



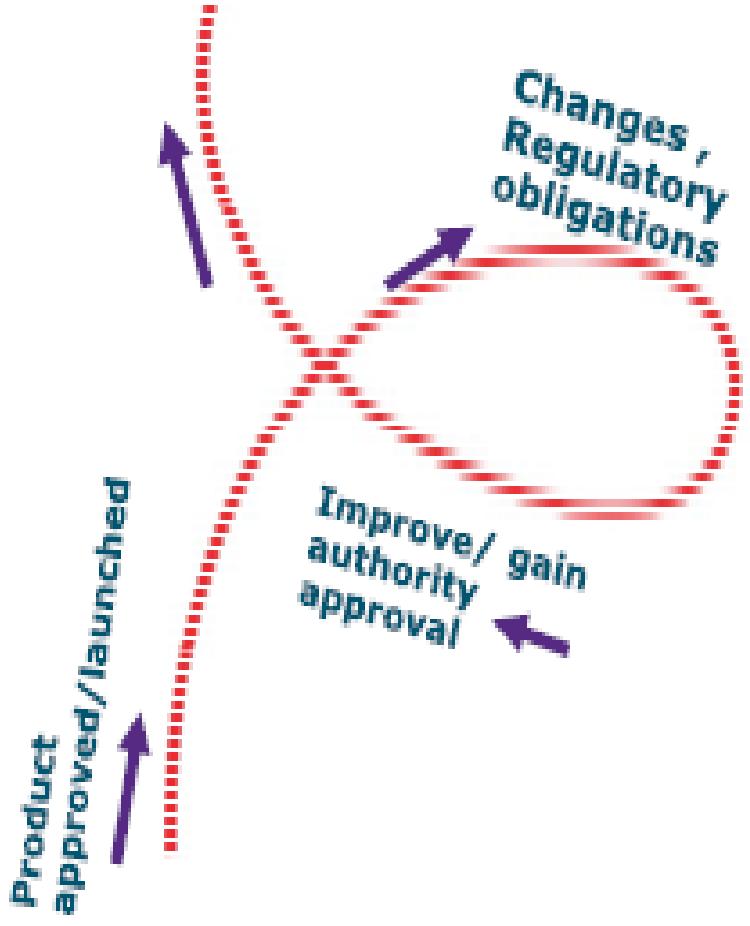
XV Simpozijum ALIMS  
Kragujevac, 2019.

# Obaveze nakon izdavanja dozvole za lek

dipl ph Jelena Stevanović Gročić  
dr vet. Jelena Andđelković  
Veterinarski sektor, ALIMS

- ❖ *Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima* (Sl. glasnik RS 30/2010 i 107/2012)
- ❖ *Pravilnik o uslovima, sadržaju dokumentacije i načinu odobrenja izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet* (Sl. glasnik RS 30/2012)
- ❖ *Commission Regulation (EC) No 1234/2008*
- ❖ *Commission Regulation (EU) No 712/2012*
- ❖ *Variations Guidelines (2013/C 223/01)*
- ❖ EMA Guidelines



