



BOSNA I HERCEGOVINA
AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA

БОСНА И ХЕРЦЕГОВИНА
АГЕНЦИЈА ЗА ЛИЈЕКОВЕ И МЕДИЦИНСКА СРЕДСТВА



Nadogradnja dokumentacije o lijeku

Tatjana Vujić,

Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH



- ✓ eng: dossier upgrading
- ✓ usklađivanje sadržaja dokumentacije o lijeku sa Direktivom 2001/83/EZ Evropskog parlamenta i Vijeća, od 06. novembra 2001, o Zakonu zajednice koji se odnosi na lijekove za humanu upotrebu (SL L311, 28.11.2001)
- ✓ odnosi se na lijekove odobrene u Bosni i Hercegovini
- ✓ planirana **kroz postupak obnove** dozvole za stavljanje lijeka u promet **od 01.01.2019. godine**



Šta je nadogradnja
dokumentacije ?



- * **Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima** („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, br: 58/08)
- * **Pravilnik o postupku i načinu davanja dozvola za stavljanje lijeka u promet** („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 78/11)
- * **Pravilnik o sadržaju i načinu označavanja vanjskog i unutrašnjeg pakovanja lijeka** („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 40/10)



Nadogradnja omogućena članom 41. Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, br: 58/08)

**Regulativa za
odobravanje lijekova u BiH**



Obaveza država članica EU je imati potpun dosije prema sadašnjim regulatornim zahtjevima za svaki lijek bez obzira kad je registrovan.

Svrha nadogradnje:

- * upotpuniti dosije svakog lijeka koji ima dozvolu za stavljanje u promet na tržište BiH
- * poboljšati startnu poziciju kod pristupnih pregovora za ulazak u EU



**Svrha nadogradnje
dokumentacije ?**



* razlog nepotpunih dosijea lijeka:

- ✓ preuzimanje entitetskih rješenja bez kompletne dokumentacije,
- ✓ uništena dokumentacija u elementarnim nepogodama (poplave),
- ✓ literaturne reference u vrijeme davanja prvog odobrenja **nisu bili propisane u takvom opsegu i prema kriterijuma** koji se sada zahtijevaju važećim propisima u BiH i EU, ...

Svrha nadogradnje
dokumentacije ?



* Modul 1:

- ✓ **obrazloženje za pojedine vrste zahtjeva (1.5.1 i 1.5.2)**
- ✓ SmPC i PIL, ako je primjenjivo

* Moduli 2,3,4 i 5

- * Rezultati procjene razumljivosti uputstva za pacijenta provedene u saradnji sa ciljnim skupinama bolesnika - Test razumljivosti (eng. *patient friendly*)
- * Navođenje naziva lijeka *Braille*-ovim pismom

Koji dijelovi
dokumentacije se nadograđuju?



U dijelu 1.5 Modula 1 nosilac dozvole mora navesti obrazloženje zakonske osnove koja se traži za nadogradnju

1.5.1 Informacije za bibliografski tip aplikacije

1.5.2 Informacije za generički, hibridni ili biološki sličan lijek

a koja se temelji na:

- ✓ Sadržaju dijelova 2.4 i 2.5 Modula 2
- ✓ Odobrenoj/prijavljenoj pretkliničkoj i kliničkoj dokumentaciji u Modulima 4 i 5 dokumentacije o lijeku (dio III i dio IV u STD - formatu)

Zakonska osnova



- * Preispitivanje tipa aplikacije
- * Promjena tipa aplikacije ako dokumentacija ne zadovoljava označeni tip aplikacije
- * Literaturne reference u vrijeme davanja prvog odobrenja nisu bili propisane u takvom opsegu i prema kriterijuma koji se sada zahtijevaju važećim propisima u BiH i EU, ...
- * Iskustva iz Hrvatske: Veliki broj bibliografskih tipova aplikacija prebačen na generički tip (zahtijevane dodatno studije bioekvivalencije)

**Preispitivanje
zakonske osnove**



Obaveza nosioca dozvole:

- ✓ jednom u sedam dana pretražuje literaturne podatke u odgovarajućim bazama i provjerava da li ima novih saznanja za njegov lijek (kod generičke aplikacije → referentni lijek)
- ✓ dužni su voditi evidenciju o ključnoj riječi na osnovu koje su vršili pretraživanje i u kojim bazama



Zakonska osnova



- ✓ ažurno prijavljivati uočene podatake Agenciji kroz postupake izmjene
- ✓ ne čekati postupak obnove dozvole za prijavu izmjene, niti prijavljivati neposredno prije podnošenja zahtjeva za obnovu dozvole



Zakonska obaveza



- ✓ neophodno je u dijelu 1.5 modula 1 dobro obrazložiti **dužinu primjene lijeka, opseg primjene i zdravstveni interes**
- ✓ dužina primjene mora biti dokazana sa literaturnim referencama koje obuhvataju **najmanje desetogodišnje razdoblje primjene aktivne supstance u predmetnoj formulaciji u EU**
- ✓ provjerena medicinska primjena se odnosi na specifične terapijske indikacije koje su potkrijepljene navodima iz literature
- ✓ neophodno je da u dijelu 2.5 ekspert napravi osvrt kako priložene reference dokazuju svaku navedenu indikaciju

Zakonska osnova
- bibliografska dokumentacija



- ✓ ako se poznate aktivne supstance koriste za nove indikacije, potrebno je dostaviti dodatne pretkliničke podatke, podatke o novoj indikaciji i bezbjednosti primjene
- ✓ može se koristiti studija bioekvivalencije kao suportivna dokumentacija
- ✓ svaka tvrdnja u SmPC-u mora biti potkrijepljena odgovarajućim literaturnim referencama

