

ZAHTJEV ZA PRIJAVU / ODOBRENJE VARIJACIJE

***[ ]*** lijek za upotrebu u humanoj medicini

***[ ]*** lijek za upotrebu u veterinarskoj medicini

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TIP VARIJACIJE (označiti sve uključene tipove)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***[ ]***  | **Tip IAIN** | ***[ ]***  | **Pojedinačna varijacija**  |
| ***[ ]***  | **Tip IA**  | ***[ ]***  | **Grupa varijacija**  |
| ***[ ]***  | **Tip IB**  | ***[ ]***  | **Grupa uključuje varijaciju koja zahtijeva izdavanje nove dozvole za lijek (*extension line*)\***  |
| ***[ ]***  | **Tip IB - Izmjene nepredviđene postojećom klasifikacijom varijacija (*unforeseen*)** |
| ***[ ]***  | **Tip II**  |

**Izmjena se odnosi na (za varijacije tipa IB i tipa II, označiti sve uključene tipove):**

|  |  |
| --- | --- |
| ***[ ]***  | **Indikacija**  |
| ***[ ]***  | **Pedijatrijska indikacija**  |
| ***[ ]***  | **Bezbjednost**  |
| ***[ ]***  | **Izmjene kao posljedica hitne bezbjednosne mjere** |
| ***[ ]***  | **Kvalitet**  |
| ***[ ]***  | **Godišnja varijacija za humane influenca vakcine**  |
| ***[ ]***  | **Ciljne vrste životinja čiji se proizvodi ne koriste u ishrani ljudi**  |
| ***[ ]***  | **Ostalo**  |

   |

\* Izmjena koja zahtijeva izdavanje nove dozvole prijavljuje se na Obrascu **zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek**.

|  |
| --- |
| Naziv i adresa nosioca dozvole za lijek:    |

PROIZVODI NA KOJE SE ODNOSI PRIJAVA, ODNOSNO ZAHTJEV 1

1.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Varijacija | Naziv lijeka | Aktivna supstanca | Farmaceutski oblik | Jačina | Pakovanje | Nosilac dozvole za lijek |  Broj dozvole za lijek |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

2.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Varijacija | Naziv lijeka | Aktivna supstanca | Farmaceutski oblik | Jačina | Pakovanje | Nosilac dozvole za lijek |  Broj dozvole za lijek |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

1 Ukoliko to izmjene zahtijevaju (npr. u slučaju grupisanja varijacija) broj tabela, odnosno alineja u okviru svake od tabela se dodaje po potrebi.

**TIPOVI VARIJACIJA**

(U ovom dijelu uvrstiti kopije odgovarajućih djelova tabelarnog prikaza tipa varijacije sa spiska klasifikacije varijacija koji se nalazi na kraju ovog obrasca i označiti odgovarajući kvadratić ⊠; navedeni spisak klasifikacije varijacija se ne prilaže pri podnošenju prijave, odnosno zahtjeva za varijaciju)

**VARIJACIJE OBUHVAĆENE OVIM ZAHTJEVOM:**

|  |
| --- |
| **SAŽETI OPIS RAZLOGA ZA PREDLOŽENU IZMJENU I POTVRDA OPRAVDANOSTI U SLUČAJU GRUPISANJA VARIJACIJA ILI IZMJENA NEPREDVIĐENIH POSTOJEĆOM KLASIFIKACIJOM VARIJACIJA (*UNFORESEEN*)** |

|  |  |
| --- | --- |
| **SADAŠNJE STANJE 2** | **PREDLOG 2** |
|  |  |

2 Objasniti već odobren i predloženi tekst i specifikaciju uz precizno navođenje broja dijela dosijea. Kod izmjena u sažetku karakteristika lijeka, uputstvu za lijek i nacrta spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja podvući ili pregledno označiti odgovarajuće izmjene ili dostaviti novi tekst kao dodatak.

[ ]  Varijacija dovodi do revizije informacija o lijeku

Ukoliko varijacija dovodi do revizije informacija o lijeku, sastavni dio dokumentacije čine:

[ ]  Sažetak karakteristika lijeka

[ ]  Uputstvo za lijek

[ ]  Obilježavanje pakovanja

[ ]  Uzorak lijeka

|  |
| --- |
| Izjava nosioca dozvole za lijek: Podnosim prijavu, odnosno zahtjev za izmjenu odobrene dokumentacije u skladu sa navedenim predlozima. Izjavljujem da:  [ ]  Nema drugih izmjena osim navedenih u prijavi, odnosno zahtjevu (izuzev onih navedenih u varijacijama prijavljenim u isto vrijeme, ukoliko postoje); [ ]  Ukoliko je primjenljivo, svi definisani uslovi za varijaciju su ispunjeni; [ ]  Za varijacije tipa IA: zahtijevana dokumentacija koja je definisana za navedenu izmjenu je dostavljena; [ ]  Kod grupisanja varijacija tipa IA koje se odnose na više od jedne dozvole za lijek, sve dozvole za lijek pripadaju istom nosiocu dozvole  Datum primjene varijacija3: Datum:  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_   |

3 Odnosi se za varijacije tipa IB i varijacije tipa II.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Podaci o odgovornom licu:** Ime, prezime i zvanje: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Broj telefona: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Broj faksa: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Potpis: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  |  |  |

