

## II

(Informācija)

## EIROPAS SAVIENĪBAS IESTĀŽU UN STRUKTŪRU SNIEGTI PAZIŅOJUMI

## EIROPAS KOMISIJA

**Pamatnostādnes, kurās ir sīka informācija par dažādām izmaiņu kategorijām, par Komisijas 2008. gada 24. novembra Regulas (EK) Nr. 1234/2008 par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļauju nosacījumos II, IIa, III un IV nodaļā izklāstīto procedūru norisi, kā arī par dokumentiem, kas iesniedzami saskaņā ar šīm procedūrām**

(2013/C 223/01)

## Satura rādītājs

	<i>Lappuse</i>
1. IEVADS .....	3
2. NORĀDĪJUMI PAR IZMAIŅU IZSKATĪŠANAS PROCEDŪRU .....	3
2.1. Nelielas IA tipa izmaiņas .....	4
2.1.1. IA tipa izmaiņu paziņojumu iesniegšana .....	4
2.1.2. IA tipa izmaiņu pārskatīšana savstarpējās atzīšanas procedūrā .....	5
2.1.3. IA tipa izmaiņu pārskatīšana valsts procedūrā .....	5
2.1.4. IA tipa izmaiņu pārskatīšana centralizētajā procedūrā .....	6
2.2. Nelielas IB tipa izmaiņas .....	6
2.2.1. IB tipa izmaiņu paziņojumu iesniegšana .....	6
2.2.2. IB tipa izmaiņu pārskatīšana savstarpējās atzīšanas procedūrā .....	7
2.2.3. IB tipa izmaiņu pārskatīšana valsts procedūrā .....	7
2.2.4. IB tipa izmaiņu pārskatīšana centralizētajā procedūrā .....	8
2.3. Nozīmīgas II tipa izmaiņas .....	8
2.3.1. II tipa izmaiņu paziņojumu iesniegšana .....	9
2.3.2. II tipa izmaiņu novērtēšana savstarpējās atzīšanas procedūrā .....	9
2.3.3. II tipa izmaiņu novērtēšanas rezultāti savstarpējās atzīšanas procedūrā .....	10
2.3.4. II tipa izmaiņu novērtēšana valsts procedūrā .....	11
2.3.5. II tipa izmaiņu novērtēšanas rezultāti valsts procedūrā .....	11
2.3.6. II tipa izmaiņu novērtēšana centralizētajā procedūrā .....	11

	<i>Lappuse</i>
2.3.7. II tipa izmaiņu novērtēšanas rezultāti centralizētajā procedūrā .....	12
2.4. Papildu attiecināšana .....	12
2.4.1. Papildu attiecināšanas pieteikuma iesniegšana .....	12
2.4.2. Papildu attiecināšanas novērtējums valsts procedūrā .....	13
2.4.3. Papildu attiecināšanas novērtējums centralizētajā procedūrā .....	13
2.5. Cilvēkiem paredzētās pretgripas vakcīnas .....	13
2.5.1. Izmaiņu iesniegšana attiecībā uz pieteikumu par cilvēkiem paredzētajām pretgripas vakcīnām īkgadējo atjaunināšanu .....	13
2.5.2. Izmaiņu novērtēšana savstarpējās atzīšanas procedūrā .....	14
2.5.3. Izmaiņu novērtēšana valsts procedūrā .....	14
2.5.4. Izmaiņu novērtēšana centralizētajā procedūrā .....	14
2.6. Steidzami ar drošumu saistīti ierobežojumi .....	14
2.7. Ziņojums par atbilstību saskaņā ar Pediatrijas regulu .....	15
3. NORĀDĪJUMI PAR DARBA DALĪŠANAS PROCEDŪRU .....	15
3.1. Izmaiņu pieteikuma iesniegšana saskaņā darba dalīšanas procedūru .....	16
3.2. Darba dalīšanas novērtējums, neietverot zāles, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru	16
3.3. Darba dalīšanas novērtējuma rezultāti, neietverot zāles, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru .....	16
3.4. Darba dalīšanas novērtējums, ietverot zāles, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru	17
3.5. Darba dalīšanas novērtējuma rezultāti, ietverot zāles, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru .....	17
4. PIELIKUMS .....	18

## 1. IEVADS

Komisijas 2008. gada 24. novembra Regula (EK) Nr. 1234/2008 par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļauju nosacījumos <sup>(1)</sup> ("Izmaiņu regula") reglamentē procedūru attiecībā uz izmaiņām tirdzniecības atļaujās. Tā ir grozīta ar Komisijas Regulu (ES) Nr. 712/2012 <sup>(2)</sup>.

Izmaiņu regulas 4. panta 1. punktā Komisijai uzticēts uzdevums izstrādāt pamatnostādnes, kurās ir sīka informācija par dažādām izmaiņu kategorijām, par šīs regulas II, IIa, III un IV nodaļā izklāstīto procedūru norisi, kā arī par dokumentiem, kas iesniedzami saskaņā ar minētajām procedūrām.

Šīs pamatnostādnes attiecas uz izmaiņām saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004 <sup>(3)</sup>, Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvām 2001/82/EK <sup>(4)</sup> un 2001/83/EK <sup>(5)</sup> un Padomes Direktīvu 87/22/EEK <sup>(6)</sup> izsniegtajās tirdzniecības atļaujās attiecībā uz cilvēkiem paredzētajām zālēm un veterinārajām zālēm. Šo pamatnostādņu uzdevums ir veicināt Izmaiņu regulas interpretēšanu un piemērošanu. Tajās ir sniegta sīka informācija par attiecīgo procedūru piemērošanu, tostarp visu atbilstīgo pasākumu apraksts, sākot no pieteikuma iesniegšanas par izmaiņām līdz pieteikuma procedūras galarezultātam.

Turklāt šo pamatnostādņu pielikumā ir sniegta sīka informācija par izmaiņu klasificēšanu Izmaiņu regulas 2. pantā noteiktajās kategorijās, proti, nelielas IA tipa izmaiņas, nelielas IB tipa izmaiņas un nozīmīgas II tipa izmaiņas, kā arī attiecīgā gadījumā sniegta papildu informācija par zinātniskiem datiem, kas jāiesniedz attiecībā uz īpašām izmaiņām, un par to, kā šie dati jādokumentē. Šo pamatnostādņu pielikums tiks regulāri atjaunināts, ņemot vērā ieteikumus, kas sniegti saskaņā ar Izmaiņu regulas 5. pantu, kā arī zinātnes un tehnikas attīstību.

Šajās pamatnostādnēs minētās definīcijas ir sniegtas Direktīvā 2001/82/EK, Direktīvā 2001/83/EK un Regulā (EK) Nr. 726/2004, kā arī Izmaiņu regulā. Turklāt attiecībā uz šīm pamatnostādnēm tirdzniecības atļaujas turētāji, kuri pieder vienam un tam pašam mātesuzņēmumam vai uzņēmumu grupai, un tirdzniecības atļaujas turētāji, kuri noslēguši vienošanos vai darbojas saskaņoti saistībā ar attiecīgo zāļu laišanu tirgū, ir uzskatāmi par vienu un to pašu tirdzniecības atļaujas turētāju <sup>(7)</sup> ("atļaujas turētājs").

Šajās pamatnostādnēs atsauce uz "centralizēto procedūru" nozīmē Regulā (EK) Nr. 726/2004 izklāstīto procedūru tirdzniecības atļauju piešķiršanai. Atsauce uz "savstarpējās atzišanas

procedūru" nozīmē Direktīvā 87/22/EEK, Direktīvas 2001/82/EK 32. un 33. pantā un Direktīvas 2001/83/EK 28. un 29. pantā izklāstīto tirdzniecības atļauju piešķiršanas procedūru. Tirdzniecības atļaujas, kas piešķirtas pēc izskatīšanas, kā paredzēts Direktīvas 2001/82/EK 36., 37. un 38. pantā vai Direktīvas 2001/83/EK 32., 33. un 34. pantā, panākot pilnīgu harmonizāciju, ir uzskatāmas par tirdzniecības atļaujām, kas ir piešķirtas arī saskaņā ar savstarpējās atzišanas procedūru. Atsauce uz "valsts procedūru" nozīmē procedūru, kuru dalībvalsts īsteno, piešķirot tirdzniecības atļaujas saskaņā ar *acquis* ārpus savstarpējās atzišanas procedūras.

Šajās pamatnostādnēs atsauce uz "attiecīgajām dalībvalstīm" saskaņā ar Izmaiņu regulas 2. panta 6. punktu nozīmē visas tās dalībvalstis, kuru kompetentās iestādes ir piešķirušas konkrēto zāļu tirdzniecības atļauju. Atsauce uz "iesaistītajām dalībvalstīm" nozīmē visas attiecīgās dalībvalstis, izņemot atsauces dalībvalsti. Atsauce uz "valsts kompetento iestādi" nozīmē iestādi, kas ir piešķirusi tirdzniecības atļauju saskaņā ar valsts procedūru.

