

NAČIN PODNOŠENJA ZAHOTJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA HUMANU UPOTREBU

Zahtjev za izdavanje dozvole za lijek treba pripremiti u skladu sa Zakonom o lijekovima („Službeni list Crne Gore”, br. 14/26) (u daljem tekstu: Zakon o lijekovima) i Pravilnikom o uslovima za izdavanje dozvole za lijek za humanu upotrebu („Službeni list Crne Gore“, br. 22/26) (u daljem tekstu: Pravilnik). Zahtjev za izdavanje dozvole za lijek za humanu upotrebu se podnosi na pisarnici Instituta za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: CInMED) ili putem CInMED portala za elektronsko podnošenje dokumentacije.

Dokumentaciju dostaviti isključivo u elektronskoj formi, u sljedećim formatima: *Word* dokument (docx), *Excel Worksheets* (xlsx) i PDF, prateći CTD format. Dokumentaciju za svaki modul (1 - 5) dostaviti u posebnom folderu, jasno označenom nazivom modula (npr. Modul 1, Modul 2, Modul 3, Modul 4, Modul 5), pri čemu se sva dokumenta koja pripadaju određenom modulu prilažu isključivo u okviru odgovarajuće imenovanog foldera. Nazivi dokumenata se navode tako da jasno i nedvosmisleno opisuju sadržaj dokumenta. Isti princip se primjenjuje i prilikom dostavljanja dodatne dokumentacije.

Ukoliko se dokumentacija predaje na pisarnici CInMED, zahtjev se može podnijeti svakog radnog dana u periodu od 9 do 12 sati. Pored dokumentacije koja se dostavlja u elektronskoj formi, dostaviti:

- propratno pismo u papirnoj formi (sa potpisom i pečatom podnosioca zahtjeva), u dva primjerka;
- ispunjen Obrazac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek u papirnoj formi (sa potpisom i pečatom podnosioca zahtjeva) ili u elektronskoj formi potpisan elektronskim potpisom i elektronskim pečatom u skladu sa zakonom kojim se uređuje elektronska identifikacija i elektronski dokument.

U skladu sa članom 34 Zakona o lijekovima, CInMED u postupku izdavanja dozvole za lijek ne procjenjuje da li postoji povreda prava intelektualne odnosno industrijske svojine. U dokumentima koja se predaju uz zahtjev za dobijanje dozvole za lijek ne navoditi oznake zaštite naziva lijeka.

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek potrebno je dostaviti:

MODUL 1 – Administrativni podaci

1.0. Propratno pismo zahtjeva za izdavanje dozvole na obrascu koji je dostupan na portalu CInMED.

1.1. Sadržaj

1.2. Ispunjen Obrazac zahtjeva za izdavanje dozvole, koji je dostupan na portalu CInMED.

- Forma obrasca se ne smije mijenjati. Djelovi obrasca koji nijesu primjenljivi na zahtjev treba da budu obilježeni sa N/P (nije primjenljivo) – ne treba brisati djelove koji se ne mogu popuniti zbog nedostatka podataka;
- Obrazac mora biti ispunjen elektronski, potpisan od strane lica odgovornog za izdavanje dozvole za lijek, sa pečatom podnosioca zahtjeva ili potpisan elektronskim potpisom i elektronskim pečatom u skladu sa zakonom kojim se uređuje elektronska identifikacija i elektronski dokument (obrazac ne dostavljati kao skenirani primjerak elektronski potpisanog dokumenta);

NAČIN PODNOŠENJA ZAHTJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA HUMANU UPOTREBU

- Podnosilac zahtjeva prilaže ispunjen obrazac zahtjeva za svaki farmaceutski oblik, jačinu, vrstu i veličinu pakovanja lijeka;
- Prilikom popunjavanja podataka o farmaceutskom obliku, pakovanju i putu primjene, potrebno je koristiti standardne termine EDQM.

Kao prilog obrascu zahtjeva, u elektronskoj formi dostaviti sledeću dokumentaciju:

➤ Dokumentaciju za mjesto/a proizvodnje aktivne supstance i lijeka

Šema povezanosti proizvođača za Crnu Goru - U šemi povezanosti potrebno je navesti naziv i adresu proizvođača uključenih u sve faze proizvodnje aktivne/i supstance/i (uključujući mjesta proizvodnje intermedijera aktivne supstance, kao i mjesta mikronizacije i sterilizacije (ukoliko je primjenljivo)) i gotovog lijeka. Podaci o nazivima i adresama proizvođača, kao i njihovim ulogama moraju biti usklađeni sa podacima iz Modula 3. U slučajevima kada su u šemi povezanosti navedena samo mjesta stavljanja u promet za EU, neophodno je eksplicitno navesti da li su isti proizvođači odgovorni za stavljanje lijeka u promet i za Crnu Goru.