SPISAK KLASIFIKACIJE VARIJACIJA

(izabrati odgovarajuću varijaciju sa navedenog spiska,

ostale djelove izbrisati nakon popunjavanja obrasca)

|  |  |
| --- | --- |
| **A. Administrativne promjene** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **A.1** | **Izmjena naziva, odnosno adrese nosioca dozvole za lijek** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **A.2 Izmjena naziva lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | za ljekove koji su već dobili dozvolu po centralizovanom postupku | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | za ljekove koji su dobili dozvolu prema nacionalnom postupku | IB |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **A.3** | **Izmjena naziva aktivne supstance ili ekscipijensa** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **A.4** | **Promjena naziva odnosno adrese: proizvođača (uključujući, gdje je relevantno, mjesta kontrole kvaliteta); ili nosioca dozvole za dosije o aktivnoj supstanci (Active Substance Master File Holder); ili dobavljača aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa ili intermedijera koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance (ako je navedeno u dosijeu lijeka) u slučaju kada Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) nije dio odobrenog dosijea; ili proizvođača novog ekscipijensa (ako je navedeno u dosijeu lijeka).** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **A.5 Promjena naziva odnosno adrese proizvođača/uvoznika lijeka (uključujući mjesta puštanja serije lijeka u promet ili kontrole kvaliteta)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Aktivnosti za koje je odgovoran proizvođač/uvoznik uključuju puštanje serije u promet | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b)  | Aktivnosti za koje je odgovoran proizvođač/uvoznik ne uključuju puštanje serije lijeka u promet | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **A.6** | **Izmjena ATC koda ili ATC Vet koda** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **A.7** | **Ukidanje proizvodnih mjesta koja uključuju mjesta proizvodnje aktivne supstance, intermedijera ili gotovog lijeka, mjesta na kojem se vrši pakovanje, proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet, mjesta gdje se vrši kontrola serije ili dobavljača polaznog materijala, reagensa ili ekscipijensa (kada se pominje u dosijeu)\*** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