Zakonska osnova
- bibliografska dokumentacija



- * Studija bioekvivalencije sa lijekom koji je registrovan sa potpunom dokumentacijom u EU ili prema EU - propisima - **referentni lijek**
- * Agencija će slati zvaničan upit regulatornom tijelu referentne države o tipu zahtjeva kojim je registrovan lijek predložen kao referentni

Zakonska osnova
- generička dokumentacija



✓ Nije potrebna studija bioekvivalencije za:

- neke formulacije lijeka (oralni rastvori, neki parenteralni rastvori, vodeni rastvori za topikalnu primjenu, gasovi, ...)
- *Strength - biowaver* (studija BE za samo jednu jačinu, ostale disolucijski test)
- BCS - *biowaver* (disolucijski test)



Zakonska osnova
- generička dokumentacija



- ✓ BCS - *biowaver* prihvatljiv za:
 - farmaceutske ekvivalente čvrstih oralnih oblika
 - lijekove sa istom aktivnom supstancom (različite soli ako su BCS - klase I)
 - visoko rastvorljive lijekove (BCS - klasa I i III)
- ✓ BCS - klasifikacija (stepen rastvorljivosti i permeabilnosti) se dokazuje na osnovu relevantnih literaturnih referenci, a ne na osnovu provedenih sopstvenih ispitivanja

Zakonska osnova
- generička dokumentacija



- ✓ zahtjev se dijelom zasniva na pretkliničkim i kliničkim rezultatima referentnog lijeka, a dijelom na novim kliničkim i pretkliničkim podacima
- ✓ neophodno je priložiti rezultate novih pretkliničkih ispitivanja/ rezultate kliničkih ispitivanja u sljedećim slučajevima:
 - ako gotov lijek ne odgovara u potpunosti pojmu generičkog lijeka
 - kada se bioekvivalentnost ne može dokazati ispitivanjem bioraspoloživosti (npr. lijekovi koji djeluju lokalno)
 - u slučaju izmjena u aktivnoj supstanci, terapijskim indikacijama, jačini, farmaceutskom obliku ili putu primjene generičkog lijeka u odnosu na referentni lijek

Zakonska osnova
- hidbridna dokumentacija



- ✓ biološki sličan lijek ne udovoljava pojmu generičkog lijeka zbog **razlika u polaznim sirovinama i proizvodnom postupku**, te je obavezno priložiti rezultate pretkliničkih ispitivanja ili rezultate kliničkih ispitivanja

Zakonska osnova
- biološki sličan lijek



* Modul 1:

- ✓ obrazloženje za pojedine vrste zahtjeva (1.5.1 i 1.5.2),
- ✓ SmPC i PIL, ako je primjenjivo

* Moduli 2,3,4 i 5

- * Rezultati procjene razumljivosti uputstva za pacijenta provedene u saradnji sa ciljnim skupinama bolesnika - Test razumljivosti (eng. *patient friendly*)
- * Navođenje naziva lijeka *Braille*-ovim pismom

Koji dijelovi dokumentacije
se nadograđuju?



- ✓ se temelje na podacima sadržanim u dokumentaciji o lijeku
- ✓ sadrže sva najnovija saznanja u pogledu bezbjednosti i efikasnosti lijeka
- ✓ uputstvo za pacijenta mora biti napisano na pacijentu jasan i razumljiv način
- ✓ prilikom izmjena SmPC-a i PIL-a neophodno je da ekspert napravi poveznicu između literaturne reference i predmetne izmjene u dijelu 2.5 Modula 2

SmPC i PIL



- ✓ **SmPC i PIL generičkog lijeka moraju biti usklađeni sa SmPC i PIL referentnog lijeka** odobrenog u državi članici EU
- ✓ U slučaju da **referentnog lijeka nema na tržištu duže od 3 godine** SmPC i PIL usklađujemo:
 - u dijelu indikacija sa referentnim lijekom
 - doziranja može biti izmijenjeno u odnosu na referentni lijek ukoliko je izmjena posljedica novih bezbjedonosnih informacija
 - ostali dijelovi moraju sadržavati sva nova saznanja vezana za bezbjednost primjene datog lijeka

SmPC i PIL



* Modul 1:

- ✓ obrazloženje za pojedine vrste zahtjeva (1.5.1 i 1.5.2)
- ✓ SmPC i PIL, ako je primjenjivo

* Moduli 2,3,4 i 5

- * Rezultati procjene razumljivosti uputstva za pacijenta provedene u saradnji sa ciljnim skupinama bolesnika - Test razumljivosti (eng. *patient friendly*)
- * Navođenje naziva lijeka *Braille*-ovim pismom

Koji dijelovi dokumentacije
se nadograđuju?