Šajās pamatnostādnēs atsauce uz Aģentūru nozīmē Eiropas Zāļu aģentūru.

## 2. NORĀDĪJUMI PAR IZMAIŅU IZSKATĪŠANAS PROCEDŪRU

Tirdzniecības atļaujā ir izklāstīti noteikumi, kas reglamentē zāļu tirdzniecības atļauju ES. Tirdzniecības atļaujā ietilpst:

- i) attiecīgās iestādes pieņemts lēmums par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu; kā arī
- ii) tehniskā dokumentācija ar datiem, ko pieteikuma iesniedzējs nodrošinājis saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 12. panta 3. punktu līdz 14. pantu, kā arī tās I pielikumu, Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktu līdz 11. pantu, kā arī tās I pielikumu, Regulas (EK) Nr. 726/2004 6. panta 2. punktu un 31. panta 2. punktu vai Regulas (EK) Nr. 1394/2007 7. pantu.

Izmaiņu regula reglamentē procedūras lēmuma, ar kuru piešķir tirdzniecības atļauju, un tehniskās dokumentācijas grozīšanu.

Tomēr cilvēkiem paredzētu zāļu gadījumā Izmaiņu regulas procedūras nereglamentē tādu izmaiņu veikšanu saistībā ar etiķeti un lietošanas pamācību, kas nav saistītas ar zāļu aprakstu. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 61. panta 3. punktu par šīm izmaiņām ir jāziņo attiecīgajām kompetentajām iestādēm, un, ja kompetentā iestāde 90 dienu laikā nav paudusi iebildumus, šīs izmaiņas var ieviest.

<sup>(1)</sup> OV L 334, 12.12.2008., 7. lpp.

<sup>(2)</sup> OV L 209, 4.8.2012., 4. lpp.

<sup>(3)</sup> OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp.

<sup>(4)</sup> OV L 311, 28.11.2001., 1. lpp.

<sup>(5)</sup> OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.

<sup>(6)</sup> OV L 15, 17.1.1987., 38. lpp.

<sup>(7)</sup> OV C 229, 22.7.1998., 4. lpp.

Šajās pamatnostādnēs aplūkotas šādas Izmaiņu regulas 2. pantā noteiktas izmaiņu kategorijas:

- nelielas IA tipa izmaiņas,
- nelielas IB tipa izmaiņas,
- nozīmīgas II tipa izmaiņas,
- papildu attiecināšana,
- steidzams ar drošumu saistīts ierobežojums.

Atļaujas turētāji var uzdot atsauces dalībvalstij, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai<sup>(1)</sup> visus jautājumus saistībā ar konkrētām izmaiņām, kuras tie plāno iesniegt. Vajadzības gadījumā var organizēt pirmsiesniegšanas apspriedi ar atsauces dalībvalsti, valsts kompetento iestādi vai Aģentūru, lai saņemtu papildu konsultāciju par regulējumu un procedūru.

Jāņem vērā, ka tad, ja izmaiņu grupu veido dažādu tipu izmaiņas, grupu iesniedz un izskata atbilstīgi tajā iekļautajām "augstākā" tipa izmaiņām. Piemēram, grupu, kuru veido papildu attiecināšana un nozīmīgas II tipa izmaiņas, izskata kā papildu attiecināšanas pieteikumu. Grupu, kuru veido nelielas IB tipa un IA tipa izmaiņas, izskata kā IB tipa izmaiņu paziņojumu.

Ja šajās pamatnostādnēs ir sniegta atsauce uz izmaiņu paziņojumu vai pieteikumu iesniegšanu, centralizētajā procedūrā Aģentūra dara zināmu iesniedzamo eksemplāru skaitu katram procedūras veidam, bet savstarpējās atzišanas procedūrā to nosaka koordinācijas grupas, kas minētas Direktīvas 2001/82/EK 31. pantā attiecībā uz veterinārajām zālēm un Direktīvas 2001/83/EK 27. pantā – attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm ("koordinācijas grupa"), savukārt valsts procedūrā – valsts kompetentā iestāde.

Pieteikuma veidlapa par izmaiņām tirdzniecības atļaujas noteikumos attiecībā uz cilvēkiem paredzētajām un veterinārajām zālēm ir pieejama vietnē [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm).

Atļaujas turētājiem nekavējoties jāiesniedz visa ar konkrēto izmaiņu ieviešanu saistītā informācija, ko pieprasa attiecīgā iestāde.

<sup>(1)</sup> Atsauce uz "atsauces dalībvalsti" šajā kontekstā attiecas uz zālēm, kas apstiprinātas, izmantojot savstarpējās atzišanas procedūru. Atsauce uz "valsts kompetento iestādi" attiecas uz zālēm, kas apstiprinātas, izmantojot valsts procedūru. Atsauce uz Aģentūru attiecas uz zālēm, kas apstiprinātas, izmantojot centralizēto procedūru.

## 2.1. Nelielas IA tipa izmaiņas

Turpmāk ir sniegtas norādes par Izmaiņu regulas 7., 8., 11., 13.a, 13.d, 13.e, 14., 17., 23. un 24. panta piemērošanu attiecībā uz nelielām IA tipa izmaiņām.

Izmaiņu regulā un šo pamatnostādņu pielikumā ir sniegts to izmaiņu saraksts, kuras ir uzskatāmas par nelielām IA tipa izmaiņām. Lai veiktu šādas nelielas izmaiņas, nav jāsaņem iepriekšējs apstiprinājums, bet atļaujas turētāja pienākums ir paziņot par tām 12 mēnešu laikā pēc to ieviešanas (procedūra "dari un paziņo"). Tomēr, lai nodrošinātu zāļu pastāvīgu uzraudzību, par noteiktām nelielām IA tipa izmaiņām ir jāziņo tūlīt pēc to ieviešanas.

Šo pamatnostādņu pielikumā sniegts skaidrojums par noteikumiem, kas jāievēro, lai izmaiņas tiktu veiktas saskaņā ar IA tipa paziņojumu sniegšanas procedūru, un noteikts, par kurām nelielām IA tipa izmaiņām ir jāziņo tūlīt pēc to ieviešanas.

### 2.1.1. IA tipa izmaiņu paziņojumu iesniegšana

Iestādēm nav jāpārbauda nelielas IA tipa izmaiņas, pirms atļaujas turētājs tās ievieš. Tomēr ne vēlāk kā 12 mēnešu laikā pēc ieviešanas datuma atļaujas turētājam ir pienākums vienlaikus visām attiecīgajām dalībvalstīm, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai (vajadzības gadījumā) iesniegt paziņojumu par attiecīgajām izmaiņām. Atļaujas turētājs nelielas IA tipa izmaiņas, par kurām nav jāziņo nekavējoties, var iekļaut iesniegumā par nelielām IA tipa izmaiņām, par kurām jāsniedz tūlītējs paziņojums, vai citām izmaiņām. Jāievēro Izmaiņu regulas 7. panta 2. punkta a), b) un c) apakšpunktā, kā arī 13.d panta 2. punkta a), b) vai c) apakšpunktā minētie nosacījumi.

Atļaujas turētājs var grupēt vairākas nelielas IA tipa izmaiņas vienā paziņojumā atbilstīgi Izmaiņu regulas 7. panta 2. punktam un 13.d panta 2. punktam. Pastāv divas IA tipa izmaiņu grupēšanas iespējas:

- 1) atļaujas turētājs var grupēt vienas tirdzniecības atļaujas nosacījumu vairākas nelielas IA tipa izmaiņas, ja šīs izmaiņas vienlaikus paziņo vienai un tai pašai attiecīgajai iestādei;
- 2) atļaujas turētājs var grupēt vairāku tirdzniecības atļauju nosacījumu vienu vai vairākas nelielas IA tipa izmaiņas vienā paziņojumā, ja šīs izmaiņas ir vienādas attiecībā uz visām tirdzniecības atļaujām un par tām vienlaikus paziņo vienai un tai pašai attiecīgajai iestādei.

Nelielu IA tipa izmaiņu paziņošanai noteiktais 12 mēnešu termiņš ļauj atļaujas turētājiem gada laikā apkopot IA izmaiņas, kuras tie veikuši saistībā ar savām zālēm. Tomēr informēšana par šīm izmaiņām, iesniedzot vienu paziņojumu, ir iespējama tikai gadījumos, kuriem piemērojami grupēšanas nosacījumi (vienādas izmaiņas saistībā ar visām attiecīgajām zālēm). Tāpēc

iespējama situācija, ka, lai paziņotu par 12 mēnešu laikā ieviestajām izmaiņām (iesniedzot tā dēvēto "īkgadējo ziņojumu"), ir vajadzīgi vairāki iesniegumi – piemēram, iesniegums par atsevišķām nelielām IA tipa izmaiņām, cits iesniegums par nelielu IA tipa izmaiņu grupu vienas tirdzniecības atļaujas nosacījumos un vēl viens iesniegums par nelielu IA tipa izmaiņu grupu vairāku tirdzniecības atļauju nosacījumos.