\* Napomena: kada je od strane nadležnih institucija najavljena inspekcija, ukidanje relevantnog proizvodnog mjesta se odmah objavljuje.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **A.8** | **Izmjena datuma provjere usaglašenosti sa GMP zahtjevima proizvođača aktivne supstance** | [ ] IA | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I Aktivna supstanca** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.a Izmjena u proizvodnji aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.a.1 Izmjena proizvođača polaznog materijala ili reagensa ili intermedijera koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance ili izmjena proizvođača (uključujući, gdje je relevantno, mjesto kontrole kvaliteta) aktivne supstance, u slučaju kada Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) nije dio odobrenog dosijea** | **Tip varijacije**  |
| [ ]  | a) | Predloženi proizvođač je dio iste farmaceutske grupe kao i trenutno odobreni proizvođač | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Uvođenje novog proizvođača aktivne supstance koji ima dokumentaciju o aktivnoj supstanci (Active Substance Master File, ASMF) | II |
| [ ]  | c) | Predloženi proizvođač koristi značajno različite načine sinteze ili uslove proizvodnje, što potencijalno može da izmjeni važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što je kvalitativni, odnosno kvantitativni profil nečistoća koji zahtijeva kvalifikaciju ili fizičko-hemijske karakteristike koje utiču na bioraspoloživost | II |
| [ ]  | d) | Novi proizvođač materijala za koga je neophodna procjena bezbjednosti na viruse, odnosno TSE rizika | II |
| [ ]  | e) | Izmjena se odnosi na biološki aktivnu supstancu ili polazni materijal, reagens ili intermedijer koji se koristi u proizvodnji biološkog, odnosno imunološkog lijeka | II |
| [ ]  | f) | Izmjene koje se tiču kontrole kvaliteta aktivne supstance - zamjena ili dodavanje mjesta na kome se vrši kontrola, odnosno ispitivanje serije | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | g) | Uvođenje novog proizvođača aktivne supstance koje nije podržano ASMF i zahtijeva značajna ažuriranja relevantnih djelova dosijea koji se odnose na aktivnu supstancu | II |  |
| [ ]  | h) | Dodatno mjesto sterilizacije aktivne supstance na kome se primjenjuje Ph. Eur. metoda | IB |  |
| [ ]  | i) | Uvođenje novog mjesta mikronizacije | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | j) | Izmjene koje se odnose na kontrolu kvaliteta biološki aktivne supstance: zamjena ili dodavanje mjesta gdje kontrola/ispitivanje serije ukljčuje biološke/imunološke/imunohemijske metode | II |  |
| [ ]  | k) | Novo mjesto čuvanja *Master* banke ćelija (Master Cell Bank) i/ili *Radne* banke ćelija (Working Cell Banks) | IB |  |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.a.2 Izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manje izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Značajne izmjene procesa proizvodnje aktivne supstance koje mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka | II |
| [ ]  | c) | Izmjena se odnosi na biološku, odnosno imunološku supstancu ili upotrebu različitih supstanci hemijskog porijekla u proizvodnji biološke, odnosno imunološke supstance, koja može da ima značajan uticaj na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka i nije vezana za protokol | II |
| [ ]  | d) | Izmjena se odnosi na biljni lijek i došlo je do izmjene bilo čega od navedenog: geografskog porijekla, proizvodnje ili postupka proizvodnje | II |
| [ ]  | e) | Manja izmjena zatvorenog (restricted) dijela dokumentacije o aktivnoj supstanci (ASMF) | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.a.3 Izmjene veličine serije (uključujući opsege veličina serija) aktivne supstance ili intermedijera koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Smanjenje veličine serije do 10 puta | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Izmjena koja zahtijeva procjenu uporedivosti biološke, odnosno imunološke aktivne supstance | II |
| [ ]  | d) | Ukoliko je veličina serije uvećana više od 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije  | IB |
| [ ]  | e) | Veličina serije biološke, odnosno imunološke aktivne supstance je povećana ili smanjena bez promjene procesa (npr. udvostručavanje linije) | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.a.4 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance  | II |
| [ ]  | e) | Ukidanje testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance  | II |
| [ ]  | f) | Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitet ili bezbjednost  | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.a.5 Promjene aktivne supstance sezonske, pre-pandemijske ili pandemijske vakcine protiv humanog gripa** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Zamjena soja u sezonskoj, pre-pandemijskoj ili pandemijskoj vakcini protiv humanog gripa | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |
| **B.I.b Izmjena u kontroli aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.b.1 Izmjena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrijednosti za aktivnu supstancu, polazni materijal, intermedijer ili reagens koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti za ljekove koji podliježu kontroli od strane zvanične kontolne laboratorije (*Official Control Authority Batch Release*) |  [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | e) | Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance, odnosno gotovog lijeka | II |
| [ ]  | f) | Izmjena izvan odobrenih opsega specifikacijskih graničnih vrijednosti za aktivnu supstancu | II |
| [ ]  | g) | Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti za polazni materijal ili intermedijere, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance, odnosno gotovog lijeka | II |
| [ ]  | h) | Dodavanje ili zamjena (isključujući biološke ili imunološke supstance) specifikacijskog parametra sa pripadajućom metodom ispitivanja kao rezultat saznanja vezanih za bezbjednost ili kvalitet | IB |
| [ ]  | i) | U slučaju da ne postoji monografija za aktivnu suspstancu u Evropskoj farmakopeji ili farmakopeji neke od zemalja članica, izmjena specifikacije iz in-house u specifikaciju koja referiše na farmakopeju koja nije u zvaničnoj upotrebi u EU ili na farmakopeju zemlje trećeg svijeta | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.b.2 Izmjena postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala, reagensa ili intermedijera koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manje izmjene prethodno odobrenog postupka ispitivanja  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Ukidanje postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala, reagensa ili intermedijera, ukoliko je alternativni postupak ispitivanja već odobren | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) reagensa, koji nema značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Značajna izmjena ili zamjena metode biološkog, odnosno imunološkog, odnosno imunohemijskog ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu | II |
| [ ]  | e) | Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) aktivne supstance ili polaznog materijala ili intermedijera  | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.c Izmjena pakovanja aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.c.1 Izmjena unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav za sterilne i nezamrznute biološke, odnosno imunološke aktivne supstance | II |
| [ ]  | c) | Tečne aktivne supstance (nesterilne) | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.c.2 Izmjena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrijednosti unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra)  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbjednost ili kvalitet  | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.c.3 Izmjena postupka ispitivanja unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.d Stabilnost** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.d.1 Izmjena perioda reanalize (*re-test period*), odnosno perioda čuvanja ili uslova čuvanja aktivne supstance u slučaju kada ne postoji Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) koji pokriva period reanalize, kao dio odobrene dokumentacije** | **Tip varijacije** |
|  | a) | Period reanalize, odnosno period čuvanja |  |
| [ ]  |  | 1. | Skraćenje | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Produženje perioda reanalize u slučaju da ekstrapolacija podataka o stabilnosti nije u skladu sa ICH smjernicama  | II |
| [ ]  |  | 3. | Produženje perioda čuvanja biološke, odnosno imunološke aktivne supstance nije u skladu sa odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti | II |
| [ ]  |  | 4.  | Produženje ili uvođenje perioda reanalize, odnosno perioda čuvanja na osnovu podataka studija stabilnosti koja obuhvata predviđeni vremenski period (*real time stability studies*) | IB |
|  | b) | Uslovi čuvanja |  |