- * **format**
- * **propratni akti**
- * **sadržaj dokumentacije**

Modul 2,3,4 i 5



- * **OSNOVA: CTD - format/ Common Technical Document** (NtA, EudraLex Vol. 2B, Presentation and content of the dossier = Pravilnik o postupku i načinu davanja dozvola za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 78/11) - *Dodatak I*)
- * **POJEDINI DIJELOVI DOKUMENTACIJE: STD - format/ Standard Technical Document** (NtA, Vol. 2B (Edition 1998) = Pravilnik o postupku i načinu davanja dozvola za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 78/11) - *Dodatak III*) - Modul 4 i 5 mogu biti Dio III i Dio IV + izmjene/dopune u CTD-formatu

Format
dokumentacije



NTA Volume 2 B

- ✓ CTD je međunarodno priznati format za pripremu dokumentacije lijeka koja se prilaže zahtjevu upućenom regulatornim tijelima u svim ICH regijama
- ✓ opisuje **način prezentacije i format** dokumentacije lijeka
- ✓ CTD **ne daje informacije o sadržaju** dokumentacije
- ✓ **ne savjetuje koja ispitivanja i koji podaci** su potrebni za uspješno odobravanje
- ✓ kriteriji vezani za potreban sadržaj dokumentacije navedeni su u Annex-u I Directive 2001/83/EC;

Common Technical
Document



Common Technical Document

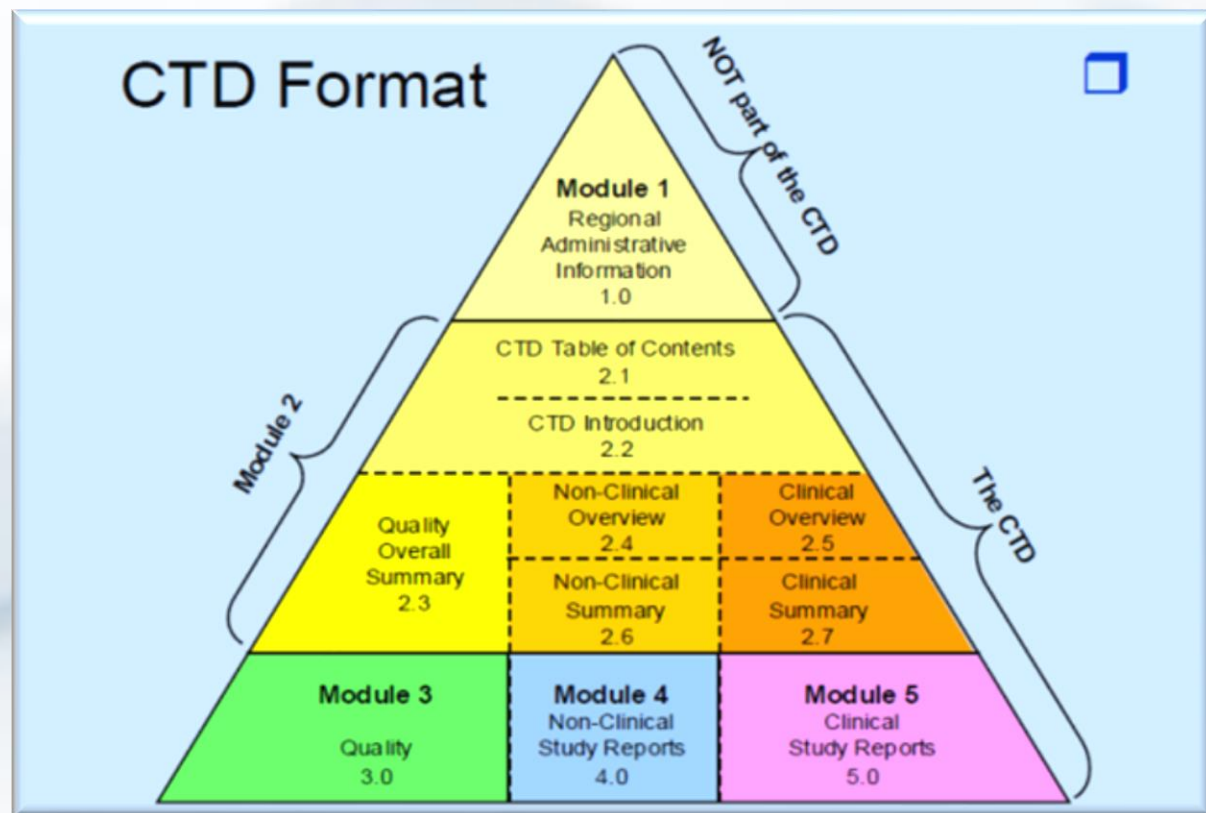
Module 1: Administrative Information and Prescribing Information

Module 2: Common Technical Document Summaries

Module 3: Quality

Module 4: Nonclinical Study Reports

Module 5: Clinical Study Reports





svi tipovi aplikacija
(vlastita, bibliografska,
generička,...)

sve vrste lijekova
(hemijski, biološki,
radiofarmaceutici, ...)

generička,...)
(vlastita, bibliografska)

radiofarmaceutici, ...)
(hemijski, biološki)

**Common Technical
Document**



- *format
- ***propratni akti**
- *sadržaj dokumentacije

Modul 2,3,4 i 5



BOSNA I HERCEGOVINA
AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA
БОСНА И ХЕРЦЕГОВИНА
АГЕНЦИЈА ЗА ЛИЈЕКОВЕ И МЕДИЦИНСКА СРЕДСТВА



- * Izjava o usklađenosti
- * Tablice sadržaja Modula 2,3,4 i 5

Propratni
dokumenti za nadogradnju



- ✓ nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
- ✓ izjava da dokumentacija o lijeku i sažetak karakteristika lijeka dostavljeni ALMBIH **uključuje najnovija naučna i tehnička dostignuća u proizvodnji i provjeri kvaliteta lijeka, kao i najnovije raspoložive podatke o bezbjednosti primjene i efikasnosti lijeka**, za nadogradnju dokumentacije kroz postupak obnove dozvole