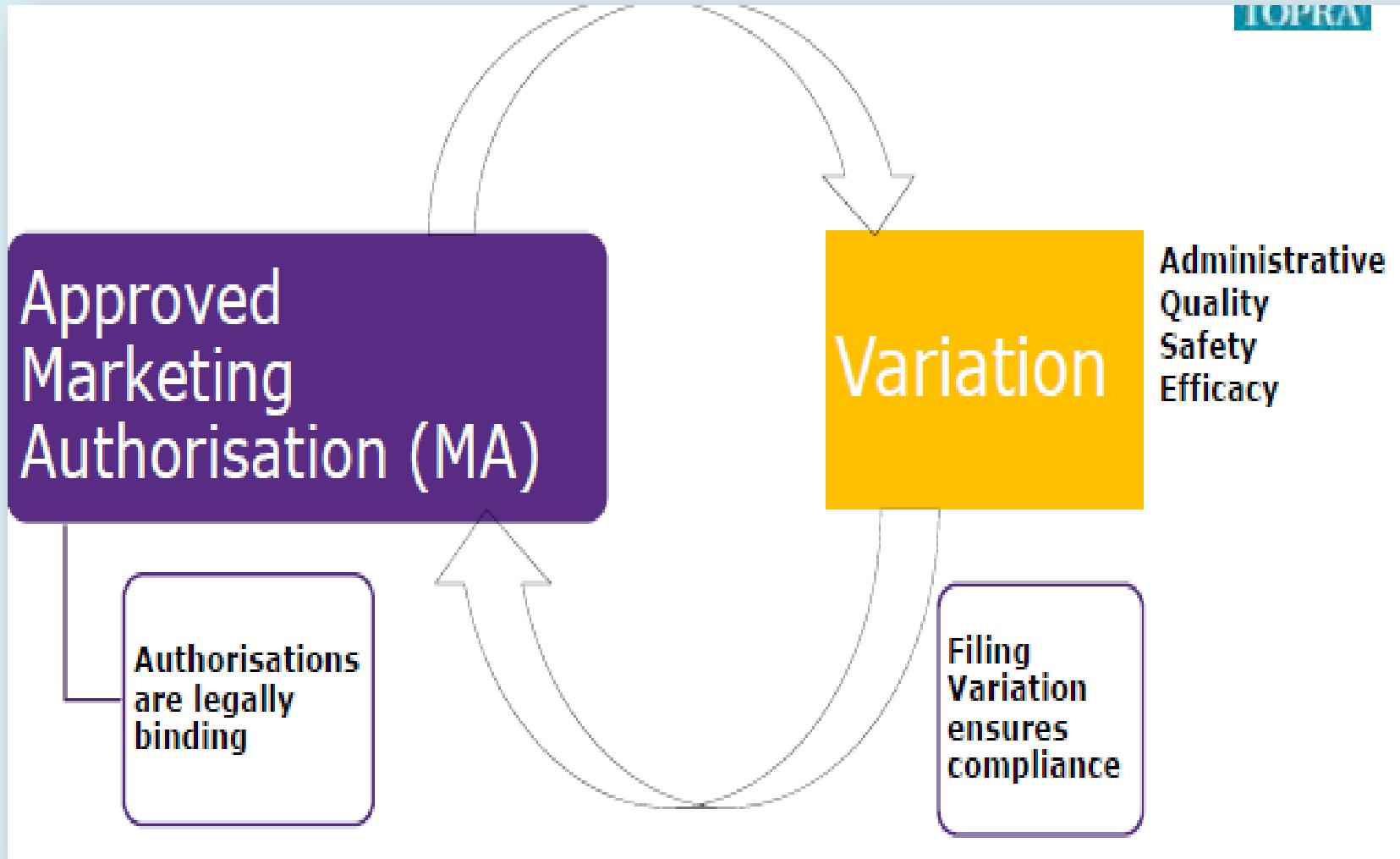


- Ispunjavanje obaveza i razmatranje preporuka upućenih od strane Evropske Agencije, Referentne zemlje ili Nacionalne Agencije prilikom izdavanja dozvole za lek
- PSUR
- Prijava svih izmena u delu kvaliteta/ efikasnosti/ bezbednosti leka kroz odgovarajuće varijacije
- Unapređenje i praćenje kvaliteta leka, studije stabilnosti u dinamici predviđenoj VICH smernicama
- GMP sertifikat, redovno ažuriranje informacija o GMP inspekciji proizvođača API



**Nosilac dozvole za lek dužan je da stalno izveštava Agenciju o svim novim nalazima o oceni kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti leka u prometu. (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, “Sl. Glasnik RS” br. 30/2010 i 107/2012)**





## **Neusaglašenost**



- Upitan kvalitet, efikasnost i bezbednost leka
- Rizik po javno zdravlje
- Vanredne inspekcije
- Izdavanje crvenih i žutih Sertifikata analize
- GMP neusaglašenost
- Rizik gubitka dozvole za lek



# Izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet- VARIJACIJE

- **Tip IA** *„Do and tell“*
  - Prijava varijacije do 12 meseci nakon implementacije izmene
  - Administrativne izmene, manje izmene procesa proizvodnje API, izmena specifikacija u smislu poboljšanja kvaliteta, manje izmene odobrenih analitičkih postupaka, ažuriranje CEPA\*, harmonizacija sa farmakopejama,...



- **Tip IAin**

*„Do and immediately tell“*

- Prijava varijacije bez odlaganja, odmah nakon implementacije izmene
- Administrativne izmene, novi proizvođač API iz iste farmaceutske grupe, skraćenje roka upotrebe leka\*, izmena broja jedinica u pakovanju, novi proizvođač API sa CEPom, ...