Za sva mjesta uključena u postupak proizvodnje aktivne supstance i intermedijera (uključujući i mjesto mikronizacije, ukoliko je primjenljivo) dostaviti izjavu odgovornog lica (*Qualified Person* - QP) o ispunjenosti GMP uslova od:

- proizvođača lijeka koji koristi aktivnu supstancu kao polazni materijal (ako je iz države članice EEA) i
- proizvođača lijeka odgovornog za stavljanje serije lijeka u promet.

Moguće je dostaviti i jednu QP izjavu u ime proizvođača lijeka koji su obavezni da daju QP izjavu. QP izjavu pripremiti u skladu sa važećom verzijom EMA smjernice: *Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning good manufacturing practice (GMP) compliance of active substance manufacture "The QP declaration template"*.

Za mjesta proizvodnje sterilne aktivne supstance dostaviti i validan dokaz o ispunjenosti uslova predviđenih Dobrom proizvođačkom praksom (GMP sertifikat) izdat od regulatornog tijela neke od zemalja članica EEA ili EUMRA.

*Ukoliko je kvalitet aktivne supstance u skladu sa CEP sertifikatom (*European Pharmacopoeia certificate of suitability*), osim u dijelu 3.2.R, u Modulu 1 potrebno je takođe dostaviti kopiju CEP sertifikata sa popunjenim dijelom *Declaration of Access*, odnosno priložiti *Letter of Access* na obrascu koji je dostupan na sajtu EDQM (gdje je primjenljivo).

**Ukoliko se dokumentacija o aktivnoj supstanci prilaže u *Active Substance Master File* (ASMF) formatu, osim kao sastavni dio 3.2.S dijela koji prilaže lokalni predstavnik proizvođača, od strane ASMF holdera potrebno je dostaviti i otvoreni dio (*ASMF applicant's part*; AP) kao i zatvoreni dio ASMF (*ASMF restricted part*; RP). Verzija AP ASMF koju dostavlja holder ASMF mora da bude identična

NAČIN PODNOŠENJA ZAHTJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA HUMANU UPOTREBU

verziji koja je dostavljena u okviru 3.2.S. dijela predatog dosijea. Uz ASMF obavezno dostaviti i Pismo pristupa (*Letter of access*) i/ili propratno pismo (*Submission Letter*) u skladu sa *Annex 2* odnosno *Annex 3* smjernice *Guideline on Active Substance Master File Procedure*, CHMP/QWP/227/02 Rev 4/ Corr.

AP i RP ASMF dostavljaju se od strane ASMF holdera elektronski, putem linka: <https://secure.cinmed.me/eservis/strani-korisnik>.

Prilikom dostavljanja AP i RP ASMF, u polju “short description” neophodno je jasno navesti postupak na koji se dokumentacija odnosi (npr. izdavanje dozvole za lijek, varijacija, dostavljanje odgovora u fazi *clock stop-a* i sl.) kao i naziv lijeka i broj predmeta (ukoliko postoji).

Izuzetno, za lijekove registrovane centralizovanim postupkom u Evropskoj uniji, ASMF RP se dostavlja isključivo na zahtjev CInMED.

Za sva mjesta uključena u postupak proizvodnje lijeka, dostaviti:

- validan dokaz o ispunjenosti uslova predviđenih Dobrom proizvođačkom praksom (GMP sertifikat) izdat od regulatornog tijela neke od zemalja članica EEA ili EUMRA
- dozvolu za proizvodnju lijeka.

➤ Pregled statusa dozvola za stavljanje lijeka u promet u drugim državama

Dostaviti pregled država u kojima je izdata dozvola za stavljanje lijeka u promet, u kojima je dozvola povučena, kao i država u kojima je postupak izdavanja dozvole u toku. Za svaku državu navesti odobreni naziv lijeka, broj i datum dozvole, te podatak da li je lijek stavljen u promet. Ukoliko je zahtjev za izdavanje dozvole za lijek odbijen u nekoj državi, dostaviti odluku o odbijanju zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek sa obrazloženjem te odluke.

➤ Kopije dozvole/a za stavljanje lijeka u promet (ili rješenje o obnovi dozvole za lijek), izdatih u drugim državama

Uz dozvolu za stavljanje lijeka u promet (ili rješenje o obnovi dozvole za lijek), dostaviti poslednje odobrene tekstova Sažetka karakteristika lijeka (SPC) i Uputstva za lijek (PL) u toj državi.