Paziņojumā iekļauj turpmāk uzskaitītos Izmaiņu regulas IV pielikumā noteiktos dokumentus, noformējot atbilstīgi nosaukumiem un numerācijai, kas izmantoti Eiropas Savienības Zāļu tiesiskā regulējuma 2.B sējumā "Paziņojums pieteikumu iesniedzējiem" (turpmāk tekstā "ES KTD") vai "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējumā (veterinārās zāles, ja nav pieejams ES KTD paraugs).

— Pavadvēstule.

— Aizpildīta ES izmaiņu pieteikuma veidlapa (publicēta "Paziņojumā pieteikuma iesniedzējiem"), kurā iekļauta sīka informācija par attiecīgo(-ajām) tirdzniecības atļauju(-ām), kā arī attiecīgā gadījumā – visu iesniegto izmaiņu apraksts un to ieviešanas datums. Ja izmaiņas rodas citu izmaiņu rezultātā vai saistībā ar citām izmaiņām, pieteikuma veidlapas attiecīgajā iedaļā sniedz aprakstu par saistību ar šīm izmaiņām.

— Atsauce uz šo pamatnostādņu pielikumā norādīto izmaiņu kodu, norādot, ka ir izpildīti visi nosacījumi un dokumentācijas prasības, vai vajadzības gadījumā atsauce uz klasifikācijas ieteikumu, kas publicēts saskaņā ar Izmaiņu regulas 5. pantu un izmantots attiecīgajā pieteikumā.

— Visi šo pamatnostādņu pielikumā norādītie dokumenti.

— Ja izmaiņas ietekmē zāļu aprakstu, etiķeti vai lietošanas pamācību: atbilstīgi noformēta pārskatīta informācija par zālēm, kā arī atbilstoši tulkojumi. Ja nelielas IA tipa izmaiņas ietekmē ārējā un primārā iepakojuma vai lietošanas pamācības kopējo dizainu un salasāmību, atsauces dalībvalstij, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai jāiesniedz maketi vai paraugi.

Attiecībā uz izmaiņām savstarpējās atzīšanas procedūrā atsauces dalībvalstij papildus jāsaņem nosūtīšanas datumu saraksts, kurā norādīts IA tipa izmaiņu procedūras numurs, datumi, kuros pieteikums nosūtīts katrai attiecīgajai dalībvalstij, un apstiprinājums par atbilstošu maksājumu veikšanu, ko ir paredzējušas attiecīgās kompetentās iestādes.

Attiecībā uz izmaiņām valsts procedūrā – apstiprinājums, ka ir veikts atbilstošais maksājums, ko ir paredzējusi valsts kompetentā iestāde.

Attiecībā uz izmaiņām centralizētajā procedūrā attiecīgais maksājums par nelielām IA tipa izmaiņām atbilstīgi Padomes Regulai (EK) Nr. 297/95<sup>(1)</sup> jāveic saskaņā ar Aģentūras finanšu procedūrām.

<sup>(1)</sup> OV L 35, 15.2.1995., 1. lpp.

Ja grupētas nelielas IA tipa izmaiņas attiecībā uz vienu atļaujas turētājam piederošu vairāku tirdzniecības atļauju nosacījumiem saskaņā ar Izmaiņu regulas 7. pantu vai 13.d pantu, jāiesniedz kopēja pavadvēstule un pieteikuma veidlapa, pievienojot atsevišķus papildu dokumentus un pārskatītu informāciju par zālēm (vajadzības gadījumā) attiecībā uz katru medikamentu. Tas ļaus attiecīgajām iestādēm atjaunināt katras grupā ietvertās tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, izdarot attiecīgus grozījumus vai pievienojot jaunu informāciju.

#### 2.1.2. IA tipa izmaiņu pārskatīšana savstarpējās atzīšanas procedūrā

Atsauces dalībvalsts pārskata IA tipa paziņojumu 30 dienu laikā pēc tā saņemšanas.

Atsauces dalībvalsts 30 dienu laikā informē atļaujas turētāju un iesaistītās dalībvalstis par pārskata rezultātiem. Ja tirdzniecības atļaujā jāveic grozījumi saistībā ar lēmumu par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu, visas attiecīgās dalībvalstis atjaunina lēmumu par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu sešu mēnešu laikā pēc pārskata rezultātu saņemšanas no atsauces dalībvalsts, ja attiecīgajām dalībvalstīm ir iesniegti tirdzniecības atļaujas grozīšanai vajadzīgie dokumenti.

Ja viena vai vairākas nelielas IA tipa izmaiņas ir iesniegtas kā viena paziņojuma daļa, atsauces dalībvalsts informē atļaujas turētāju par pārskata rezultātā apstiprinātajām vai noraidītajām izmaiņām. Tirdzniecības atļaujas turētājs nedrīkst ieviest noraidītās izmaiņas.

Visas nepieciešamās dokumentācijas neiekļaušana nelielu IA tipa izmaiņu pieteikumā nenozīmē tūlītēju izmaiņu noraidīšanu, ja atļaujas turētājs pēc attiecīgās iestādes pieprasījuma nekavējoties iesniedz visus trūkstošos dokumentus, tomēr jāatzīmē, ka īpašās situācijās nelielas IA tipa izmaiņas var noraidīt un atļaujas turētājam tādā gadījumā nekavējoties jāpārtrauc piemērot attiecīgās jau ieviestās izmaiņas.

#### 2.1.3. IA tipa izmaiņu pārskatīšana valsts procedūrā

Valsts kompetentā iestāde pārskata IA tipa paziņojumu 30 dienu laikā pēc tā saņemšanas.

Valsts kompetentā iestāde 30 dienu laikā informē atļaujas turētāju par pārskata rezultātiem. Ja tirdzniecības atļaujā jāveic grozījumi saistībā ar lēmumu par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu, valsts kompetentā iestāde atjaunina lēmumu par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu sešu mēnešu laikā pēc datuma, kad atļaujas turētājs tika informēts par pārskata rezultātiem, ja valsts kompetentajai iestādei ir iesniegti tirdzniecības atļaujas grozīšanai vajadzīgie dokumenti.

Ja viena vai vairākas nelielas IA tipa izmaiņas ir iesniegtas kā viena paziņojuma daļa, valsts kompetentā iestāde informē atļaujas turētāju par pārskata rezultātā apstiprinātajām vai noraidītajām izmaiņām.

Visas nepieciešamās dokumentācijas neiekļaušana nelielu IA tipa izmaiņu pieteikumā nenozīmē tūlītēju izmaiņu noraidīšanu, ja atļaujas turētājs pēc attiecīgās iestādes pieprasījuma nekavējoties iesniedz visus trūkstošos dokumentus, tomēr jāatzīmē, ka īpašās situācijās nelielas IA tipa izmaiņas var noraidīt un atļaujas turētājam nekavējoties jāpārtrauc piemērot attiecīgās jau ieviestās izmaiņas.

#### 2.1.4. IA tipa izmaiņu pārskatīšana centralizētajā procedūrā

Aģentūra pārskata IA tipa izmaiņu paziņojumu 30 dienu laikā pēc tā saņemšanas, neiesaistot referentu, ko saistībā ar attiecīgo medikamentu iecēlusi Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja vai Veterināro zāļu komiteja. Tomēr Aģentūra referentam iesniedz IA tipa paziņojuma kopiju informācijai.

Aģentūra 30 dienu laikā informē atļaujas turētāju par pārskata rezultātiem. Ja novērtējuma rezultāti ir pozitīvi un Komisijas lēmumā par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu ir jāveic kāds grozījums, Aģentūra informē Komisiju un iesniedz pārskatītos dokumentus. Šādā gadījumā Komisija atjaunina lēmumu par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu ne vēlāk kā 12 mēnešu laikā.

Ja viena vai vairākas nelielas IA tipa izmaiņas ir iesniegtas kā viena paziņojuma daļa, Aģentūra informē atļaujas turētāju par pārskata rezultātā apstiprinātajām vai noraidītajām izmaiņām.

Visas nepieciešamās dokumentācijas neiekļaušana nelielu IA tipa izmaiņu pieteikumā nenozīmē tūlītēju izmaiņu noraidīšanu, ja atļaujas turētājs pēc Aģentūras pieprasījuma nekavējoties iesniedz visus trūkstošos dokumentus, tomēr jāatzīmē, ka īpašās situācijās nelielas IA tipa izmaiņas var noraidīt un atļaujas turētājam jāpārtrauc piemērot attiecīgās jau ieviestās izmaiņas.

## 2.2. Nelielas IB tipa izmaiņas

Turpmāk ir sniegtas norādes par Izmaiņu regulas 7., 9., 11., 13.b, 13.d, 13.e, 15., 17., 23. un 24. panta piemērošanu attiecībā uz nelielām IB tipa izmaiņām.