| [ ]  |  | 1. | Uvođenje strožijih uslova čuvanja aktivne supstance | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Izmjena uslova čuvanja bioloških, odnosno imunoloških aktivnih supstanci, u slučaju kada nije izvršeno ispitivanje stabilnosti u skladu sa trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti | II |
| [ ]  |  | 3. | Izmjena uslova čuvanja aktivne supstance | IB |
|  | c) | Izmjena odobrenog protokola o ispitivanju stabilnosti | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.e *Design space* i izmjene odobrenog protokola za upravljanje izmjenama** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.e.1 Uvođenje novog *design space* ili proširenje odobrenog *design space* za aktivnu supstancu** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Jedna proizvodna operacija, u proizvodnom postupku aktivne supstance uključujući procesnu kontrolu i/ili u postupke ispitivanja  | II |
| [ ]  | b) | Postupci ispitivanja za polazne supstance, reagense ili intermedijere i/ili aktivne supstance  | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **B.I.e.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za aktivnu supstancu** | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **B.I.e.3 Ukidanje protokola za upravljanje izmjenama vezanim za aktivnu supstancu nakon odobrenja** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.e.4 Izmjene odobrenog protokola za upravljanje izmjenama** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Značajne izmjene odobrenog protokola za upravljanje izmjenama | II |
| [ ]  | b) | Manje izmjene odobrenog protokola za upravljanje izmjenama koje ne mijenjaju strategiju definisanu protokolom | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.I.e.5 Implementacija izmjena predviđenih odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Implementacija izmjene ne zahtijeva dodatne podatke koji podržavaju izmjenu  | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Implementacija izmjene zahtijeva dodatne podatke koji podržavaju izmjenu  | IB |
| [ ]  | c) | Implementacija izmjene za biološki / imunološki lijek | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II GOTOV PROIZVOD** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.a Izmjena vezana za opis i sastav gotovog proizvoda** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.a.1 Izmjene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamjenu ili dodavanje boja koje se koriste za obilježavanje lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Izmjene natpisa, otisaka ili drugih oznaka | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Izmjene oznaka (*scoring*) odnosno podionih crta namjenjenih za podjelu na jednake doze | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.a.2 Izmjena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Gastrorezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance i tablete sa podionom crtom čija je namjena podjela tablete na jednake doze | IB |
| [ ]  | c) | Dodavanje novog kita za radiofarmaceutike sa različitim volumenom punjenja | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.a.3 Promjene u sastavu ekscipijenasa gotovog lijeka** | **Tip varijacije** |
|  | a) | Promjene arome ili boje |  |
| [ ]  |  | 1. | Dodavanje, ukidanje ili zamjena | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Povećanje ili smanjenje | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 3. | Biološki veterinarski ljekovi za oralnu upotrebu kod kojih su boja ili aroma bitni za konzumiranje kod ciljnih životinjskih vrsta | II |
|  | b) | Ostali ekscipijensi |  |
| [ ]  |  | 1. | Sve manje izmjene kvantitativnog sastava gotovog lijeka vezano za ekscipijense | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Kvalitativne ili kvantitativne izmjene u jednom ili više ekscipijenasa koje mogu imati značajan uticaj na bezbjednost, kvalitet ili efikasnost lijeka | II |
| [ ]  |  | 3. | Izmjene koje se odnose na biološki, odnosno imunološki proizvod | II |
| [ ]  |  | 4. | Svi novi ekscipijensi koji uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla za koje su potrebni podaci o procjeni bezbjednosti na viruse ili TSE rizike | II |
| [ ]  |  | 5. | Izmjene koje su podržane studijom bioekvivalencije | II |
| [ ]  |  | 6. | Zamjena jednog ekscipijensa uporedivim ekscipijensom sa istim funkcionalnim karakteristikama i na sličnom nivou | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.a.4 Izmjena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu ili izmjena mase omotača kapsule** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Čvrsti farmaceutski oblici za oralnu upotrebu | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Gastrorezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance kod kojih je sloj za oblaganje ključan faktor u mehanizmu oslobađanja aktivne supstance | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **B.II.a.5 Izmjene u koncentraciji jednodoznog parenteralnog preparata za jednokratnu primjenu, gdje količina aktivne supstance po jednoj dozi (tj. jačina) ostaje ista** | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **B.II.a.6 Ukidanje kontejnera sa rastvaračem, odnosno razblaživačem iz pakovanja** | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.b Izmjene u proizvodnji gotovog proizvoda** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.b.1 Zamjena ili dodavanje proizvodnog mjesta za dio proizvodnog procesa ili za cio proces proizvodnje gotovog lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Mjesto sekundarnog pakovanja | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Mjesto primarnog pakovanja | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole kvaliteta serije lijeka, sekundarnog pakovanja, za biološke, odnosno imunološke ljekove, ili farmaceutske oblike proizvedene složenim proizvodnim procesom | II |
| [ ]  | d) | Mjesto koje zahtijeva inicijalnu inspekciju ili inspekciju za određeni proizvod | II |
| [ ]  | e) | Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet, kontrole serije, primarnog i sekundarnog pakovanja, za nesterilne ljekove | IB |
| [ ]  | f) | Mjesto gdje se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije lijeka u promet kontrole serije i sekundarnog pakovanja, za sterilne ljekove koji su proizvedeni aseptičnim postupkom, isključujući biološke, odnosno imunološke ljekove | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.b.2 Izmjene koje se odnose na uvoznika, uslove puštanja serije lijeka u promet i kontrolu kvaliteta gotovog lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Zamjena ili dodavanje mjesta na kojem se vrši kontrola, odnosno ispitivanje serije | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Zamjena ili dodavanje proizvođača odgovornog za kontrolu, odnosno ispitivanje serije biološkog odnosno imunološkog lijeka i ukoliko je jedna od metoda ispitivanja na tom mjestu biološka, odnosno imunološka | II |  |
| [ ]  | c) | Zamjena ili dodavanje proizvođača odgovornog za uvoz, odnosno puštanje serije lijeka u promet |  |
| [ ]  |  | 1. | Ne uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 3. | Uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije za biološke, odnosno imunološke ljekove i jedna od metoda ispitivanja na tom mjestu je biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.b.3 Izmjena procesa proizvodnje gotovog lijeka, uključujući i međuproizvode koji se koristi u proizvodnji gotovog lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manja izmjena procesa proizvodnje | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Značajna izmjena procesa proizvodnje koja može da ima značajan uticaj na kvalitet, bezbjednost i efikasnost lijeka | II |
| [ ]  | c) | Proizvod je biološki, odnosno imunološki lijek i izmjena zahtijeva procjenu uporedivosti | II |
| [ ]  | d) | Uvođenje nestandardne metode završne sterilizacije | II |
| [ ]  | e) | Uvođenje ili povećanje količine aktivne supstance dodate u višku (*overage*) | II |
| [ ]  | f) | Manja izmjena procesa proizvodnje vodene oralne suspenzije | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.b.4 Izmjena veličine serije lijeka (uključujući izmjenu opsega veličina serija)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Izmjena zahtjeva za procjenu uporedivosti biološkog, odnosno imunološkog lijeka ili izmjena koja zahtijeva sprovođenje nove studije bioekvivalencije | II |
| [ ]  | d) | Izmjena se odnosi na sve druge farmaceutske oblike koji su proizvedeni kompleksnim proizvodnim procesima | II |
| [ ]  | e) | Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za proizvode sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance | IB |
| [ ]  | f) | Veličina serije biološkog, odnosno imunološkog lijeka je povećana, odnosno smanjena bez promjene procesa proizvodnje (npr. udvostručavanje linije) | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.b.5 Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Ukidanje testa procesne kontrole koji može imati značajan uticaj na kvalitet lijeka | II |