Izjava o
usklađenosti



MODULE 2 - COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES

CTD: NtA, Vol. 2B, Presentation and content of the dossier (oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, Službeni glasnik BiH, br. 75/11)		Sadržano označiti ☒	STD: NtA, Vol. 2B (Edition 1998) (oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, Službeni glasnik BiH, br. 75/11)		Sadržano označiti ☒
2.1	Overall CTD Table of Contents of Modules 2, 3, 4, and 5	☐	I.A	Table of Contents for remainder of the dossier	☐
2.2	Introduction		I.C	Product profile	
2.3	Quality Overall Summary	☐	I C 1	Expert report on the chemical, pharmaceutical and biological documentation	☐
2.4	Non-clinical Overview (označiti da je sadržan, a u nastavku tablice <u>obavezno</u> popuniti „Dodatni podaci o sadržaju Modula 2“)	☐	I C 2	Expert Report on the toxico-pharmacological documentation	☐
2.5	Clinical Overview (označiti da je sadržan, a u nastavku tablice <u>obavezno</u> popuniti „Dodatni podaci o sadržaju Modula 2“)	☐	I C 3	Expert Report on the Clinical Documentation	☐
2.6	Non-clinical Summary		I C 2	Appendices to the toxico-pharmacological Expert Report	
2.6.1	Pharmacology Written Summary	☐	I C 2	Written Summary	☐
2.6.2	Pharmacology Tabulated Summary	☐	I C 2	Tabular Formats	☐
2.6.3	Pharmacokinetics Written Summary	☐	I C 2	Written Summary	☐
2.6.4	Pharmacokinetics Tabulated Summary	☐	I C 2	Tabular Formats	☐
2.6.5	Toxicology Written Summary	☐		---	
2.6.6	Toxicology Tabulated Summary		I C 2	Tabular Formats	
2.7	Clinical Summary		I C 3	Appendices to the clinical Expert Report	
2.7.1	Summary of biopharmaceutics and associated analytical methods	☐	I C 3	Written Summary	☐
2.7.2	Summary of clinical pharmacology studies	☐	I C 3	Written Summary	☐
2.7.3	Summary of clinical efficacy	☐	I C 3	Written Summary	☐
2.7.4	Summary of clinical safety	☐	I C 3	Written Summary	☐
2.7.5	Synopses of Individual Studies	☐	I C 3	Tabular Formats	☐

Dodatni podaci o sadržaju Modula 2 (obavezno označiti slučaj koji je primjenjiv):

I. Priložene kopije ranijih izvještaja stručnjaka/i dopuna izvještajima (priložiti kada je ovo primjenjivo, prilagan, označiti ☒ u nastavku):

☐ 2.4. Izvještaj stručnjaka o pretkliničkoj dokumentaciji/i sve dopune izvještaju, kada postoje (Non-clinical Overview)

☐ 2.5. Izvještaj stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji/i sve dopune izvještaja, kada postoje (Clinical Overview)

II. Dostavljena novi izvještaji stručnjaka (dostaviti kada je ovo primjenjivo, a dostavljanje označiti ☒ u nastavku)

☐ 2.4. Izvještaj stručnjaka o pretkliničkoj dokumentaciji ili dopuna izvještaja stručnjaka (Non-clinical Overview)

☐ 2.5. Izvještaj stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji ili dopuna izvještaja stručnjaka (Clinical Overview)

Ostale napomene / navesti ako je potrebno dodatno pojašnjenje sadržaja Modula 2:

Tablice sadržaja
Modul 2



MODULE 3 – QUALITY					
CTD: NtA, Vol. 2B, Presentation and content of the dossier (oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, Službeni glasnik BiH, br. 75/11)		Sadržano označiti ☒	STD: NtA, Vol. 2B (Edition 1998) (oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, Službeni glasnik BiH, br. 75/11)		Sadržano označiti ☒
3.1	MODULE 3 TABLE OF CONTENTS			---	
3.2	BODY OF DATA		II	Chemical, Pharmaceutical, Biological Documentation	
3.2.S	DRUG SUBSTANCE				
3.2.S.1	General Information		II C 1.2	Scientific Data	
3.2.S.1.1	Nomenclature	☐	II C 1.2.1	Nomenclature	☐
3.2.S.1.2	Structure	☐	II C 1.2.2	Description: Structural formula	☐
3.2.S.1.3	General Properties	☐	II C 1.2.5	Physico-chemical characterization	☐
3.2.S.2	Manufacture		II C 1.2.3	Manufacture	
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	☐	II C 1.2.3	Name(s) address(es) of the manufacturing source(s)	☐
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	☐	II C 1.2.3	Synthetic or manufacturing route Description of process	☐
3.2.S.2.3	Control of materials	☐	II C 1.2.4	Quality control during manufacture	☐
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	☐	II C 1.2.4	Quality control during manufacture	☐
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	☐		---	
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	☐		---	
3.2.S.3	Characterisation				
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	☐	II C 1.2.5	Development chemistry	☐
3.2.S.3.2	Impurities	☐	II C 1.2.6	Impurities	☐
3.2.S.4	Control of drug substance		II C 1.1	Specifications and routine tests	
3.2.S.4.1	Specification	☐	II C 1.1	Specifications and routine tests	☐
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	☐	II C 1.1	Specifications and routine tests	☐
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	☐	II C 1.2.5	Development Chemistry: Analytical Validation	☐
3.2.S.4.4	Batch analyses	☐	II C 1.2.7	Batch analysis	☐
3.2.S.4.5	Justification of Specification	☐	II C 1.2.5	Development Chemistry: Comments on the choice of routine tests and standards	☐
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	☐	II C 1.2.5 II C 1.2.7	Development chemistry: Full characterization of the primary reference material Batch analysis: Reference material	☐ ☐
3.2.S.6	Container Closure System	☐		---	
3.2.S.7	Stability	☐	II F 1	Stability Tests on Active Substance(s)	☐
3.2.P	DRUG PRODUCT				
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	☐	II A1 II A2	Composition and container (brief description)	☐
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	☐	II A 4 II A3	Development Pharmaceuticals and clinical trial formulae	☐
3.2.P.2.4	Controls and critical steps and intermediates	☐	II B3 II D	Manufacturing process (including in-process control and pharmaceutical assembly process) Control tests on intermediate products	☐ ☐

