP) између тих земаља и ЕУ: GMP сертификат издат у претходне 3 године од стране надлежног органа;</p> <p>За производно место изван ЕЕА где не постоји такав споразум: GMP сертификат издат у претходне 3 године од стране службе инспекције једне од држава чланица ЕЕА. Упућивање на EudraGMP базу података када постане оперативна, је прихватљиво.</p>			
<p> 2. Где је примењиво, треба навести бројеве серија, одговарајуће величине серија и датум производње серија (<math>\geq 3</math>) коришћених у процесу валидације и приказати податке о валидацији, или доставити протокол о валидацији (шему).</p>			
<p> 3. У захтеву за варијацију треба јасно навести “садашње” и “предложене” произвођаче готовог лека, како је наведено у у обрасцу пријаве варијације/захтева за варијацију већ одобрене документације.</p>			
<p> 4. Копија одобрене спецификације при пуштању серије лека у промет и спецификације у року употребе лека, ако је применљиво.</p>			
<p> 5. Подаци о испитивању квалитета на једној производној серији и две пилот серије које симулирају производни процес (или две производне серије) и упоредни подаци за последње три серије са претходног производног места; подаци о испитивању квалитета за наредне две производне серије морају бити доступни на захтев или пријављени уколико су изван спецификација (са предложеним корективним мерама).</p>			

6. Код получврстих и течних формулација у којима је активна супстанца присутна у нерастворном облику, одговарајући подаци о валидацији укључујући микроскопски приказ расподеле честица по величини и морфологију.

7. i) Уколико се на новом производном месту користи активна супстанца као полазни материјал – изјава од Квалификоване особе (QP) на месту одговорном за пуштање серије лека у промет да је активна супстанца произведена у складу са смерницама о доброј произвођачкој пракси за полазни материјал, које је усвојила Европска Унија.

ii) Додатно, уколико се ново производно место налази у оквиру ЕЕА и користи активну супстанцу као полазни материјал – изјава од Квалификоване особе (QP) на новом производном месту да је активна супстанца произведена у складу са смерницама о доброј произвођачкој пракси за полазни материјал, које је усвојила Европска Унија.

8. Измене и допуне одговарајућих делова досијеа (приказаних у СТД досијеу или ЕУ досијеу за ветеринарске лекове, у зависности од конкретног случаја).

**Н.П.** 9. Уколико се производно место и место примарног паковања разликују, неопходно је доставити спецификацију и валидацију услова транспорта и складиштења балка.

#### Напомене

У случају измене постојеће или нове производне локације у земљи изван ЕЕА у којој не постоји GMP споразум о узајамном признавању са ЕУ, препорука је да се носиоци дозволе за лек консултују са **Агенцијом** пре достављања пријаве и да доставе информације о евентуалним претходним ЕЕА инспекцијама у претходне 2-3 године и/или о планираним ЕЕА инспекцијама, укључујући датуме инспекције, категорију лека која је предмет инспекције, надзорни орган и друге одговарајуће информације. То ће омогућити да се организује GMP инспекција од стране инспекцијске службе једне од држава чланица, уколико је потребно.

#### QP Изјаве везане за активне супстанце

Носиоци дозволе су дужни да користе као полазни материјал само оне активне супстанце које су произведене у складу са GMP, тако да је потребно доставити и одговарајућу изјаву сваког носиоца дозволе који користи ту активну супстанцу као полазни материјал. Поред тога, с обзиром да QP одговорна за издавање сертификата преузима комплетну одговорност за сваку серију, очекује се додатна изјава од стране QP одговорне за издавање сертификата када се место пуштања у промет разликује од места производње.

У највећем броју случајева постоји само један носилац дозволе и тада се захтева само једна изјава. Уколико постоји више од једног носиоца дозволе за производњу, прихватљива је једна изјава потписана од стране једне квалификоване особе (QP) уколико је задовољено:  
- На изјави је јасно назначено да је потписана у име свих укључених квалификованих особа (QP).