| [ ]  | e) | Širenje odobrenih graničnih vrijednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet lijeka | II |
| [ ]  | f) | Dodavanje ili zamjena testa procesne kontrole kao posljedica saznanja vezanih za kvalitet ili bezbjednost | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.c Izmjena u kontroli ekscipijenasa gotovog proizvoda** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.c.1 Izmjena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrijednosti za ekscipijense** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja  | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Brisanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. brisanje zastarjelog parametra) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Izmjene izvan odobrenog opsega graničnih vrijednosti u specifikaciji | II |
| [ ]  | e) | Brisanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet lijeka | II |
| [ ]  | f) | Dodavanje ili zamjena (isključujući biološki ili imunološki lijek) specifikacijskog parametra sa pripadajućom metodom ispitivanja kao posljedica saznanja vezanog za bezbjednost ili kvalitet | IB |
| [ ]  | g) | U slučaju da ne postoji monografija za ekscipijens u Evropskoj farmakopeji ili farmakopeji neke od zemalja članica, izmjena specifikacije iz in-house u specifikaciju koja referiše na farmakopeju koja nije u zvaničnoj upotrebi u EU ili na farmakopeju zemlje trećeg svijeta | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.c.2 Izmjena postupka ispitivanja ekscipijensa** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Značajna izmjena ili zamjena biološke, odnosno imunološke, odnosno imunohemijske metode ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens | II |
| [ ]  | d) | Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.c.3 Izmjene *TSE* rizičnog izvora ekscipijensa ili reagensa** | **Tip varijacije** |
|  | a) | Promjena sa TSE rizičnog materijala na materijal biljnog ili sintetskog porijekla |  |
| [ ]  |  | 1. | Za ekscipijense ili reagense koji se ne koriste u proizvodnji biološke, odnosno imunološke aktivne supstance ili biološkog, odnosno imunološkog lijeka | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Za ekscipijense ili reagense koji se koriste u proizvodnji biološke, odnosno imunološke aktivne supstance ili biološkog, odnosno imunološkog lijeka | IB |
| [ ]  | b) | Izmjene ili uvođenje TSE rizičnog materijala ili zamjena TSE rizičnog materijala drugačijim TSE rizičnim materijalom koji nije pokriven TSE sertifikatom o usklađenosti | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.c.4 Izmjena u sintezi ili prinosu (*recovery*) nefarmakopejskog ekscipijensa (ukoliko je opisano u dosijeu) ili novog ekscipijensa** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manje izmjene u sintezi ili prinosu (*recovery*) nefarmakopejskog ekscipijensa ili novog ekscipijensa | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Postoji uticaj na specifikacije ili izmjene fizičko-hemijskih svojstava ekscipijensa koje mogu da utiču na kvalitet lijeka | II |
| [ ]  | c) | Ekscipijens je biološka, odnosno imunološka supstanca | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.d Izmjene u kontroli lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.d.1 Izmjena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrijednosti lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti za ljekove koji podliježu kontroli od strane zvanične kontrolne laboratorije (*Official Control Authority Batch Release*) | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra kao što je miris ili ukus ili test identifikacije za boju i aromu) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | e) | Izmjena izvan odobrenih opsega specifikacijskih graničnih vrijednosti  | II |
| [ ]  | f) | Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet lijeka | II |
| [ ]  | g) | Dodavanje ili zamjena (isključujući biološke ili imunološke proizvode) specifikacijskog parametra sa pripadajućom metodom ispitivanja, kao rezultat saznanja vezanih za bezbjednost ili kvalitet | IB |
| [ ]  | h) | Ažuriranje dosijea radi usaglašavanja sa propisima revidirane Ph. Eur. opšte monografije za gotovi proizvod | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | i) | Uvođenje propisa Ph. Eur. monografije 2.9.40 Ujednačenost doziranog oblika umjesto važećih metoda, ili Ph. Eur. 2.9.5 (Ujednačenost mase) ili Ph. Eur. 2.9.6 (Ujednačenost sadržaja) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.d.2 Izmjena postupka ispitivanja lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Značajna izmjena ili zamjena biološke, odnosno imunološke, odnosno imunohemijske metode ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens ili zamjena biološkog referentnog preparata koji nije obuhvaćen odobrenim protokolom | II |
| [ ]  | d) | Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) | IB |
| [ ]  | e) | Ažuriranje metode ispitivanja u cilju usaglašavanja sa revidiranom opštom monografijom Ph. Eur. | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | f) | Referisanje na Ph. Eur. i uklanjanje referisanja na zastarjelu internu metodu ispitivanja i broj metode ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **B.II.d.3 Varijacije vezane za uvođenje parametarskog puštanja („*real-time release“* ili „*parametric release*“) u proizvodnji lijeka** | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.e Izmjene u sistemu zatvaranja kontejnera lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.e.1 Izmjene primarnog pakovanja lijeka** | **Tip varijacije** |
|  | a) | Kvalitativni i kvantitativni sastav |  |
| [ ]  |  | 1. | Čvrsti farmaceutski oblici | [ ]  IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici | IB |
| [ ]  |  | 3. | Sterilni ljekovi i biološki, odnosno imunološki ljekovi | II |
| [ ]  |  | 4. | Izmjena se odnosi na pakovanje sa manjom zaštitom gdje su uključene promjene uslova skladištenja i/ili smanjenja roka upotrebe | II |
|  | b) | Izmjena tipa kontejnera ili dodavanje novog kontejnera |  |
| [ ]  |  | 1. | Čvrsti, polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici | IB |
| [ ]  |  | 2. | Sterilni ljekovi i biološki, odnosno imunološki ljekovi | II |
| [ ]  |  | 3. | Uklanjanje primarnog pakovanja koje nema za posljedicu ukidanje jačine ili farmaceutskog oblika lijeka | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.e.2 Izmjena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrijednosti primarnog pakovanja lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Dodavanje ili zamjena specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanog za bezbjednost ili kvalitet | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.e.3 Izmjena postupka ispitivanja primarnog pakovanja lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.e.4 Izmjene oblika ili dimenzija kontejnera ili zatvarača (primarno pakovanje)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Nesterilni ljekovi | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Izmjena oblika ili dimenzija vezana je za fundamentalni dio materijala za pakovanje, koji može da ima značajan uticaj na dostavljanje, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka | II |
| [ ]  | c) | Sterilni ljekovi | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.e.5 Izmjena veličine pakovanja lijeka** | **Tip varijacije** |
|  | a) | Izmjena broja jedinica (npr. tablete, ampule, itd.) u pakovanju |  |
| [ ]  |  | 1. | Izmjena u okviru opsega trenutno odobrenih veličina pakovanja | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Izmjena izvan opsega trenutno odobrenih veličina pakovanja | IB |
| [ ]  | b) | Ukidanje veličine pakovanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Izmjena mase punjenja, odnosno zapremine punjenja sterilnih višedoznih (ili jednodoznih ljekova, za parcijalnu upotrebu: *single-dose, partial use*) ljekova za parenteralnu upotrebu uključujući biološke/imunološke ljekove | II |
| [ ]  | d) | Izmjena mase punjenja, odnosno zapremine punjenja višedoznih ljekova koji nijesu za parenteralnu upotrebu (ili jednodoznih ljekova, za parcijalnu upotrebu: *single dose, partial use*) | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.e.6 Izmjene bilo kojeg dijela materijala (primarnog) pakovanja koji ne dolazi u kontakt sa lijekom (kao što je boja zatvarača, boja prstena na ampuli, štitnik za igle - (druga vrsta plastike))** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Izmjena koja utiče na informacije o lijeku | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Izmjena koja ne utiče na informacije o lijeku | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.e.7 Promjena dobavljača komponenti pakovanja ili medicinskog sredstva (kada se pominje u dosijeu)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Ukidanje dobavljača | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Zamjena ili dodavanje dobavljača | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Izmjena dobavljača sredstva za doziranje kod inhalatora | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.f Stabilnost** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.f.1 Izmjena roka upotrebe ili uslova čuvanja lijeka** | **Tip varijacije** |