- **Tip IB** „Tell, wait and do“
  - Implementacija izmene nakon odobrenja varijacije
  - Unforeseen varijacije („z“)- *Article 5 of Commission Regulation (EC) 1234/2008 December 2018.*
  - Neispunjenošć uslova definisanih Pravilnikom za tip IA/IAin
  - Produženje retest perioda, promena sastava leka u smislu zamene ekscipijensa uporedivim, izmene veličine serije API i leka, izmene analitičkih postupaka, izmena vrste pakovanja za nesterilne lekove, produženje roka upotrebe leka,...



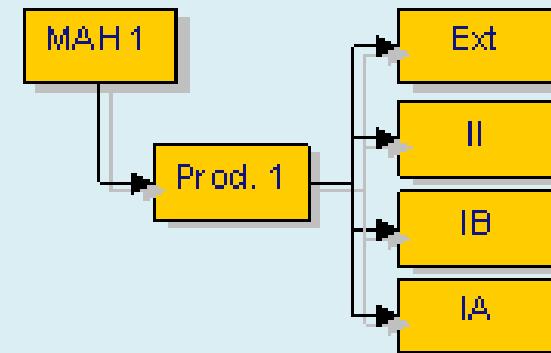
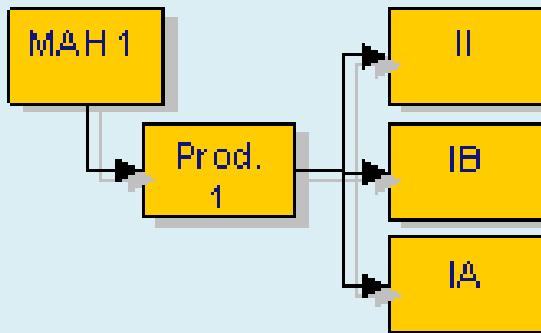
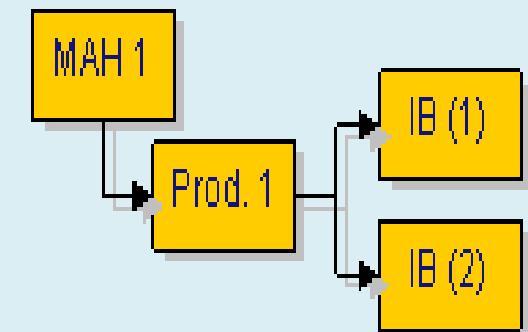
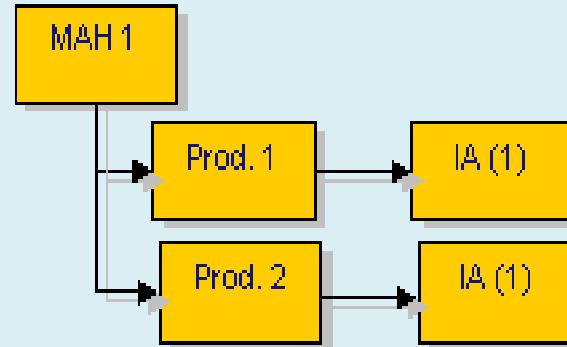
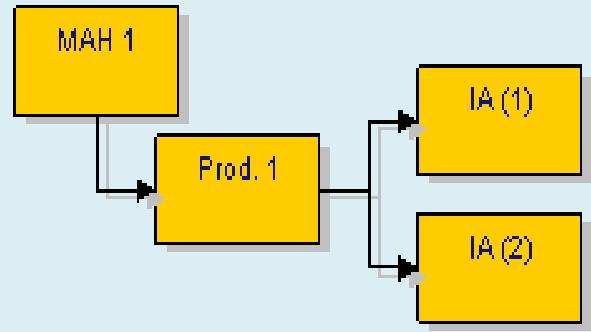
- **Tip II** „Tell and do “
  - Značajan uticaj izmene na kvalitet , efikasnost, bezbednost leka
  - Implementacija izmene do 12 meseci nakon odobrenja varijacije
  - Uslovi i dokumentacija nisu definisani Pravilnikom.
  - Novi proizvođač API sa ASMF, značajne izmene procesa proizvodnje API i leka, proširenje specifikacijskih parametara, pakovanja sterilnih formulacija, izmene sastava na nivou ekscipijenasa, promena mesta proizvodnje leka,...