➤ Dokumentaciju o podnosiocu zahtjeva

- Izvod iz Centralnog registra privrednih subjekata (CRPS) u Crnoj Gori
- Pisano ovlaštenje nosioca dozvole za lijek u Evropskoj uniji ili proizvođača lijeka, kojim se potvrđuje da je podnosilac zahtjeva ovlašten da ih zastupa u postupku izdavanja dozvole za lijek u Crnoj Gori, na obrascu koji je dostupan na portalu CInMED. Dostaviti original dokument u papirnoj ili elektronskoj formi u skladu sa zakonom kojim se uređuje elektronska identifikacija i elektronski dokument ili notarski ovjerenu kopiju.

Ukoliko je podnosilac zahtjeva dostavio navedenu dokumentaciju uz neki od prethodnih zahtjeva, nije potrebno da istu dokumentaciju dostavlja prilikom podnošenja novih zahtjeva (sve dok su navedena dokumenta važeća), već da navede uz koji je prethodni predmet/zahtjev dostavljena odgovarajuća dokumentacija.

NAČIN PODNOŠENJA ZAHTEJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA HUMANU UPOTREBU

Odgovorna lica

Odgovorno lice za izdavanje dozvole za lijek, izmjenu i obnavljanje dozvole

- Izjava odgovornog lica podnosioca zahtjeva/nosioca dozvole za lijek kojom se imenuje odgovorno lice za izdavanje dozvole za lijek, izmjenu i obnavljanje dozvole;
- Dokaz o radnom odnosu – podnosilac zahtjeva/nosilac dozvole za lijek sa licem odgovornim za izdavanje dozvole za lijek, izmjenu i obnavljanje dozvole mora da ima zaključen ugovor o radu sa punim radnim vremenom kojim su definisane obaveze imenovanog lica za poslove dobijanja, izmjene i obnavljanja dozvole za lijek u skladu sa propisima;
- Dokaz o stručnoj spremi;
- Potvrda iz Poreske uprave o prijavi na osiguranje iz radnog odnosa;
- CV.

Odgovorno lice za farmakovigilancu

- Izjava odgovornog lica podnosioca zahtjeva/nosioca dozvole za lijek kojom se imenuje odgovorno lice za farmakovigilancu i u kojoj se navodi da je imenovano lice za farmakovigilancu dostupno 24 sata. U izjavi je potrebno navesti 24 - satne kontakt podatke odgovornog lica za farmakovigilancu (mob. telefon, mejl);
- Dokaz o radnom odnosu ili drugom načinu angažovanja kod nosioca dozvole za lijek;
- Dokaz o prebivalištu – kopija lične karte ili potvrda nadležnog organa o prebivalištu;
- Dokaz o odgovarajućoj stručnoj spremi – stav 6 član 33 Zakona o ljekovima;
- Potvrda iz Poreske uprave o prijavi na osiguranje iz radnog odnosa;
- CV.

Ukoliko je podnosilac zahtjeva dostavio navedenu dokumentaciju uz neki od prethodnih zahtjeva, nije potrebno da istu dokumentaciju dostavlja prilikom podnošenja novih zahtjeva (sve dok su navedena dokumenta važeća), već da navede uz koji je prethodni predmet/zahtjev dostavljena odgovarajuća dokumentacija.

1.3. Sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje i uputstvo za lijek

Predloge Sažetka karakteristika lijeka (SPC) i Uputstva za lijek (PL) dostaviti na crnogorskom jeziku, na obrascima koji su dostupni na portalu CInMED (u Word formatu (docx)). Ukoliko se podnosi zahtjev sa skraćenom dokumentacijom, dostaviti i tekstove SPC i PL originalnog (referentnog) lijeka, u odnosu na koje su pripremljeni predlozi tekstova SPC i PL za Crnu Goru.

Predlog obilježavanja spoljašnjeg i unutrašnjeg pakovanja lijeka dostaviti u skladu sa Pravilnikom.

Predlog teksta za pakovanje obilježeno na crnogorskom jeziku dostaviti na obrascu koji je dostupan na portalu CInMED (u Word formatu (docx)).