Izmaiņu regulā un šo pamatnostādņu pielikumā ir sniegts to izmaiņu saraksts, kuras ir uzskatāmas par nelielām IB tipa izmaiņām. Par šādām nelielām izmaiņām ir jāinformē pirms to ieviešanas. Pirms izmaiņu ieviešanas atļaujas turētājam jānogaida 30 dienas, lai pārlicinātos, ka attiecīgās iestādes uzskata paziņojumu par pieņemamu (procedūra "paziņo, nogaidi un dari").

#### 2.2.1. IB tipa izmaiņu paziņojumu iesniegšana

Atļaujas turētāja pienākums ir vienlaikus visām attiecīgajām dalībvalstīm, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai (vajadzības gadījumā) iesniegt paziņojumu par nelielām IB tipa izmaiņām.

Atļaujas turētāji vienā paziņojumā attiecībā uz vienu tirdzniecības atļauju var iesniegt vairāku nelielu IB tipa izmaiņu grupu vai grupēt vienu vai vairākas nelielas IB tipa izmaiņas kopā ar citām nelielām izmaiņām, ja izmaiņas atbilst kādam no Izmaiņu regulas III pielikumā norādītajiem gadījumiem vai ja attiecībā uz izmaiņām ir panākta iepriekšēja vienošanās ar atsauces dalībvalsti, valsts kompetento iestādi vai Aģentūru (vajadzības gadījumā).

Turklāt tādu zāļu gadījumā, kuras ir reģistrētas saskaņā ar valsts procedūrām, atļaujas turētājs var arī grupēt vairākas nelielas IB tipa izmaiņas, kas ietekmē vairākas tirdzniecības atļaujas vienā dalībvalstī, vai vienas vai vairākas nelielas IB tipa izmaiņas ar citām nelielām izmaiņām, kas ietekmē vairākas tirdzniecības atļaujas vienā dalībvalstī, ja i) izmaiņas ir vienādas visās attiecīgajās tirdzniecības atļaujās, ii) izmaiņas valsts kompetentajai iestādei iesniedz vienlaikus, iii) valsts kompetentā iestāde ir iepriekš piekritusi grupēšanai.

Turklāt, ja vienādas nelielas IB tipa izmaiņas vai vienādu nelielu izmaiņu grupa (kā paskaidrots iepriekš) ietekmē vienam atļaujas turētājam piederošas vairākas tirdzniecības atļaujas, atļaujas turētājs var iesniegt šīs izmaiņas kā vienu pieteikumu par "darba dalīšanu" (sk. 3. iedaļu par "darba dalīšanu").

Paziņojumā iekļauj turpmāk uzskaitītos Izmaiņu regulas IV pielikumā noteiktos dokumentus, noformējot atbilstīgi nosaukumiem un numerācijai, kas izmantoti ES KTD vai "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējumā (veterinārās zāles, ja nav pieejams ES KTD paraugs).

— Pavadvēstule.

— Aizpildīta ES izmaiņu pieteikuma veidlapa (publicēta "Paziņojumā pieteikuma iesniedzējiem"), kurā ietverta sīka informācija par attiecīgo(-ajām) tirdzniecības atļauju(-ām). Ja izmaiņas rodas citu izmaiņu rezultātā vai saistībā ar citām izmaiņām, pieteikuma veidlapas attiecīgajā iedaļā sniedz aprakstu par saistību ar šīm izmaiņām. Ja izmaiņas nav klasificētas, IB tipa paziņojuma iesniegumam jāpievieno sīki izstrādāts pamatojums.

— Atsauce uz šo pamatnostādņu pielikumā norādīto izmaiņu kodu, norādot, ka ir izpildīti visi nosacījumi un dokumentācijas prasības, vai vajadzības gadījumā atsauce uz klasifikācijas ieteikumu, kas publicēts saskaņā ar Izmaiņu regulas 5. pantu un izmantots saistībā ar attiecīgo pieteikumu.

— Attiecīgie ierosināto izmaiņu pavaddokumenti, tostarp visi pamatnostādņu pielikumā norādītie dokumenti.

— Attiecībā uz kompetentās iestādes pieprasītajām izmaiņām, kas izriet no iesniegtajiem jaunajiem datiem, piemēram, saskaņā ar pēcreģistrācijas noteikumiem vai saskaņā ar farmakovigilances pienākumiem, pavadvēstulei jāpievieno pieprasījuma kopija.

— Ja izmaiņas ietekmē zāļu aprakstu, etiķeti vai lietošanas pamācību: atbilstīgi noformēta pārskatītā informācija par zālēm, kā arī atbilstoši tulkojumi. Ja nelielas IB tipa izmaiņas ietekmē ārējā un primārā iepakojuma vai lietošanas pamācības kopējo dizainu un salasāmību, atsauces dalībvalstij, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai iesniedz maketus vai paraugus.

Attiecībā uz izmaiņām savstarpējās atzīšanas procedūrā atsauces dalībvalstij papildus jāsaņem nosūtīšanas datumu saraksts, kurā norādīts IB tipa izmaiņu procedūras numurs, datumi, kuros pieteikums nosūtīts katrai attiecīgajai dalībvalstij, un apstiprinājums par atbilstošu maksājumu veikšanu, ko paredz attiecīgās kompetentās iestādes.

Attiecībā uz izmaiņām valsts procedūrā – apstiprinājums, ka ir veikts atbilstošais maksājums, ko ir paredzējusi valsts kompetentā iestāde.

Attiecībā uz izmaiņām centralizētajā procedūrā attiecīgais maksājums par nelielām IB tipa izmaiņām, kas noteikts Regulā (EK) Nr. 297/95, jāveic saskaņā ar Aģentūras finanšu procedūrām.

#### 2.2.2. IB tipa izmaiņu pārskatīšana savstarpējās atzīšanas procedūrā

Saņemot IB tipa paziņojumu, tas jāizskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Pirms novērtēšanas procedūras sākšanas atsauces dalībvalsts septiņu kalendāro dienu laikā pārbauda, vai ierosinātās izmaiņas var uzskatīt par nelielām IB tipa izmaiņām un vai paziņojumā sniegtā informācija ir patiesa un pilnīga ("izvērtējums").

Ja ierosinātās izmaiņas nav uzskatāmas par nelielām IB tipa izmaiņām saskaņā ar šo pamatnostādņu pielikumu vai ieteikumā nav klasificētas kā nelielas IB tipa izmaiņas atbilstīgi Izmaiņu regulas 5. pantam un ja atsauces dalībvalsts uzskata, ka tās var ievērojami ietekmēt zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, atsauces dalībvalsts nekavējoties informē iesaistītās dalībvalstis un atļaujas turētāju.

Ja iesaistītās dalībvalstis turpmāko septiņu kalendāro dienu laikā neiebilst izmaiņām, atļaujas turētāju lūdz pārskatīt un papildināt izmaiņu pieteikumu tā, lai tas atbilstu nozīmīgu II tipa izmaiņu pieteikuma prasībām. Pēc derīga izmaiņu pieteikuma saņemšanas tiek sākota II tipa izmaiņu novērtēšanas procedūra (sk. 2.3.2. iedaļu).

Ja iesaistītās dalībvalstis nepiekrīt atsauces dalībvalstij, atsauces dalībvalstij jāpieņem galīgais lēmums par ierosināto izmaiņu klasificēšanu, ņemot vērā saņemtos komentārus.

Ja atsauces dalībvalsts uzskata, ka ierosinātās izmaiņas ir uzskatāmas par nelielām IB tipa izmaiņām, atļaujas turētājs tiek informēts par izvērtējuma rezultātiem un procedūras sākuma datumu.

Atsauces dalībvalsts 30 dienu laikā pēc derīga paziņojuma saņemšanas apstiprināšanas informē atļaujas turētāju par procedūras rezultātiem. Ja 30 dienu laikā pēc derīga paziņojuma saņemšanas apstiprināšanas atsauces dalībvalsts nav nosūtījusi atļaujas turētājam atzinumu, pieņem, ka paziņojums ir apstiprināts.

Ja rezultāts ir nelabvēlīgs, atļaujas turētājs 30 dienu laikā var grozīt paziņojumu, lai ņemtu vērā izmaiņu neapstiprināšanas pamatojumu. Ja pieprasītajā 30 dienu laikposmā atļaujas turētājs neveic grozījumus paziņojumā, uzskata, ka visas iesaistītās dalībvalstis ir noraidījušas paziņotās izmaiņas.

Atsauces dalībvalsts 30 dienu laikā pēc grozītā paziņojuma saņemšanas informē atļaujas turētāju par izmaiņu galīgo apstiprināšanu vai noraidīšanu (ietverot nelabvēlīgā rezultāta pamatojumu). Iesaistītās dalībvalstis tiek attiecīgi informētas.

Ja nelielu izmaiņu grupa ir iesniegta kā viena paziņojuma daļa, atsauces dalībvalsts informē atļaujas turētāju un iesaistītās dalībvalstis par pārskata rezultātā apstiprinātajām vai noraidītajām izmaiņām.