Tablica sadržaja
Modul 3



3.2.P.2.4	Controls and critical steps and intermediates	☐	II B3 II D	Manufacturing process (including in-process control and pharmaceutical assembly process) Control tests on intermediate products	☐ ☐
3.2.P.3	Manufacture		II B	Method of Preparation	
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	☐	I A	Administrative Data	☐
3.2.P.3.2	Batch formula	☐	II B 1	Manufacturing Formula	☐
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	☐	II B 2	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	☐
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	☐	II B 2	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	☐
3.2.P.3.5	Process validation and / or evaluation	☐	II B 3	Validation of the Process	☐
3.2.P.4	Control of excipients		II C 2	Excipients(s)	
3.2.P.4.1	Specifications	☐	II C 2.1	Specifications and routine tests	☐
3.2.P.4.2	Analytical procedures	☐	II C 2.1	Specifications and routine tests	☐
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	☐	II C 2.2	Scientific data	☐
3.2.P.4.4	Justification of specifications	☐	II C 2.2	Scientific data	☐
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	☐		---	
3.2.P.4.6	Novel Excipients (<i>ref to A.3</i>)	☐	II C 2.2.1 II C 2.2	Excipient(s) not described in a pharmacopoeia, Scientific data	☐ ☐
3.2.P.5	Control of drug product		II E	Control Tests on the Finished Product	
3.2.P.5.1	Specification(s)	☐	II E 1.1 II F 2	Product specifications Quality specifications for the proposed shelf life	☐ ☐
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	☐	II E 1.2	Control Methods	☐
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	☐	II E 2.1	Analytical validation of methods	☐
3.2.P.5.4	Batch analyses	☐	II E 2.2	Batch analysis	☐
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	☐		---	
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	☐	II E 2.1	Comments on the choice of routine tests and standards	☐
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	☐	II E 2.2	Batch analysis: Reference material	☐
3.2.P.7	Container Closure System	☐	II C 3	Packaging Material (Immediate Packaging)	☐
3.2.P.8	Stability	☐	II F 2	Stability Tests on the Finished Product	☐
3.2.A	APPENDICES				
3.2.A.1	Facilities and Equipment	☐		---	
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	☐		---	
3.2.A.3	Excipients	☐		---	
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	☐	II B3	Validation of the process	☐
3.3	LITERATURE REFERENCES	☐	II Q	OTHER INFORMATION	☐

Napomene:

- navesti način na koji je konsolidovan Modul 3 (*navesti odgovarajući slučaj koji je primjenjiv, a navode koji nis primjenjivi obrisati*):

Tablica sadržaja
Modul 3



MODULE 4 - NONCLINICAL STUDY REPORTS					
CTD: NtA, Vol. 2B, Presentation and content of the dossier (oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, Službeni glasnik BiH, br. 75/11)		Sadržano označiti ☒	STD: NtA, Vol. 2B (Edition 1998) (oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, Službeni glasnik BiH, br. 75/11)		Sadržano označiti ☒
4.1	MODULE 4 TABLE OF CONTENTS		---		
4.2	STUDY REPORTS	☐	III	TOXICO- DOCUMENTATION PHARMACOLOGICAL	☐
4.2.1	PHARMACOLOGY		III F	PHARMACODYNAMICS	
4.2.1.1	Primary pharmacodynamics	☐	III F 1	Pharmacodynamics effects relating to the proposed indications	☐
4.2.1.2	Secondary pharmacodynamics	☐	III F 2	General pharmacodynamics	☐
4.2.1.3	Safety pharmacology	☐	III F 2	General pharmacodynamics	☐
4.2.1.4	Pharmacodynamic drug interactions	☐	III F 3	Drug interactions	☐
4.2.2	PHARMACOKINETICS		III G	PHARMACOKINETICS	
4.2.2.1	Analytical Methods and Validation Reports	☐	III Q	Other Information	☐
4.2.2.2	Absorption	☐	III G 1 III G 2	Pharmacokinetics after a single dose Pharmacokinetics after repeated administration	☐ ☐
4.2.2.3	Distribution	☐	III G 3	Distribution in normal and pregnant animals	☐
4.2.2.4	Metabolism	☐	III G 4	Biotransformation	☐
4.2.2.5	Excretion	☐	III G 1, 2	Pharmacokinetics	☐
4.2.2.6	Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)	☐	---		
4.2.2.7	Other Pharmacokinetic Studies	☐	---		
4.2.3	TOXICOLOGY		III A	TOXICITY	
4.2.3.1	Single-dose toxicity	☐	III A 1	Single dose toxicity studies	☐
4.2.3.2	Repeat-dose toxicity	☐	III A 2	Repeated dose toxicity studies	☐
4.2.3.3	Genotoxicity	☐	III D	Mutagenic Potential	☐
4.2.3.4	Carcinogenicity	☐	III E	Carcinogenic Potential	☐
4.2.3.5	Reproductive and developmental toxicity	☐	III B III C	Reproductive Function Embryo-foetal and Perinatal Toxicity	☐
4.2.3.6	Local tolerance	☐	III H	Local Tolerance	☐
4.2.3.7	Other toxicity studies	☐	III Q	Other Information	☐
4.3	LITERATURE REFERENCES	☐	III Q	OTHER INFORMATION	☐