|  | a) | Skraćenje roka upotrebe lijeka |  |
| [ ]  |  | 1. | Pakovanja koje je u prodaji | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Poslije prvog otvaranja | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 3. | Poslije razblaženja ili rekonstitucije | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
|  | b) | Produženje roka upotrebe lijeka |  |
| [ ]  |  | 1. | Pakovanja koje je u prodaji (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, *real time data*) | IB |
| [ ]  |  | 2. | Poslije prvog otvaranja (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, *real time data*) | IB |
| [ ]  |  | 3. | Poslije razblaženja ili rekonstitucije (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe*, real time data*) | IB |
| [ ]  |  | 4. | Produženje roka upotrebe na osnovu ekstrapolacije podataka o stabilnosti koji nijesu u skladu sa ICH smjernicama | II |
| [ ]  |  | 5. | Produženje roka upotrebe biološkog, odnosno imunološkog lijeka u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti | IB |
| [ ]  | c) | Izmjene uslova čuvanja za biološke ljekove, kada ispitivanja stabilnosti nijesu izvršena u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti | II |
| [ ]  | d) | Izmjene uslova čuvanja lijeka ili razblaženog, odnosno rekonstituisanog lijeka | IB |
| [ ]  | e) | Izmjene odobrenog protokola studija stabilnosti | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.g *Design space* i protokol o izmjenama nakon odobrenja** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.g.1 Uvođenje novog *design space* ili proširenje odobrenog *design space* za lijek** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Jedna ili više pojedinačnih operacija u procesu proizvodnje lijeka uključujući i procesnu kontrolu, odnosno postupke ispitivanja | II |
| [ ]  | b) | Postupci ispitivanja za ekscipijense ili međuproizvode, odnosno lijek | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **B.II.g.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmjenama**  | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **B.II.g.3 Ukidanje odobrenog protokola za upravljanje izmjenama**  | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.g.4 Izmjene odobrenog protokola za upravljanje izmjenama**  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Značajne izmjene odobrenog protokola za upravljanje izmjenama  | II |
| [ ]  | b) | Manje izmjene odobrenog protokola za upravljanje izmjenama koje ne mijenjaju strategiju definisanu protokolom | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.g.5 Implementacija izmjena predviđenih odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama**  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Implementacija izmjene ne zahtijeva dodatne podatke koji podržavaju izmjenu  | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Implementacija izmjene zahtijeva dodatne podatke koji podržavaju izmjenu | IB |
| [ ]  | c) | Implementacija izmjene za biološke / imunološke ljekove | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.II.h Bezbijednosti lijeka u vezi sa sporednim produktima** | **Tip varijacije** |
| Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |
| **B.II.h.1 Ažuriranje informacija koje se odnose na „Evaluaciju bezbjednosti lijeka u vezi sa sporednim produktima” (dio 3.2.A.2)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Studije koje se odnose na proizvodne faze pri čemu su istraživanja vršena po prvi put za jedan ili više sporednih produkata | II |
| [ ]  | b) | Zamjena zastarjelih studija koje se odnose na proizvodne faze i sporedne produkte, za koje već postoje izvještaji u dosijeu |  |
|  |  | 1) sa modifikacijom procjene rizika | II |
|  |  | 2) bez modifikacije procjene rizika | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.III CEP/TSE/Monografije** | **Tip varijacije** |
| Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.III.1 Dostavljanje novog ili ažuriranog Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. ili ukidanje sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur:*** **za aktivnu supstancu**
* **za polazni materijal, reagens ili međuproizvod koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance**
* **za ekscipijens**
 | **Tip varijacije** |
|  | a) | Sertifikat o usklađenosti sa odgovarajućom monografijom Ph. Eur.: |  |
| [ ]  |  | 1. | Novi sertifikat već odobrenog proizvođača | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Ažurirani sertifikat već odobrenog proizvođača | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 3. | Novi sertifikat novog proizvođača (zamjena ili dodavanje) |  [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 4. | Ukidanje sertifikata (u slučaju da postoji više sertifikata za isti materijal) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 5. | Novi sertifikat za nesterilnu aktivnu supstancu koja se koristi u proizvodnji sterilnog lijeka, gdje se voda koristi u posljednjoj fazi sinteze i gdje se za materijal ne navodi da ne sadrži bakterijske endotoksine | IB |  |
|  | b) | TSE Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. za aktivnu supstancu, polazni materijal, reagens, međuproizvod ili ekscipijens |  |
| [ ]  |  | 1. | Novi sertifikat za aktivnu supstancu novog ili već odobrenog proizvođača |  [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Novi sertifikat za polazni materijal, reagens, međuproizvod ili ekscipijens novog ili već odobrenog proizvođača | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 3. | Ažurirani sertifikat već odobrenog proizvođača | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 4. | Ukidanje sertifikata (u slučaju da postoji više sertifikata za isti materijal) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 5. | Novi/ažurirrani sertifikat od novog/odobrenog proizvođača koji koristi materijale humanog ili životinjskog porijekla za koje se zahtijeva procjena rizika u vezi sa potencijalnom kontaminacijom sporednim produktima | II |  |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.III.2 Izmjene u cilju usklađenosti sa Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom države članice** | **Tip varijacije** |
|  | a) | Izmjene specifikacije prethodno nefarmakopejske supstance u cilju usklađivanja sa Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom države članice |  |
| [ ]  |  | 1. | Aktivna supstanca |  [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Ekscipijens, odnosno polazni materijal za aktivnu supstancu | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Izmjene u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom Ph. Eur. ili nacionalne farmakopeje države članice | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Izmjena specifikacije koja podrazumjeva prelaz sa nacionalne farmakopeje države članice na Ph. Eur. | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.IV Izmjena vezana za medicinska sredstva** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **B.IV.1 Izmjena sredstva za doziranje ili primjenu lijeka** | **Tip varijacije** |
|  | a) | Dodavanje ili zamjena sredstva koje nije integralni dio primarnog pakovanja  |  |
| [ ]  |  | 1. | Sredstvo sa CE znakom | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  |  | 2. | Sredstvo bez CE znaka samo za veterinarske proizvode | IB |
| [ ]  |  | 3. | Sredstvo za doziranje kod inhalatora ili drugo sredstvo koje može imati značajan uticaj na dostavu aktivne suspstance iz lijeka (npr. raspršivač) | II |
| [ ]  | b) | Ukidanje sredstva | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Dodavanje ili zamjena sredstva koje je integralni dio primarnog pakovanja | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.IV.2 Izmjene specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrijednosti sredstva za doziranje ili davanje lijeka za veterinarske ljekove** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Sužavanje specifikacijskih graničnih vrijednosti | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrijednosti koje ima značajan uticaj na kvalitet sredstva | II |
| [ ]  | d) | Ukidanje specifikacijskog parametra koji ima značajan uticaj na kvalitet sredstva | II |
| [ ]  | e) | Dodavanje specifikacijskog parametra kao posljedica saznanja vezanih za bezbjednost ili kvalitet | IB |
| [ ]  | f) | Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarjelog parametra) | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.IV.3 Izmjena postupka ispitivanja sredstva za doziranje ili primjenu lijeka za veterinarske ljekove** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Manje izmjene odobrenog postupka ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Ostale izmjene postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje) | [ ] IA | [ ] IB¤ | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobrena alternativna metoda ispitivanja | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.V.a.1 Uvođenje nove, ažurirane ili izmijenjene i dopunjene Dokumentacije o plazmi (*Plasma Master File, PMF*) u dosije o lijeku (*PMF* 2. korak postupka)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Prvo uvođenje novog PMF koji utiče na karakteristike lijeka | II |