Vajadzības gadījumā attiecīgās iestādes atjaunina tirdzniecības atļauju sešu mēnešu laikā pēc tam, kad atsauces dalībvalsts ir noslēgusi procedūru, ja attiecīgajām dalībvalstīm ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai. Tomēr apstiprinātās nelielās IB tipa izmaiņas var ieviest, negaidot tirdzniecības atļaujas atjaunināšanu.

#### 2.2.3. IB tipa izmaiņu pārskatīšana valsts procedūrā

Saņemot IB tipa paziņojumu, tas jāizskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Pirms novērtēšanas procedūras sākšanas valsts kompetentā iestāde pārbauda, vai ierosinātās izmaiņas var uzskatīt par nelielām IB tipa izmaiņām un vai paziņojumā sniegtā informācija ir patiesa un pilnīga ("izvērtējums").

Ja ierosinātās izmaiņas nav uzskatāmas par nelielām IB tipa izmaiņām saskaņā ar šo pamatnostādņu pielikumu vai ieteikumā nav klasificētas kā nelielas IB tipa izmaiņas atbilstīgi Izmaiņu regulas 5. pantam un ja valsts kompetentā iestāde

uzskata, ka tās var ievērojami ietekmēt zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, atļaujas turētāju lūdz pārskatīt un papildināt izmaiņu pieteikumu tā, lai tas atbilstu nozīmīgu II tipa izmaiņu pieteikuma prasībām. Pēc derīga pārskatīta izmaiņu pieteikuma saņemšanas tiek sākota II tipa izmaiņu novērtēšanas procedūra (sk. 2.3.4. iedaļu).

Ja valsts kompetentā iestāde uzskata, ka ierosinātās izmaiņas ir uzskatāmas par nelielām IB tipa izmaiņām, atļaujas turētājs tiek informēts par izvērtējuma rezultātiem un procedūras sākuma datumu.

Valsts kompetentā iestāde 30 dienu laikā pēc derīga paziņojuma saņemšanas apstiprināšanas informē atļaujas turētāju par procedūras rezultātiem. Ja 30 dienu laikā pēc derīga paziņojuma saņemšanas apstiprināšanas valsts kompetentā iestāde nav nosūtījusi atļaujas turētājam atzinumu, pieņem, ka paziņojums ir apstiprināts.

Ja rezultāts ir nelabvēlīgs, atļaujas turētājs 30 dienu laikā var grozīt paziņojumu, lai ņemtu vērā izmaiņu neapstiprināšanas pamatojumu. Ja pieprasītajā 30 dienu laikposmā atļaujas turētājs neveic grozījumus paziņojumā, uzskata, ka valsts kompetentā iestāde ir noraidījusi paziņotās izmaiņas.

Valsts kompetentā iestāde 30 dienu laikā pēc grozītā paziņojuma saņemšanas informē atļaujas turētāju par izmaiņu galīgo apstiprināšanu vai noraidīšanu (ietverot nelabvēlīgā rezultāta pamatojumu).

Ja nelielu izmaiņu grupa ir iesniegta kā viena paziņojuma daļa, valsts kompetentā iestāde informē atļaujas turētāju par pārskata rezultātā apstiprinātajām vai noraidītajām izmaiņām.

Vajadzības gadījumā valsts kompetentā iestāde atjaunina tirdzniecības atļauju sešu mēnešu laikā pēc procedūras slēgšanas, ja valsts kompetentajai iestādei ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai. Tomēr apstiprinātās nelielās IB tipa izmaiņas var ieviest, negaidot tirdzniecības atļaujas atjaunināšanu.

#### 2.2.4. IB tipa izmaiņu pārskatīšana centralizētajā procedūrā

Saņemot IB tipa paziņojumu, Aģentūra to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Pirms novērtēšanas procedūras sākšanas Aģentūra septiņu kalendāro dienu laikā pārbauda, vai ierosinātās izmaiņas var uzskatīt par nelielām IB tipa izmaiņām un vai paziņojumā sniegtā informācija ir patiesa un pilnīga ("izvērtējums").

Ja ierosinātās izmaiņas nav uzskatāmas par nelielām IB tipa izmaiņām saskaņā ar šo pamatnostādņu pielikumu vai priekšlikumā nav klasificētas kā nelielas IB tipa izmaiņas atbilstīgi Izmaiņu regulas 5. pantam un ja Aģentūra uzskata, ka tās var ievērojami ietekmēt zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, atļaujas turētāju lūdz pārskatīt un papildināt izmaiņu pieteikumu tā, lai tas atbilstu nozīmīgu II tipa izmaiņu pieteikuma prasībām. Pēc derīga pārskatīta izmaiņu pieteikuma saņemšanas tiek sākota II tipa izmaiņu novērtēšanas procedūra (sk. 2.3.6. iedaļu).

Ja Aģentūra uzskata, ka ierosinātās izmaiņas ir uzskatāmas par nelielām IB tipa izmaiņām, atļaujas turētājs tiek informēts par izvērtējuma rezultātiem un procedūras sākuma datumu.

IB tipa paziņojuma pārskatīšanā tiek iesaistīts referents.

Aģentūra 30 dienu laikā pēc derīga paziņojuma saņemšanas apstiprināšanas informē atļaujas turētāju par procedūras rezultātiem. Ja 30 dienu laikā pēc derīga paziņojuma saņemšanas apstiprināšanas Aģentūra nav nosūtījusi atļaujas turētājam atzinumu par paziņojumu, uzskata, ka paziņojums ir apstiprināts.

Ja rezultāts ir nelabvēlīgs, atļaujas turētājs 30 dienu laikā var grozīt paziņojumu, lai ņemtu vērā izmaiņu neapstiprināšanas pamatojumu. Ja pieprasītajā 30 dienu laikposmā atļaujas turētājs neveic grozījumus paziņojumā, paziņojums tiek noraidīts.

Aģentūra 30 dienu laikā pēc grozītā paziņojuma saņemšanas informē atļaujas turētāju par izmaiņu galīgo apstiprināšanu vai noraidīšanu (ietverot nelabvēlīgā rezultāta pamatojumu).

Ja nelielu izmaiņu grupa ir iesniegta kā viena paziņojuma daļa, Aģentūra informē atļaujas turētāju par pārskata rezultātā apstiprinātajām vai noraidītajām izmaiņām.

Ja Aģentūras atzinums ir pozitīvs un izmaiņas ietekmē tā Komisijas lēmuma noteikumus, ar kuru piešķir tirdzniecības atļauju, Aģentūra attiecīgi informē Komisiju un iesniedz attiecīgos dokumentus. Vajadzības gadījumā Komisija atjaunina tirdzniecības atļauju ne vēlāk kā 12 mēnešu laikā. Tomēr apstiprinātās nelielās IB tipa izmaiņas var ieviest, negaidot Komisijas lēmuma par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu atjaunināšanu, un izmaiņas, par kurām panākta vienošanās, iekļauj visu turpmāko regulatīvo procedūru pielikumos.

### 2.3. Nozīmīgas II tipa izmaiņas

Turpmāk ir sniegtas norādes par Izmaiņu regulas 7., 10., 11., 13., 13.c, 13.d, 13.e, 16., 17., 23. un 24. panta piemērošanu attiecībā uz nozīmīgām II tipa izmaiņām.



Izmaiņu regulā un šo pamatnostādņu pielikumā ir sniegts to izmaiņu saraksts, kuras ir uzskatāmas par nozīmīgām II tipa izmaiņām. Par šādām nozīmīgām izmaiņām pirms to ieviešanas ir jāinformē attiecīgā kompetentā iestāde.

### 2.3.1. II tipa izmaiņu paziņojumu iesniegšana

Atļaujas turētāja pienākums ir vienlaikus visām attiecīgajām dalībvalstīm, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai (vajadzības gadījumā) iesniegt paziņojumu par nozīmīgām II tipa izmaiņām.

Atļaujas turētāji vienā paziņojumā attiecībā uz vienu tirdzniecības atļauju var iesniegt vairāku nozīmīgu II tipa izmaiņu grupu vai grupēt vienu vai vairākas nozīmīgas II tipa izmaiņas kopā ar citām nelielām izmaiņām, ja šīs izmaiņas atbilst kādam no Izmaiņu regulas III pielikumā norādītajiem gadījumiem vai ja attiecībā uz izmaiņām ir panākta iepriekšēja vienošanās ar atsauces dalībvalsti, valsts kompetento iestādi vai Aģentūru (vajadzības gadījumā).