NAČIN PODNOŠENJA ZAHTJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA HUMANU UPOTREBU

Za lijekove čije je spoljašnje pakovanje obilježeno na stranom jeziku dostaviti:

- mock-up/*labelling* odobrenog stranog pakovanja;
- predlog dodatne naljepnice u skladu sa članom 25 Pravilnika;
- izjavu o identičnosti dokumentacije odobrene od strane nadležnog tijela u zemlji iz koje dolazi predloženo pakovanje i dokumentacije koja je dostavljena CInMED. Izjava treba da sadrži informaciju da je dokumentacija, uključujući sve izmjene i dopune, identična dokumentaciji koja je odobrena od strane nadležnog tijela u zemlji iz koje dolazi predloženo pakovanje. Ukoliko postoje razlike u dokumentaciji, potrebno ih je navesti i obrazložiti;
- izjavu podnosioca zahtjeva da će potrošnja lijeka u Crnoj Gori biti manja od 5000 kutija na godišnjem nivou.

Za lijekove čije je spoljašnje pakovanje obilježeno na jeziku koji je u službenoj upotrebi u Crnoj Gori dostaviti:

- mock-up/*labelling* odobrenog pakovanja;
- predlog dodatne naljepnice u skladu sa članom 26 Pravilnika;
- izjavu o identičnosti dokumentacije odobrene od strane nadležnog tijela u zemlji iz koje dolazi predloženo pakovanje i dokumentacije koja je dostavljena CInMED. Izjava treba da sadrži informaciju da je dokumentacija, uključujući sve izmjene i dopune, identična dokumentaciji koja je odobrena od strane nadležnog tijela u zemlji iz koje dolazi predloženo pakovanje. Ukoliko postoje razlike u dokumentaciji, potrebno ih je navesti i obrazložiti.

Ukoliko se podnosi zahtjev za izdavanje dozvole za lijek po ubrzanom postupku a predloženo pakovanje lijeka dolazi iz zemlje koja nije bila učesnica EU procedure na koju se referiše, potrebno je dostaviti i izjavu o identičnosti dokumentacije odobrene u EU proceduri sa dokumentacijom odobrenom u zemlji porijekla pakovanja. Sve eventualne razlike u nivou odobrene dokumentacije potrebno je navesti i obrazložiti. U izjavi je potrebno navesti spisak varijacija koje su predate u EU proceduri i zemlji iz koje je predloženo pakovanje, njihov status (predate, odobrene) i informaciju da li su iste implementirane u dosije koji je predat u Crnoj Gori.

Dostaviti rezultate procjene razumljivosti Uputstva za lijek (*User test/Readability testing*), sprovedene u saradnji sa ciljnim grupama pacijenata, u skladu sa smjernicom Evropske komisije *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*, odnosno *Bridging report* sa obrazloženjem opravdanosti nesprovođenja testiranja, zasnovan na provjeri i poređenju sa uputstvom već odobrenog uporedivog lijeka ili priznavanju već urađenog testiranja u drugim državama.

1.4. Podaci o ekspertima

Priložiti biografije (CV) eksperata koji su pripremili ekspertske sažetke o farmaceusko-hemijsko-biološkoj, farmakološko-toksikološkoj i kliničkoj dokumentaciji i potpisane izjave eksperata o datumu izrade dostavljenih ekspertskih sažetaka.

NAČIN PODNOŠENJA ZAHTEJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA HUMANU UPOTREBU

1.5. Posebni uslovi za različite vrste zahtjeva odnosno pravni osnov za izdavanje dozvole za lijek (obrazloženje za tip aplikacije)

Dostaviti obrazloženje i dokaze za vrstu zahtjeva u skladu sa dijelom II Priloga Pravilnika - Posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek i dokumentacija.

1.6. Procjena rizika koji lijek može imati po životnu sredinu - *Environmental Risk Assessment*, u skladu sa Prilogom Pravilnika, odnosno obrazloženje za izostavljanje istog.

1.7. Informacije o lijekovima koji se upotrebljavaju za liječenje rijetkih bolesti kod ljudi (ljekovi sa *orphan* dezinacijom), ukoliko je primjenljivo.

1.8. Dokumentacija koja se odnosi na farmakovigilancu

- Sažetak EU/globalnog i lokalnog PSMF. Sažetak PSMF treba da sadrži podatke koji su propisani Zakonom o lijekovima, član 34, stav 1, tačka 12;
- Poslednji PSUR/PBRER za lijekove za koje se po EURD listi zahtijeva dostavljanje istog;
- Ukoliko dinamika dostavljanja PSUR/PBRER nije određena EURD listom, priložiti izjavu sa predlogom dinamike dostavljanja PSUR/PBRER, nakon dobijanja dozvole za lijek;
- Poslednji RMP. Za lijekove koji nemaju RMP, nosilac dozvole u izjavi treba da navede da RMP nije dostavljen i da obrazloži nedostavljanje istog;
- Izjava o dodatnim mjerama minimizacije rizika sa predlogom njihovog sprovođenja, ukoliko se zahtijeva sprovođenje dodatnih mjera minimizacije rizika.