| [ ]  | b) | Prvo uvođenje novog PMF koji ne utiče na karakteristike lijeka | IB |
| [ ]  | c) | Uvođenje ažuriranog, odnosno izmijenjenog i dopunjenog PMF kada promjene utiču na karakteristike lijeka | IB |
| [ ]  | d) | Uvođenje ažuriranog, odnosno izmijenjenog i dopunjenog PMF kada promjene ne utiču na karakteristike lijeka | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.V.a.2 Uvođenje nove, ažurirane ili izmijenjene i dopunjene Dokumentacije o antigenu za vakcinu (*Vaccin Antigen Master File*, *VAMF*) u dosijeu o lijeku (*VAMF* 2. korak postupka)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Uvođenje novog VAMF | II |
| [ ]  | b) | Uvođenje ažuriranog, odnosno izmijenjenog i dopunjenog VAMF kada promjene utiču na svojstva gotovog lijeka | IB |
| [ ]  | c) | Uvođenje ažuriranog, odnosno izmijenjenog i dopunjenog VAMF kada promjene ne utiču na svojstva gotovog lijeka | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **B.V.b.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu nakon odluke Evropske komisije u skladu sa arbitražnim postupkom *EMA*** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Izmjenom se implementira ishod arbitražnog postupka | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Harmonizacija dosijea o kvalitetu nije dio arbitražnog postupka i ažuriranje se vrši u cilju harmonizacije | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I Promjene sa aspekta bezbjednosti i efikasnosti koje se odnose na humane i veterinarske proizvode** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I Promjene sa aspekta bezbjednosti i efikasnosti koje se odnose na humane i veterinarske proizvode** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IAIN | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.1 Izmjena Sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja pakovanja ili Uputstva za lijek u skladu sa arbitražnim postupkom *EMA* (*Referral procedure*)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Lijek je definisan arbitražnim postupkom | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Lijek nije definisan arbitražnim postupkom ali se izmjenom implementira ishod arbitražnog postupka bez dostavljanja novih podataka od strane nosioca dozvole za lijek | IB |
| [ ]  | c) | Lijek nije definisan arbitražnim postupkom ali se izmjenom implementira ishod arbitražnog postupka sa novim podacima dostavljenim od strane nosioca dozvole za lijek | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.2 Izmjena sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja lijeka za generičke, odnosno generičke hibridne, odnosno biološki slične ljekove nakon procjene iste izmjene kod referentnog lijeka** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Implementacija izmjene za koje nijesu traženi dodatni podaci od strane nosioca dozvole  | IB |
| [ ]  | b)  | Implementacija izmjene za koju je traženo da nosilac dozvole dostavi nove dodatne podatke | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.3** **Izmjena sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja lijeka za humanu upotrebu radi implementacije ishoda procedura koje se odnose na PSUR ili PASS, ili ishoda procjene regulatornog tijela u skladu sa članom 45 ili 46 Uredbe EC No 1901/2006** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Implementacija formulacije teksta usvojena od strane regulatornog tijela | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Implementacija izmjena za koje je potrebno da nosilac dozvole dostavi nove dodatne podatke  | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.I.4 Izmjene sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja lijeka, koje su posljedica novih podataka o kvalitetu, pretkliničkih podataka, kliničkih podataka ili podataka farmakovigilance** | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.5 Izmjena režima izdavanja lijeka**  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Za generičke, odnosno generičke hibridne, odnosno biološki slične ljekove nakon odobrene izmjene režima izdavanja referentnog lijeka | IB |
| [ ]  | b) | Sve druge izmjene režima izdavanja lijeka | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.6 Izmjena terapijske indikacije** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Dodavanje nove terapijske indikacije ili modifikacija odobrene terapijske indikacije | II |
| [ ]  | b) | Ukidanje terapijske indikacije | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.7 Ukidanje:** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Farmaceutskog oblika | IB |
| [ ]  | b) | Jačine | IB |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.8 Uvođenje ili izmjene sažetka sistema farmakovigilance za ljekove za humanu upotrebu** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Uvođenje sažetka sistema farmakovigilance, izmjene koje se odnose na QPPV (uključujući kontakt podatke) i/ili izmjene u lokaciji PSMF (*Pharmacovigilance System Master File*) | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.9 Izmjene postojećeg sistema farmakovigilance opisanog u DDPS-u** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Izmjena Odgovorne osobe za farmakovigilancu (QPPV) i/ili kontakt podataka o QPPV i/ili u sistemu podrške QPPV | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Izmjene baze bezbjednosnih podataka i/ili izmjene većih ugovora sa drugim licima ili organizacijama uključenim u ispunjavanje obaveza u vezi sa farmakovigilancom i/ili izmjene mjesta gdje se obavljaju aktivnosti farmakovigilance | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | c) | Ostale izmjene DDPS koje ne utiču na funkcionisanje sistema farmakovigilance (npr. izmjene veće lokacije za skladištenje ili arhiviranje, administrativne izmjene) |  [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | d) | Izmjene postojećeg sistema farmakovigilance opisanog u DDPS / izmjena(e) DDPS nakon procjene istog DDPS u vezi sa drugim lijekom istog nosioca dozvole | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.I.10 Izmjena učestalosti i/ili datuma predaje PSUR za ljekove za humanu upotrebu** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **C.I.11 Uvođenje izmjena kao posljedica obaveza i uslova iz dozvole za lijek, uključujući plan upravljanja rizicima** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Implementacija formulacije teksta usvojena od strane regulatornog tijela  | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Implementacija izmjene koja zahtijeva da bude potkrijepljena podnošenjem dodatnih podataka od strane nosioca dozvole i gdje se zahtijeva opsežna procjena od strane regulatornog tijela | II |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.I.12 Uvođenje ili brisanje crnog simbola (simbol obrnutog crnog trougla) i obrazloženja za ljekove sa spiska ljekova koji podliježu dodatnom praćenju** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.I.13 Ostale varijacije koje nijesu posebno navedene u ovom Aneksu koje uključuju podnošenje studija regulatornom tijelu** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | z) Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **C.II Izmjene koje se odnose na veterinarske ljekove** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.II.1 Varijacije koje se odnose na izmjenu ili dodavanje ciljne vrste čiji se proizvodi ne koriste u ishrani ljudi** | II |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.II.2 Ukidanje ciljnih životinjskih vrsta čiji se proizvodi koriste ili ne koriste u ishrani ljudi** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Ukidanje kao posljedica problema vezanog za bezbjednost | II |  |
| [ ]  | b) | Ukidanje nije posljedica problema vezanog za bezbjednost | IB |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.II.3 Izmjene karence za veterinarski lijek** | II |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.II.4 Varijacije koje se odnose na zamjenu ili dodavanje serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarske vakcine protiv ptičijeg gripa, slinavke i šapa ili bolesti plavog jezika** | II |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.II.5 Varijacije koje se odnose na zamjenu soja u veterinarskim vakcinama protiv influence konja** | II |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.II.6 Izmjene u obilježavanju ili uputstvu za lijek koje nijesu povezane sa sažetkom karakteristika lijeka** | IB |
| [ ]  | a) Administrativni podaci koji se odnose na nosioca dozvole | [ ] IAIN | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) Ostale izmjene | IB |