- *Line extension*
  - *Annex 1 of Commission Regulation (EC) 1234/2008*
  - Varijacije za koje je potreban novi zahtev za izdavanje dozvole za lek
  - Fundamentalne izmene odobrenog stanja
  - Izmena jačine, farmaceutskog oblika, API (so/estar/izomeri), načina primene leka, ukidanje/izmena/ dodavanje ciljnih vrsta



# Grupisanje varijacija



Must make sense!

# Obaveze i preporuke upućene nosiocu dozvole za lek od strane Agencije pri izdavanju dozvole za lek- najčešći primeri iz prakse

- Ispitivanje stepena čistoće gotovog leka
- Studije stabilnosti gotovog leka nakon prvog otvaranja multidoznog kontejnera
- Studije stabilnosti nakon zamešavanja leka u hranu za životinje/ rekonstitucije u vodi za piće
- Ažuriranje Sertifikata o usklađenosti sa Ph Eur
- Harmonizacija specifikacije i kriterijuma specifikacijskih parametara sa Ph Eur



# Bezbednost, rezidue i efikasnost

Izmene parametara kvaliteta leka mogu uticati na bezbednost, rezidue i efikasnost:

- Stabilnost leka
- Izmene u kvalitetu aktivne supstance – nečistoće
- Izmene u kvalitetu i sadržaju pomoćnih supstanci
- Izmene u kvalitetu gotovog leka – degradacioni proizvodi, izmena fizičko-hemijskih parametara (pH, viskozitet, rastvorljivost...)



# Prijavljanje varijacija

- Varijacije koje se prijavljuju na osnovu rezultata sopstvenih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja
- Varijacije koje su posledica novih naučnih i stručnih saznanja vezano za određenu aktivnu supstancu/lek ili posledica farmakovigilance
- Varijacije koje su posledica novih zakonskih propisa ili arbitražnog postupka u EU
- Varijacije podnete na zahtev Agencije za lekove, uključujući hitne mere



# Bezbednost leka

- Upozorenja i mere opreza
- Neželjena dejstva
- Graviditet, laktacija i nošenje jaja
- Interakcije
- Predoziranje
- Bezbednost po korisnika leka
- Ekotoksičnost – uticaj na životnu sredinu
- Inkompatibilnost



# Rezidue

Izmena karence može biti posledica:

- povećanja/smanjenja propisanih MRL vrednosti - rekalkulacija karence na osnovu rezultata postojećih kliničkih ispitivanja
- rezultata novih sopstvenih kliničkih ispitivanja
- arbitražnog postupka u EU
- novih/izmenjenih zakonskih propisa



# Efikasnost

Indikacije:

- uvođenje novih, izmena ili ukidanje postojećih

Doziranje i način primene leka:

- povećanje/smanjenje doze,
- izmena trajanja terapije,
- dodavanje/ukidanje načina primene leka,
- uvođenje novih protokola za primenu leka (u kombinaciji sa drugim registrovanim lekovima)



# Druge varijacije

- Izmena ciljnih vrsta i kategorija
- Line extension za izmenu aktivne supstance, jačine i farmaceutskog oblika leka ili izmenu ili dodavanje ciljne vrste čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi
- Izmena ATCvet koda
- Izmena režima izdavanja leka



# PSUR

U skladu sa dinamikom propisanom čl. 159 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima (“Sl. glasnik RS”, br. 30/2010 i 107/2012):

- Nosilac dozvole za lek dužan je da na zahtev dostavlja Agenciji periodične izveštaje o bezbednosti leka svakih šest meseci tokom prve dve godine od dana stavljanja leka u promet, a zatim jednom godišnje tokom naredne dve godine. Protekom roka iz stava 1. ovog člana nosilac dozvole dostavlja Agenciji periodični izveštaj u trogodišnjim intervalima ili odmah po dobijanju informacije o svim neželjenim reakcijama na lek.



# PSUR

- PSUR obuhvata podatke **sa svih tržišta na kojima se lek nalazi u prometu**, ne samo za tržište R. Srbije
- U izveštaju se navode mere preduzete iz bezbednosnih razloga – npr. izmene u obeležavanju leka koje se odnose na bezbednost i rezidue
- Uz podatke o obimu prisustva na tržištu dostavlja se i procena broja tretiranih životinja po ciljnim vrstama

# Hvala na pažnji!



[www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)



**Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije**

[hygia@alims.gov.rs](mailto:hygia@alims.gov.rs)