Turklāt tādu zāļu gadījumā, kuras ir reģistrētas saskaņā ar valsts procedūrām, atļaujas turētājs var arī grupēt vairākas nozīmīgas II tipa izmaiņas, kas ietekmē vairākas tirdzniecības atļaujas vienā dalībvalstī, vai vienas vai vairākas nozīmīgas II tipa izmaiņas kopā ar citām nelielām izmaiņām, kas ietekmē vairākas tirdzniecības atļaujas vienā dalībvalstī, ja i) izmaiņas ir vienādas visās attiecīgajās tirdzniecības atļaujās, ii) izmaiņas valsts kompetentajai iestādei iesniedz vienlaikus, iii) valsts kompetentā iestāde ir iepriekš piekritusi grupēšanai.

Turklāt, ja vienādas nozīmīgas II tipa izmaiņas vai vienādu izmaiņu grupa (kā paskaidrots iepriekš) ietekmē vienam atļaujas turētājam piederošas vairākas tirdzniecības atļaujas, atļaujas turētājs var iesniegt šīs izmaiņas kā vienu pieteikumu par "darba dalīšanu" (sk. 3. iedaļu par "darba dalīšanu").

Pieteikumā iekļauj turpmāk uzskaitītos Izmaiņu regulas IV pielikumā noteiktos dokumentus, noformējot atbilstīgi nosaukumiem un numerācijai, kas izmantoti ES KTD vai "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējumā (veterinārās zāles, ja nav pieejams ES KTD paraugs).

— Pavadvēstule.

— Aizpildīta ES izmaiņu pieteikuma veidlapa (publicēta "Paziņojumā pieteikuma iesniedzējiem"), kurā ietverta sīka informācija par attiecīgo(-ajām) tirdzniecības atļauju(-ām). Ja izmaiņas rodas citu izmaiņu rezultātā vai saistībā ar citām izmaiņām, pieteikuma veidlapas attiecīgajā iedaļā sniedz aprakstu par saistību ar šīm izmaiņām.

— Atsauce uz šo pamatnostādņu pielikumā norādīto izmaiņu kodu, norādot, ka ir izpildīti visi nosacījumi un dokumen-

tācijas prasības, vai vajadzības gadījumā atsauce uz klasifikācijas ieteikumu, kas publicēts saskaņā ar Izmaiņu regulas 5. pantu un izmantots saistībā ar attiecīgo pieteikumu.

— Papildu dati par ierosinātajām izmaiņām.

— Attiecīgie kvalitātes pārskatu, neklīniskās un klīniskās izpētes pārskatu (vai ekspertu ziņojumu par veterinārajām zālēm) atjauninājumi vai papildinājumi. Ja tiek iesniegts kaut vai tikai viens neklīniskās vai klīniskās izpētes ziņojums, tā kopsavilkumu iekļauj 2. modulī.

— Attiecībā uz kompetentās iestādes pieprasītajām izmaiņām, kas izriet no iesniegtajiem jaunajiem datiem (piemēram, saskaņā ar pēcreģistrācijas noteikumiem vai saskaņā ar farmakovigilances pienākumiem), pavadvēstulei pievieno pieprasījuma kopiju.

— Ja izmaiņas ietekmē zāļu aprakstu, etiķeti un lietošanas pamācību, jāiesniedz atbilstīgi noformēta pārskatīta informācija par zālēm, kā arī atbilstoši tulkojumi. Ja nozīmīgas II tipa izmaiņas ietekmē ārējā un primārā iepakojuma vai lietošanas pamācības kopējo dizainu un salasāmību, atsauces dalībvalstij, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai iesniedz maketus vai paraugus.

Attiecībā uz izmaiņām savstarpējās atzīšanas procedūrā atsauces dalībvalstij papildus jāsaņem nosūtīšanas datumu saraksts, kurā norādīts II tipa izmaiņu procedūras numurs, datumi, kuros pieteikums nosūtīts katrai attiecīgajai dalībvalstij, un apstiprinājums par atbilstošu maksājumu, ko paredz attiecīgās kompetentās iestādes.

Attiecībā uz izmaiņām valsts procedūrā – apstiprinājums, ka ir veikts atbilstošais maksājums, ko ir paredzējusi valsts kompetentā iestāde.

Attiecībā uz izmaiņām centralizētajā procedūrā attiecīgais maksājums par II tipa izmaiņām, kas noteikts Regulā (EK) Nr. 297/95, jāveic saskaņā ar Aģentūras finanšu procedūrām.

### 2.3.2. II tipa izmaiņu novērtēšana savstarpējās atzīšanas procedūrā

Saņemot II tipa izmaiņu pieteikumu, atsauces dalībvalsts to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Ja pieteikums ir iesniegts vienlaikus visām attiecīgajām dalībvalstīm un ietver 2.3.1. iedaļā minētos dokumentus, atsauces dalībvalsts apstiprina derīga nozīmīgu II tipa izmaiņu pieteikuma saņemšanu. Procedūra sākas no dienas, kad atsauces valsts ir apstiprinājusi derīga pieteikuma saņemšanu. Procedūras sākumā atļaujas turētājs un iesaistītās dalībvalstis tiek informētas par procedūras grafiku.

Parasti nozīmīgām II tipa izmaiņām piemēro 60 dienu novērtēšanas periodu. Atsauces dalībvalsts minēto periodu var saīsināt, ņemot vērā jautājuma steidzamību, jo īpaši saistībā ar drošuma jautājumiem, vai pagarināt līdz 90 dienām attiecībā uz V pielikuma 1. daļā minētajām izmaiņām vai izmaiņu grupēšanu saskaņā ar Izmaiņu regulas 7. panta 2. punkta c) apakšpunktu. Izmaiņām, kas attiecas uz Izmaiņu regulas V pielikuma 2. daļā minētajām veterinārajām zālēm, piemēro 90 dienu periodu.

Atsauces dalībvalsts sagatavo novērtējuma ziņojuma projektu un lēmumu par pieteikumu saskaņā ar paziņoto grafiku un nosūta to iesaistītajām dalībvalstīm komentāru sniegšanai, kā arī atļaujas turētājam informācijai. Iesaistītās dalībvalstis nosūtīs savus komentārus atsauces dalībvalstij grafikā noteiktajos termiņos.

Atsauces dalībvalsts novērtēšanas periodā var pieprasīt, lai tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz papildu informāciju. Atļaujas turētājam nosūta papildu informācijas pieprasījumu, pievienojot grafiku, kurā norādīts datums, līdz kuram jāiesniedz pieprasītie dati, un atbilstošā gadījumā – pagarinātais novērtēšanas periods. Parasti piemēro vienu mēnesi ilgu pārtraukuma periodu. Par pārtraukuma periodu, kas pārsniedz vienu mēnesi, atļaujas turētājs nosūta atsauces dalībvalstij pamatotu lūgumu, lai saņemtu tās piekrišanu.

Procedūra tiek apturēta līdz brīdim, kamēr ir saņemta papildu informācija. Atbildžu izvērtēšana var ilgt 30 vai 60 dienas atkarībā no tā, cik sarežģīta un apjomīga ir atļaujas turētājam pieprasītā informācija.

Saņemot atļaujas turētāja atbildi, atsauces dalībvalsts pabeidz pieteikuma novērtējuma ziņojuma projektu un pieņem lēmumu par pieteikumu, un nosūta iesaistītajām dalībvalstīm komentāru sniegšanai, kā arī atļaujas turētājam informācijai.

### 2.3.3. II tipa izmaiņu novērtēšanas rezultāti savstarpējās atzīšanas procedūrā

Līdz novērtēšanas perioda beigām atsauces dalībvalsts pabeidz novērtējuma ziņojumu un pieņem savu lēmumu par pieteikumu, un iesniedz tos iesaistītajai dalībvalstij.

Saņemot novērtējuma ziņojumu un lēmumu, iesaistītās dalībvalstis 30 dienu laikā atzīst lēmumu un attiecīgi informē atsauces dalībvalsti, izņemot gadījumus, kad atklāj iespējamu nopietnu sabiedrības veselības apdraudējumu vai nopietnu apdraudējumu cilvēku vai dzīvnieku veselībai vai videi (veterināro zāļu gadījumā), kas attur dalībvalsti no atsauces dalībvalsts lēmuma atzīšanas. Dalībvalstij, kas 30 dienu laikā pēc atsauces dalībvalsts novērtējuma ziņojuma un lēmuma saņemšanas atklāj šādu iespējamu nopietnu apdraudējumu, ir pienākums informēt atsauces dalībvalsti un sniegt sīki izstrādātu savas nostājas pamatojumu.

Atsauces dalībvalsts iesniedz pieteikumu attiecīgajai koordinācijas grupai par Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 3., 4. un 5. punkta un Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 3., 4. un 5. punkta piemērošanu jautājumā, par kuru nav panākta vienošanās, un attiecīgi informē atļaujas turētāju un iesaistītās dalībvalstis. Atļaujas turētājam nav tiesību sākt lietas nodošanu izskatīšanai.