|  |  |
| --- | --- |
| **C.II.7 Uvođenje novog sistema farmakovigilance** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | **U slučaju da nije procijenjen od strane nacionalnog regulatornog tijela / EMA za drugi proizvod istog nosioca dozvole** | II |  |
| [ ]  | b) | **U slučaju da je procijenjen od strane nacionalnog regulatornog tijela / EMA za drugi proizvod istog nosioca dozvole** | IB |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **C.II.8 Izmjena učestalosti i/ili datuma predaje PSUR** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **D. Promjene vezane za *PMF*, odnosno *VAMF*** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | z) | Ostale varijacije | [ ] IA [ ] IB [ ] II | **Datum primjene:** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.1 Izmjena naziva, odnosno adrese nosioca *VAMF* sertifikata** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.2 Izmjena naziva, odnosno adrese nosioca *PMF* sertifikata** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.3 Izmjene ili transfer sa postojećeg nosioca *PMF* sertifikata na novog nosioca *PMF* sertifikata, tj. novo pravno lice** | [ ] IAIN | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.4 Izmjena naziva, odnosno adrese institucije za preradu krvi uključujući centre za prikupljanje krvi ili plazme** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.5 Zamjena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi ili plazme u okviru institucije za preradu krvi koja je već uključena u PMF** | IB |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.6 Ukidanje ili izmjena statusa (operativni ili neoperativni) institucije, odnosno centra za prikupljanje krvi ili plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.7 Dodavanje nove institucije za prikupljanje krvi ili plazme koja nije uključena u PMF** | II |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.8 Zamjena ili dodavanje centra za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca unutar institucije koja je već uključena u PMF** | IB |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.9 Dodavanje nove institucije za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca koja nije uključena u PMF** | II |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.10 Zamjena ili dodavanje nove institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma** | IB |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.11 Ukidanje institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.12 Zamjena ili dodavanje organizacije koja se bavi transportom plazme** | IB |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.13 Ukidanje organizacije koja se bavi transportom plazme** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.14 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje sa CE znakom koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **D.15 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje bez CE znaka, koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca, kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamjenu za postojeći dijagnostički komplet** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Novi dijagnostički komplet nije prethodno bio odobren u PMF za bilo koji centar za ispitivanje krvi  | II |
| [ ]  | b) | Novi dijagnostički komplet je prethodno odobren u PMF za drugi centar (centre) za ispitivanje krvi | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.16 Izmjene dijagnostičkog kompleta, odnosno metoda koji se koriste u ispitivanju pulova (ispitivanje antitjela ili antigena ili NAT ispitivanje)** | II |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.17 Uvođenje ili produžavanje postupka zadržavanja donacija plazme (*inventory hold procedure*)** | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.18 Ukidanje ili smanjenje perioda zadržavanja donacija plazme** | IB |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **D.19 Zamjena ili dodavanje kontejnera za čuvanje krvi (npr. kese, boce)** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | Novi kontejneri za krv imaju CE-znak | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | Novi kontejneri za krv nemaju CE-znak | II |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
| **D.20 Izmjene skladištenja ili transporta** | **Tip varijacije** |
| [ ]  | a) | uslovi skladištenja, odnosno transporta | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |
| [ ]  | b) | maksimalno vrijeme skladištenja za plazmu | [ ] IA | [ ] IB4 | **Datum primjene:** |

4 Ukoliko jedan od uslova nije zadovoljen i izmjena nije navedena kao tip II

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.21 Uvođenje ispitivanja virusnih markera kada to uvođenje ima značajan uticaj na procjenu rizika od virusa** | II |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.22 Izmjena pripreme pula plazme (npr. metod proizvodnje, veličina pula, skladištenje uzoraka pula plazme)** | IB |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tip varijacije** |
| [ ]  | **D.23 Izmjena koraka koji bi se preduzeli ako bi se retrospektivno utvrdilo da je donaciju trebalo isključiti iz obrade („look back“ procedura)**  | II |  |