Napomene:

navesti način na koji je konsolidovan Modul 4 (navesti odgovarajući slučaj koji je primjenjiv, a navode koji nis primjenjivi obrisati):

- Modul 4 uključuje sve ranije odobrene/prijavljene izmjene i nema drugih izmjena podataka u Modulu 4 trenutku podnošenja zahtjeva za obnovu dozvole,
- Modulu 4 uključuje nove izmjene/dopune podataka u odnosu na zadnje odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u,
- Modulu 4 uključuje nove izmjene u odnosu na zadnje odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u, a koje su posebno prijavljene.

Tablica sadržaja
Modul 4



MODULE 5- CLINICAL STUDY REPORTS					
CTD: NtA, Vol. 2B, Presentation and content of the dossier (oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, Službeni glasnik BiH, br. 75/11)		Sadržano označiti ☒	STD: NtA, Vol. 2B (Edition 1998) (oblik/sadržaj dokumentacije propisan Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, Službeni glasnik BiH, br. 75/11)		Sadržano označiti ☒
5.1	MODULE 5 TABLE OF CONTENTS		---		
5.2	TABULAR LISTINGS OF ALL CLINICAL STUDIES	☐	I C 3	EXPERT REPORT ON THE CLINICAL DOCUMENTATION, APPENDIX 2: WRITTEN SUMMARY – TABULAR OVERVIEW	☐
5.3	CLINICAL STUDY REPORTS		IV	CLINICAL DOCUMENTATION	
5.3.1	Reports of Biopharmaceutical Studies	☐	IV A 2	Pharmacokinetics	☐
5.3.2	Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	☐	IV A 2	Pharmacokinetics	☐
5.3.3	Reports of human pharmacokinetic (PK) studies	☐	IV A 2	Pharmacokinetics	☐
5.3.4	Reports of human pharmacodynamic (PD) studies	☐	IV A 1	Pharmacodynamics	☐
5.3.5	Reports of efficacy and safety studies	☐	IV B 1	Clinical Trials	☐
5.3.6	Reports of post-marketing experience	☐	IV B 2	Post-marketing experience (if available)	☐
5.3.7	Case report forms and individual patient listings, when submitted	☐	IV B 1	Appendix to each clinical study report, when submitted (Appendix 16.3)	☐
5.4	LITERATURE REFERENCES	☐	IV B 3 IV Q	PUBLISHED AND UNPUBLISHED EXPERIENCE (OTHER THAN 1) OTHER INFORMATION	☐

Napomene:

navesti način na koji je konsolidovan Modul 5 (navesti odgovarajući slučaj koji je primjenjiv, a navode koji nisu primjenjivi obrisati):

- slučaj u kome Modul 5 uključuje sve ranije odobrene/prijavljene izmjene i nema drugih izmjena podataka u Modulu 5 u trenutku podnošenja zahtjeva za obnovu,
- slučaj u kome Modulu 5 uključuje nove izmjene/dopune podataka u odnosu na zadnje odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u,
- slučaj u kome Modulu 5 uključuje nove izmjene u odnosu na zadnje odobrene/prijavljene izmjene ALMBIH-u koje su posebno prijavljene.

Tablica sadržaja
Modul 5



- *format
- *propratni akti
- *sadržaj dokumentacije

Modul 2,3,4 i 5



- ✓ izjava imenovanog eksperta kojom se potvrđuje da je u razdoblju od davanja prvog odobrenja nosilac dozvole **pratio najnovija naučna i tehnička dostignuća**, te da su **uvedene sve potrebne izmjene kako bi obezbijedilo da se lijek proizvodi i da mu se kvalitet provjerava u skladu sa opšte prihvaćenim naučnim metodama**
- ✓ izjavu da su sve uvedene izmjene u vezi kvaliteta lijeka prijavljene i odobrene



- ✓ inicijalni izvještaj o procjeni pretkliničke dokumentacije
- ✓ svi dodaci izvještaju
- ✓ ako nisu prikupljeni novi pretklinički podaci o lijeku:
 - potrebno je to navesti u dodatku izvještaja o procjeni kliničke dokumentacije, ili
 - dostaviti izjavu eksperta za procjenu pretkliničke dokumentacije da nema novih saznanja od datuma zaključnih podataka posljednjeg priloženog izvještaja ili dodatka izvještaju



- * Potpun **kritički osvrt** na farmakološke, farmakokinetске i toksikološke pretkliničke podatke o aktivnoj supstanci i/ili lijeku
- * Uzima u obzir sve **relevantne naučne smjernice**, a svako odstupanje od njihovih preporuka treba biti obrazloženo
- * Komentar o GLP statusu ispitivanja
- * Uključena analiza **onečišćenja i razgradnih produkata** prisutnih u aktivnoj supstanci i lijeku koja uključuje podatke o njihovom potencijalu za farmakološki i toksični učinak
- * Ako je u pretkliničkoj dokumentaciji priložena naučna literatura umjesto izvještaja o ispitivanju koja je proveo podnosilac zahtjeva, ona mora poduprta **odgovarajućim obrazloženjem** koje analizira dizajn ispitivanja opisanih u literaturi i svako **odstupanje od preporuka relevantnih smjernica**