1.9. Informacije o kliničkim ispitivanjima, ukoliko je primjenljivo

- Izjava kojom se potvrđuje da klinička ispitivanja sprovedena van Evropske unije ispunjavaju etičke zahtjeve u skladu sa propisima o kliničkim ispitivanjima u Evropskoj uniji.

Podnosilac zahtjeva treba da priloži i izvještaj procjene rizika na potencijalno prisustvo nitrozaminskih nečistoća u aktivnoj supstanci i gotovom lijeku, u skladu sa odlukom EMA/341963/2020 od 9 jula 2020. i smjernicom EMA/409815/2020. Odgovarajući izvještaj i dokumentacija trebaju biti dostavljeni i u Modulu 3.

Modul 2 - Ekspertska sažeci o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti

2.1. Detaljan prikaz sadržaja

2.2. Uvod

2.3. Izvještaj eksperta o kvalitetu

2.4. Izvještaj eksperta o pretkliničkoj dokumentaciji

2.5. Izvještaj eksperta o kliničkoj dokumentaciji

2.6. Sažetak dokumentacije o pretkliničkim ispitivanjima

2.7. Sažetak dokumentacije o kliničkim ispitivanjima

NAČIN PODNOŠENJA ZAHTJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA HUMANU UPOTREBU

Modul 3 – Hemijski, farmaceutski, i biološki podaci o lijeku

Modul 4 - Izvještaji o pretkliničkim ispitivanjima

Modul 5 - Izvještaji o kliničkim ispitivanjima

Podnosilac zahtjeva treba da priloži izjavu kojom se obavezuje da će standarde i uzorke neophodne za kontrolu kvaliteta dostaviti na zahtjev CInMED, najkasnije u roku od 30 dana.

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek po ubrzanom postupku procjene, u skladu sa članom 54 Zakona o lijekovima, potrebno je dostaviti i sljedeću dokumentaciju:

- **identičnu dokumentaciju** (konsolidovani fajl koji obuhvata module 2 - 5) koja je odobrena u centralizovanom postupku (CP), decentralizovanom postupku (DC) ili postupku međusobnog priznavanja (MRP);
- **izjavu podnosioca zahtjeva** kojom potvrđuje da je dokumentacija na osnovu koje se zahtijeva izdavanje dozvole za lijek u Crnoj Gori identična dokumentaciji na osnovu koje je izdata dozvola za lijek u EU po CP, MRP ili DCP, uključujući i sve izmjene koje su odobrene do dana podnošenja zahtjeva, odnosno da je dostavljena dokumentacija važeća u državama članicama Evropske unije. U izjavi je potrebno navesti broj procedure na koju se referiše i datum izdavanja dozvole. U slučaju da postoje razlike u odnosu na dokumentaciju odobrenu u CP, DC ili MRP, iste je potrebno jasno navesti i obrazložiti;
- **spisak varijacija** koje su podnijete i odobrene u CP, DC odnosno MRP do dana podnošenja zahtjeva u CInMED, uz informaciju o statusu svake varijacije u postupku, kao i da li su implementirane u dosije koji je predat CInMED. Za varijacije koje su odobrene i implementirane, potrebno je dostaviti relevantna odobrenja iz CP, MRP odnosno DC postupka;
- **izvještaj procjene** (*Final Assessment report*) izdat od strane EMA ili referentne države članice u DC i MRP postupku, kao i pitanja i odgovore po danima procedure odnosno *Quality, Non-clinical and Clinical Assessment of the response to the (outstanding) questions raised by RMS and CMSs*, te preliminarne izvještaje iz svih faza MRP odnosno DC procedure;
- **izjavu** podnosioca zahtjeva da će, u slučaju trajnog ili privremenog oduzimanja dozvole za lijek u Evropskoj uniji, kao i o svim hitnim bezbjednosnim mjerama, bez odlaganja obavijestiti CInMED.

Napomena: Ukoliko je zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u Crnoj Gori podnjet prije završetka CP, DC ili MRP procedure, osnovni uslov u pogledu identičnosti predate i dokumentacije odobrene u CP, DC ili MRP postupku nije ispunjen, te se zahtjev ne može razmatrati po ubrzanom postupku u skladu sa članom 54 Zakona o lijekovima.