Ja izskatīšanai koordinācijas grupā ir iesniegts pieteikums par tādu izmaiņu grupēšanu, kuru vidū ir vismaz vienas II tipa izmaiņas, lēmums par izmaiņām, uz kurām neattiecas lietas nodošana izskatīšanai, tiek atlikts, līdz lietas nodošana izskatīšanā ir pabeigta (tostarp attiecīgā gadījumā par lietas nodošanu izskatīšanā Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 32.–34. pantu vai Veterināro zāļu komitejā saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 36.–38. pantu). Tomēr koordinācijas grupa un pēc tam Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja vai Veterināro zāļu komiteja apspriež tikai tās izmaiņas, kuru kontekstā ir atklāts iespējams nopietns apdraudējums cilvēku vai dzīvnieku veselībai vai videi, nevis visu grupu.

Atsauces dalībvalsts informēs iesaistītās dalībvalstis un atļaujas turētāju par izmaiņu apstiprināšanu vai noraidīšanu (ietverot nelabvēlīgā rezultāta pamatojumu). Ja vairākas II tipa izmaiņas vai II tipa izmaiņu grupa kopā ar citām nelielām izmaiņām ir iesniegta vienā pieteikumā, atsauces dalībvalsts informē atļaujas turētāju un iesaistītās dalībvalstis par apstiprinātajām vai noraidītajām izmaiņām. Atļaujas turētājs procedūras laikā izmaiņu grupas pieteikumā var anulēt atsevišķas izmaiņas (pirms atsauces dalībvalsts novērtējuma pabeigšanas).

Pēc pozitīva lēmuma paziņošanas saistībā ar izmaiņām, kas maina zāļu aprakstu, etiķeti un lietošanas pamācību, atļaujas turētājs septiņu dienu laikā iesniedz zāļu informācijas teksta tulkojumus visām attiecīgajām dalībvalstīm.

Pēc izmaiņu apstiprināšanas attiecīgo dalībvalstu kompetentās iestādes vajadzības gadījumā divu mēnešu laikā groza tirdzniecības atļaujas nosacījumus, lai atspoguļotu izmaiņas, ja attiecīgajām dalībvalstīm ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai.

Apstiprinātās nozīmīgās II tipa izmaiņas var ieviest 30 dienu laikā pēc tam, kad atsauces dalībvalsts ir informējusi atļaujas turētāju par izmaiņu apstiprināšanu, ja attiecīgajai dalībvalstij ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai. Gadījumos, kad pieteikumu nodod izskatīšanai, izmaiņas nedrīkst ieviest līdz brīdim, kad lietas izskatīšanas procedūrā ir secināts, ka tās ir pieņemtas. Tomēr izmaiņas grupā, kas nav iesniegta izskatīšanai, var ieviest, ja tā ir norādījusi atsauces dalībvalsts.

Izmaiņas saistībā ar drošuma jautājumiem ievieš termiņā, par kuru vienojusies attiecīgā dalībvalsts un atļaujas turētājs.

### 2.3.4. II tipa izmaiņu novērtēšana valsts procedūrā

Saņemot II tipa izmaiņu pieteikumu, valsts kompetentā iestāde to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Ja iesniegtais pieteikums ietver 2.3.1. iedaļā minētos dokumentus, valsts kompetentā iestāde apstiprina derīga nozīmīgu II tipa izmaiņu pieteikuma saņemšanu. Procedūra sākas no dienas, kad atsaucis dalībvalsts ir apstiprinājusi derīga pieteikuma saņemšanu. Procedūras sākumā atļaujas turētājs tiek informēts par apstiprināto procedūras grafiku.

Parasti nozīmīgām II tipa izmaiņām piemēro 60 dienu novērtēšanas grafiku. Valsts kompetentā iestāde minēto periodu var saīsināt, ņemot vērā jautājuma steidzamību, jo īpaši saistībā ar drošuma jautājumiem, vai pagarināt līdz 90 dienām attiecībā uz V pielikuma 1. daļā minētajām izmaiņām vai izmaiņu grupēšanu saskaņā ar Izmaiņu regulas 13.d panta 2. punkta c) apakšpunktu. Izmaiņām, kas attiecas uz Izmaiņu regulas V pielikuma 2. daļā minētajām veterinārajām zālēm, piemēro 90 dienu grafiku.

Valsts kompetentā iestāde novērtēšanas periodā var pieprasīt, lai atļaujas turētājs sniegtu papildu informāciju. Atļaujas turētājam nosūta papildu informācijas pieprasījumu, pievienojot grafiku, kurā norādīts datums, līdz kuram jāiesniedz pieprasītie dati, un atbilstošā gadījumā – pagarinātais novērtēšanas periods.

Procedūra tiek apturēta līdz brīdim, kamēr ir saņemta papildu informācija. Parasti pārtraukuma periods nepārsniedz vienu mēnesi. Par pārtraukuma periodu, kas pārsniedz vienu mēnesi, atļaujas turētājs nosūta valsts kompetentajai iestādei pamatotu lūgumu, lai saņemtu tās piekrišanu.

Atbilžu izvērtēšana var ilgt 30 vai 60 dienas atkarībā no tā, cik sarežģīta un apjomīga ir atļaujas turētājam pieprasītā informācija.

### 2.3.5. II tipa izmaiņu novērtēšanas rezultāti valsts procedūrā

Līdz paziņotā novērtēšanas perioda beigām valsts kompetentā iestāde pabeidz novērtējuma ziņojumu, iekļaujot lēmumu par pieteikumu, un informē atļaujas turētāju par izmaiņu apstiprināšanu vai noraidīšanu (ietverot nelabvēlīga rezultāta pamatojumu).

Ja vairākas II tipa izmaiņas vai II tipa izmaiņu grupa kopā ar citām nelielām izmaiņām ir iesniegta vienā pieteikumā, valsts kompetentā iestāde informē atļaujas turētāju par apstiprinātajām vai noraidītajām izmaiņām. Atļaujas turētājs procedūras laikā izmaiņu grupas pieteikumā var anulēt atsevišķas izmaiņas (pirms valsts kompetentās iestādes novērtējuma pabeigšanas).

Pēc izmaiņu apstiprināšanas valsts kompetentās iestādes vajadzības gadījumā divu mēnešu laikā groza tirdzniecības atļaujas nosacījumus, lai atspoguļotu izmaiņas, ja valsts kompetentajai iestādei ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai.

Apstiprinātās nozīmīgās II tipa izmaiņas var ieviest pēc tam, kad valsts kompetentā iestāde ir informējusi atļaujas turētāju par izmaiņu apstiprināšanu, ja ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai.

Izmaiņas saistībā ar drošuma jautājumiem ievieš termiņā, par kuru vienojusies valsts kompetentā iestāde un atļaujas turētājs.

### 2.3.6. II tipa izmaiņu novērtēšana centralizētajā procedūrā

Saņemot II tipa izmaiņu pieteikumu, Aģentūra to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Ja Aģentūrai iesniegtais pieteikums ietver 2.3.1. iedaļā minētos dokumentus, tā apstiprina derīga nozīmīgu II tipa izmaiņu pieteikuma saņemšanu. Aģentūra sāk procedūru no dienas, kad ir apstiprināta derīga pieteikuma saņemšana. Procedūras sākumā tirdzniecības atļaujas turētājs tiek informēts par apstiprināto procedūras grafiku.

Parasti nozīmīgām II tipa izmaiņām piemēro 60 dienu novērtēšanas grafiku. Aģentūra minēto periodu var saīsināt, ņemot vērā jautājuma steidzamību, jo īpaši saistībā ar drošuma jautājumiem, vai pagarināt līdz 90 dienām attiecībā uz V pielikuma 1. daļā minētajām izmaiņām vai izmaiņu grupēšanu saskaņā ar Izmaiņu regulas 7. panta 2. punkta c) apakšpunktu. Izmaiņām, kas attiecas uz Izmaiņu regulas V pielikuma 2. daļā minētajām veterinārajām zālēm, piemēro 90 dienu grafiku.

Novērtēšanas periodā Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja vai Veterināro zāļu komiteja var pieprasīt papildu informāciju. Atļaujas turētājam nosūta papildu informācijas pieprasījumu vai turpmāku papildu informācijas pieprasījumu, pievienojot grafiku, kurā norādīts datums, līdz kuram jāiesniedz pieprasītie dati, un atbilstošā gadījumā – pagarinātais novērtēšanas periods.

Procedūra tiek apturēta līdz brīdim, kamēr ir saņemta papildu informācija. Parasti piemēro vienu mēnesi ilgu pārtraukuma periodu. Par pārtraukuma periodiem, kas pārsniedz vienu mēnesi, atļaujas turētājs nosūta Aģentūrai pamatotu lūgumu, lai saņemtu attiecīgās komitejas piekrišanu. Attiecībā uz turpmāku papildu informācijas pieprasījumu procedūrā parasti piemēro papildu pārtraukumu līdz vienam mēnesim; pamatotos gadījumos var piemērot pārtraukumu, kas nepārsniedz divus mēnešus.