Izveštaj o procjeni
pretkliničke dokumentacije



- * inicijalni izvještaj o procjeni kliničke dokumentacije
- * svi dodaci izvještaju
- * dodatak izvještaja mora upućivati na **trenutni odnos rizika i koristi primjene lijeka na temelju podataka PSUR-a**, prikupljenih nakon davanja odobrenja, odnosno od zadnje obnove odobrenja ili na temelju novih dostupnih podataka - „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)Module VII - Periodic safety update report“

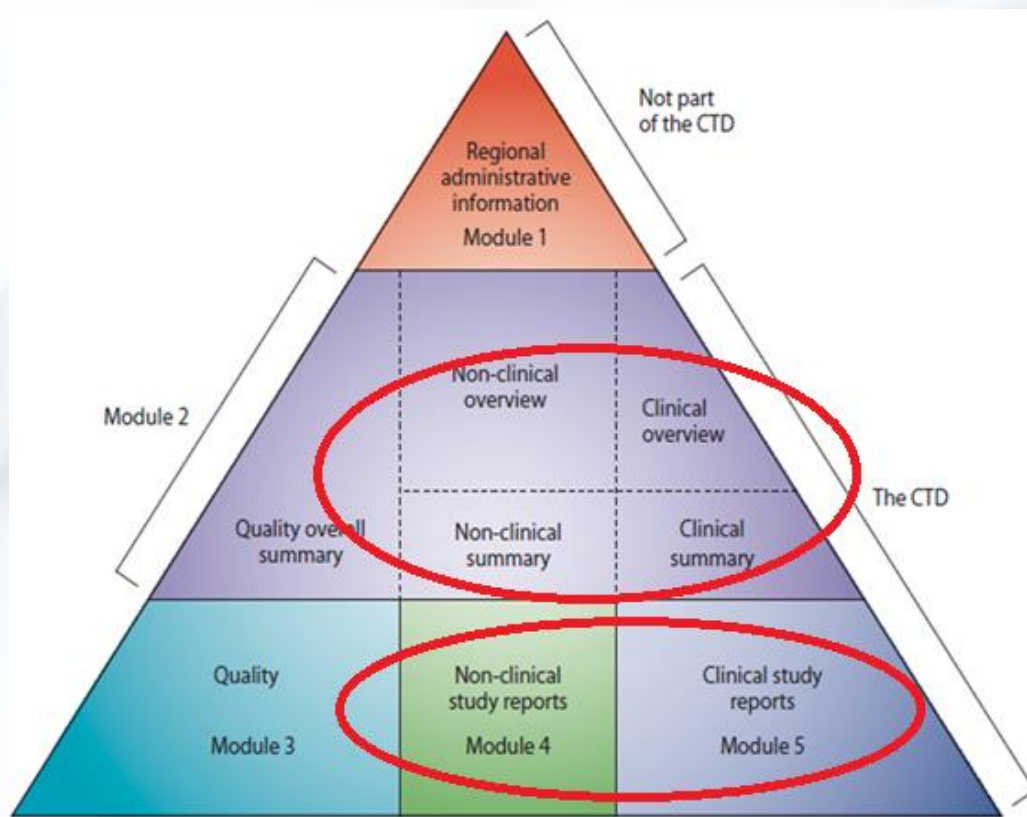


- ✓ pružiti **kritičku analizu** kliničkih podataka u CTD
- ✓ prezentovati prije svega **zaključke** izvedene iz kliničkih podataka i **implikacije** tih zaključaka; nije potrebna rekapitulacija tih podataka - to je svrha Sažetka kliničkih podataka (Modul 2.7)
- ✓ predočiti **prednosti i ograničenja (nedostatke)** kliničkog programa razvoja lijeka i rezultatat ispitivanja
- ✓ analizirati **koristi i rizike primjene** lijeka za predložene indikacije
- ✓ objasniti kako rezultati ispitivanja podupiru ključne dijelove uputa za primjenu lijeka (indikacije, doziranje, kontraindikacije, ostale sigurnosne informacije)
- ✓ biti **kratak** (3do 30 stranica)
- ✓ koristiti **grafikone** i razumljive **tablice** unutar teksta radi skraćivanja i bolje razumljivosti

Izveštaj o procjeni
kliničke dokumentacije



- ✓ Moduli 2.4 i 2.5, te 2.6 i 2.7, moraju biti usklađeni s dokumentacijom priloženom u Modulima 4 i 5.
- ✓ Sve informacije navedene u SmPC-u i PIL-u moraju biti potkrijepljene priloženom dokumentacijom i obrazložene u izvještajima eksperata.