- Уговори су засновани на техничком договору како је описано у поглављу 7 GMP смернице и квалификована особа (QP) која даје изјаву је она која је договором одређена да преузима одговорност за GMP усаглашеност произвођача активне супстанце.

Напомена: Уговори су предмет инспекције надлежне институције.

Квалификована особа (QP) је на располагању носиоцу дозволе у складу са чланом 41 Директиве 2001/83/ЕС и чланом 45 Директиве 2001/82/ЕС и налази се унутар ЕЕА. Из тог разлога, изјаве запослених код произвођача из земаља „трећег света”, укључујући и оне где постоји споразум о међусобном признавању GMP са ЕУ, нису прихватљиве.

У складу са чланом 46а (1) Директиве 2001/83/ЕС и чланом 50а (1) Директиве 2001/82/ЕС, производња укључује комплетну или делимичну производњу, увоз, расподелу серије, паковање или презентацију која претходи његовој инкорпорацији у медицински производ, укључујући препакивање или поновно означавање од стране дистрибутера.

Изјава није потребна за крв или компоненте крви који подлежу захтевима наведеним у

Означити знаком ✓ број документације који је достављен. За недостављени део навести Н.П. – није примењиво!

Б.П.б.4 Измена величине серије лека (укључујући измену опсега величина серија)	Услови који морају бити испуњени	Неопходна документација	Тип варијације
а) Уколико је величина серије увећана до 10 пута у поређењу са одобреном величином серије.	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
<b>Услови</b>			
✓ 1. Измена не утиче на репродуктивност и/или конзистентност лека.			
✓ 2. Измена се односи на стандардне оралне фармацеутске облике са тренутним ослобађањем активне супстанце или нестерилне течне фармацеутске облике.			
✓ 3. Било које измене начина производње и/или процесне контроле су оне које су условљене изменама у величини серије, нпр. употребом опреме различитог капацитета.			
✓ 4. Шема валидације процеса производње је доступна или је успешно извршена у складу са важећим протоколом на најмање три серије у предложеној новој величини серије, у складу са одговарајућим смерницама.			
✓ 5. Производ није биолошки/имунолошки лек.			
6. Измена није последица неочекиваних догађаја који су се десили у току производње или проблема везаних за стабилност.			
✓ 7. Тренутно одобрена величина серије није одобрена кроз варијацију типа IA.			
<b>Документација</b>			
✓ 1. Измене и допуне одговарајућих делова досијеа (приказаних у CTD досијеу или EU досијеу за ветеринарске лекове, у зависности од конкретног случаја).			
2. Подаци о испитивању квалитета серије (у облику упоредне табеле) на најмање једној производној серији у тренутно одобреној и предложеној величини. Подаци о испитивању квалитета серије за наредне две производне серије морају бити доступни на захтев <b>Агенције</b> и пријављени од стране носиоца дозволе за лек уколико су изван спецификација (са предложеним корективним мерама).			
3. Копија одobreне спецификације при пуштању серије лека у промет и спецификације у року употребе лека.			
✓ 4. Где је примењиво, морају бити наведени бројеви серија, величине серија и датуми њихове производње ( $\geq 3$ ) коришћених при валидацији или достављен протокол (шема) валидације.			
5. Неопходно је доставити резултате валидације.			
6. Резултати испитивања стабилности у складу са ICH условима за одговарајуће параметре стабилности на најмање једној пилот или производној серији који покривају период од најмање три месеца, и гаранција да ће та испитивања бити завршена као и да ће се подаци без одлагања доставити Агенцији уколико су изван спецификација или потенцијално изван спецификација на крају одобреног рока употребе (са предложеним корективним мерама). За биолошке/имунолошке лекове: изјава да процена упоредивости није потребна.			

За варијације типа IA i IA IN означити знаком ✓ број услова који је задовољен, односно број документације који је достављен!