**Dokumentacija
Modula 2**



- * Smjernica ne definiše kakva ispitivanja su potrebna, već odgovarajući format podataka
- * Niti jedna smjernica ne može definisati svaku situaciju, već su **naučna logika („zdrav razum”)** i **jasno usmjerenje** na potrebe evaluatora regulatornih tijela najbolji vodiči za sastavljanje prihvatljive dokumentacije
- * Podnosilac zahtjeva **može prilagoditi format dokumentacije**, ukoliko je to potrebno, za što bolju prezentaciju podataka, a s ciljem da **olakša razumijevanje i vrednovanje rezultata**

Dokumentacija
Modula 4 i 5



- ✓ pregled sadržaja konsolidovane dokumentacije
- ✓ uvid u najnovija **dostupna naučna saznanja** o efikasnosti i bezbjednosti primjene lijeka pristupanjem:
 - mrežnim stranicama
 - bazama podataka
 - specijalizovanim elektronskim i programskim aplikacijama
- ✓ izrada izvještaja o ocjeni dokumentacije
- ✓ pregled i revizija SmPC-a, PIL-a i pakovanja

Postupanje ALMBIH



- stranica **Europske Agencije za lijekove (EMA)**

<http://www.ema.europa.eu/ema/>



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- stranica **Europske komisije (EC)**

<http://ec.europa.eu/index.htm>



- stranica **Svjetske zdravstvene organizacije (WHO)**

<http://www.who.int/en>



World Health
Organization

- stranica **Heads of Medicines Agencies (HMA)**

<http://www.hma.eu>



Heads of Medicines Agencies

- stranica **Europskog direktorata za kakvoću lijekova (EDQM)**

<https://www.edqm.eu/en/edqm-homepage-628.html>



European Directorate
for the Quality
of Medicines
& HealthCare | Direction européenne
de la qualité
du médicament
& soins de santé

- stranice **Europskih nacionalnih Agencija**



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



MHRA

Regulating Medicines and Medical Devices



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

HPRA

An tÚdarás Rialála Tairgí Sláinte
Health Products Regulatory Authority



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY



* Modul 1:

- ✓ obrazloženje za pojedine vrste zahtjeva (1.5.1 i 1.5.2),
- ✓ SmPC i PIL, ako je primjenjivo;

* Moduli 2,3,4 i 5

* Rezultati procjene razumljivosti uputstva za pacijenta provedene u saradnji sa ciljnim skupinama bolesnika - Test razumljivosti (eng. *patient friendly*)

* Navođenje naziva lijeka *Braille*-ovim pismom

Koji dijelovi dokumentacije
se nadograđuju?



- ✓ biće obavezujući novim Pravilnikom
- ✓ uputstvo za pacijenta mora biti pisana na korisniku **jasan i razumljiv način** kako bi on mogao jednostavno pronaći i lako razumjeti informacije koje su mu potrebne za pravilnu i sigurnu primjenu lijeka
- ✓ na razumljivost uputstva za pacijenta utiče i **njen sadržaj i izgled**
- ✓ razumljivost uputstva za pacijenta **ispituje se kod ciljanih skupina** korisnika u skladu sa članom 59 (3) Direktive 2001/83/EZ i smjernicama:

- * "Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal product for human use", Revision 1, 12 January 2009
- * "Guidance concerning consultation with target patient groups for the package leaflet", May 2006
- * "Consultation with Target Patient Groups - Meeting the requirements of Article 59(3) without the need for a full test - Recommendations for bridging", CMDh, Revision 2, December 2016

Test
razumljivosti PIL-a



U nekim slučajevima je dozvoljeno povezivanje na „slično” uputstvo za pacijenta putem veznog izvještaja (eng. *bridging report*):

- ✓ povezivanje PIL-a generičkog lijeka sa PIL-om referentnog lijeka
- ✓ povezivanje između različitih podnosioca zahtjeva
- ✓ povezivanje na rezultate dobijene u nekoj državi članici EU za isti lijek

Preporuka je da način pisanja i njihov izgled budu isti.

Test
razumljivosti PIL-a



*Modul 1:

- ✓ obrazloženje za pojedine vrste zahtjeva (1.5.1 i 1.5.2),
- ✓ SmPC i PIL, ako je primjenjivo;

*Moduli 2,3,4 i 5

- *Rezultati procjene razumljivosti uputstva za pacijenta provedene u saradnji sa ciljnim skupinama bolesnika - Test razumljivosti (eng. *patient friendly*)

*Navođenje naziva lijeka *Braille*-ovim pismom

Koji dijelovi dokumentacije
se nadograđuju?



Neophodno je navesti naziv gotovog lijeka na *Braille*-ovom pismu na pakovanju kako bi se omogućilo slijepim i slabovidnim osobama jasno prepoznavanje lijeka.

Regulisano:

BiH: član 16. Pravilnik o postupku i načinu davanja dozvola za stavljanje lijeka u promet („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj: 78/11)

EU: član 56a Direktive 2001/83/EZ i smjernica "*Guidance concerning the Braille requirements for labelling and the package leaflet*"

***Braille-ovo
označavanje***



Neophodno je dostaviti:

- * Prijedlog označavanja
- * Potvrdu tačnosti podataka navedenih *Braille*-ovim pismom na pakovanju lijeka izdana od strane saveza, udruženja ili ustanove za slijepe i slabovidne osobe službeno registrovane u BiH
- * Obrazloženje za nenavođenje podataka *Braille*-ovim pismom, ako je primjenjivo (smjernica navodi mogućnosti)

***Braille-ovo
označavanje***



Lijekovi registrovani
centralizovanom
procedurom u EU.

lijeкови registrovani
centralizovanom
procedurom u EU

**Koji lijekovi ne podliježu
nadogradnji dokumentacije ?**



- * **ALMBIH:** Detaljno uputstvo o nadogradnji dokumentacije na internet stranici ALMBIH u januaru 2018. godine
- * **Nosioci dozvole za stavljanje lijeka u promet:** Kroz postupak obnove od 01.01.2019. godine



**Rokovi za nadogradnju
dokumentacije**

HVALA NA PAŽNJI !