Komiteja var izvērtēt atbildes 30 vai 60 dienu laikā atkarībā no tā, cik sarežģīta un apjomīga ir tirdzniecības atļaujas turētājam pieprasītā informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai vai Veterināro zāļu komitejai var sniegt mutisku skaidrojumu, ja to pieprasa komiteja vai attiecīgā gadījumā – atļaujas turētājs.

### 2.3.7. II tipa izmaiņu novērtēšanas rezultāti centralizētajā procedūrā

Pēc Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas vai Veterināro zāļu komitejas atzinuma pieņemšanas Aģentūra 15 dienu laikā informē tirdzniecības atļaujas turētāju par labvēlīgu vai nelabvēlīgu atzinumu (ietverot nelabvēlīgā rezultāta pamatojumu).

Ja vairākas II tipa izmaiņas vai II tipa izmaiņu grupa kopā ar citām nelielām izmaiņām ir iesniegta vienā pieteikumā, Aģentūra sniedz atzinumu, kurā atspoguļots procedūras galarezultāts. Minētajā atzinumā tiek uzskaitītas visas izmaiņas, kas nav uzskatāmas par pieņemamām. Atļaujas turētājs procedūras laikā izmaiņu grupas pieteikumā var anulēt atsevišķas izmaiņas (pirms Aģentūras novērtējuma pabeigšanas).

Regulas (EK) Nr. 726/2004 9. panta 2. punktā un 34. panta 2. punktā noteikto atzinuma pārskatīšanas procedūru piemēro atzinumiem, kas pieņemti attiecībā uz nozīmīgu II tipa izmaiņu pieteikumiem.

Ja Aģentūras galīgais atzinums ir labvēlīgs un izmaiņas ietekmē tā Komisijas lēmuma noteikumus, ar ko piešķir tirdzniecības atļauju, Aģentūra nosūta Komisijai savu atzinumu un tā pamatojumu, kā arī dokumentus, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai.

Komisija turpmāk norādītajos gadījumos pēc galīgā atzinuma un attiecīgās informācijas saņemšanas vajadzības gadījumā divu mēnešu laikā groza tirdzniecības atļaujas nosacījumus:

- i) izmaiņas, kas saistītas ar jaunas terapeitiskas indikācijas pievienošanu vai esošās indikācijas grozījumiem;
- ii) izmaiņas, kas saistītas ar jaunu kontraindikāciju pievienošanu;
- iii) izmaiņas, kas saistītas ar zāļu devas maiņu;
- iv) izmaiņas, kas saistītas ar mērķsugas, no kuras neiegūst pārtiku, pievienošanu vai esošas sugas maiņu veterinārām zālēm;
- v) veterinārai vakcīnai – izmaiņas, kas saistītas ar serotipa, celma, antigēna vai serotipu, celmu vai antigēnu kombinācijas aizstāšanu vai papildināšanu;
- vi) izmaiņas, kas saistītas ar aktīvo vielu sezonas, pirmspandēmijas vai pandēmijas vakcīnā pret cilvēku gripu;
- vii) izmaiņas, kas saistītas ar zāļu izdalīšanās perioda maiņu veterinārajām zālēm;
- viii) veterinārajām zālēm – citas II tipa izmaiņas, kas paredzētas, lai īstenotu grozījumus lēmumā, ar ko piešķir tirdzniecības atļauju, saistībā ar ievērojamām bažām par sabiedrības veselību vai dzīvnieku veselību vai vidi.

Citu izmaiņu gadījumā Komisija vajadzības gadījumā groza lēmumu par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu ne vēlāk kā 12 mēnešu laikā.

Apstiprinātās nozīmīgās II tipa izmaiņas, kurām ir vajadzīga Komisijas lēmuma par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu grozīšana ne vēlāk kā divu mēnešu laikā, var ieviest tikai tad, kad atļaujas turētājs no Komisijas ir saņēmis attiecīgu informāciju. Ja lēmuma par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu grozīšana divu mēnešu laikā nav vajadzīga vai apstiprinātās izmaiņas neietekmē Komisijas lēmuma par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu nosacījumus, izmaiņas var ieviest, tiklīdz Aģentūra ir informējusi atļaujas turētāju par to, ka tās atzinums ir labvēlīgs.

Izmaiņas saistībā ar drošuma jautājumiem ievieš termiņā, par kuru vienojusies Komisija un atļaujas turētājs.

## 2.4. Papildu attiecināšana

Izmaiņu regulas I pielikumā ir uzskaitītas izmaiņas, kas uzskatāmas par tirdzniecības atļauju papildu attiecināšanu. Saskaņā ar Izmaiņu regulas 19. pantu šādus pieteikumus novērtē saskaņā ar to pašu procedūru, ko piemēro attiecībā uz sākotnējās tirdzniecības atļaujas piešķiršanu, uz kuru tā attiecas. Papildu attiecinājumu piešķir kā jaunu tirdzniecības atļauju vai ietver sākotnējā tirdzniecības atļaujā, uz kuru tas attiecas.

### 2.4.1. Papildu attiecināšanas pieteikuma iesniegšana

Papildu attiecināšanas pieteikumi jāiesniedz visām attiecīgajām dalībvalstīm, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai (vaja dzības gadījumā).

Atļaujas turētāji vienā paziņojumā attiecībā uz vienu tirdzniecības atļauju var iesniegt informāciju par vairākiem papildu attiecinājumiem vai vienu vai vairākiem attiecinājumiem ar vienu vai vairākām citām izmaiņām, ja šīs izmaiņas atbilst kādam no Izmaiņu regulas III pielikumā norādītiem gadījumiem vai par to ir panākta iepriekšēja vienošanās ar atsaucies dalībvalsti, valsts kompetento iestādi vai Aģentūru (vajadzības gadījumā). Tomēr attiecībā uz papildu attiecināšanas pieteikumiem Izmaiņu regulā nav paredzēta darba dalīšanas procedūra.

Paziņojumā iekļauj turpmāk uzskaitītos dokumentus, noformējot atbilstīgi nosaukumiem un numerācijai, kas izmantoti ES KTD vai "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējumā (veterinārās zāles, ja nav pieejams ES KTD paraugs).

— Pavadvēstule.

— Aizpildīta ES pieteikuma veidlapa (publicēta "Paziņojumā pieteikuma iesniedzējiem").

— Papildu dati saistībā ar ierosināto papildu attiecināšanu. Atsevišķi norādījumi par atbilstošiem papildu pētījumiem, kas vajadzīgi papildu attiecināšanas pieteikumiem, ir sniegti "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 2.A vai 6.A sējuma 1. nodaļas IV pielikumā.

— Iesniedz pilnu 1. moduli (1. daļa attiecībā uz veterinārajām zālēm), iekļaujot pamatojumu par 1. moduļa vai 1. daļas attiecīgajā(-ās) iedaļā(-ās) trūkstošajiem datiem vai dokumentiem.

- Attiecīgie kvalitātes pārskatu, neklīniskās un klīniskās izpētes pārskatu (vai ekspertu ziņojumu par veterinārajām zālēm) atjauninājumi vai papildinājumi. Ja tiek iesniegts kaut vai tikai viens neklīniskās vai klīniskās izpētes ziņojums, tā kopsavilkumu(-us) iekļauj 2. modulī.
- Ja papildu attiecināšana ietekmē zāļu aprakstu, etiķeti vai lietošanas pamācību: atbilstīgi noformēta pārskatīta informācija par zālēm.

Attiecībā uz papildu attiecināšanas pieteikumiem savstarpējās atzīšanas procedūrā atsauces dalībvalstij papildus jāsaņem nosūtīšanas datumu saraksts, kurā norādīts procedūras numurs, datumi, kuros pieteikumi nosūtīti katrai attiecīgajai dalībvalstij, un apstiprinājums par atbilstošo maksājumu veikšanu, ko paredz attiecīgās kompetentās iestādes.

Attiecībā uz papildu attiecināšanas pieteikumiem valsts procedūrā – apstiprinājums, ka ir veikts atbilstošais maksājums, ko ir paredzējusi valsts kompetentā iestāde.

Attiecībā uz papildu attiecināšanas pieteikumiem centralizētajā procedūrā attiecīgais maksājums par papildu attiecināšanu, kas noteikts Regulā (EK) Nr. 297/95, jāveic saskaņā ar Aģentūras finanšu procedūrām.

#### 2.4.2. Papildu attiecināšanas novērtējums valsts procedūrā

Saņemot papildu attiecināšanas pieteikumu savstarpējās atzīšanas procedūrā vai valsts procedūrā, to izskata kā sākotnējās tirdzniecības atļaujas pieteikumu saskaņā ar Direktīvu 2001/82/EK vai Direktīvu 2001/83/EK.

#### 2.4.3. Papildu attiecināšanas novērtējums centralizētajā procedūrā

Saņemot papildu attiecināšanas pieteikumu, Aģentūra to izskata kā sākotnējās tirdzniecības atļaujas pieteikumu saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004.

### 2.5. Cilvēkiem paredzētās pretgripas vakcīnas

Turpmāk ir sniegtas norādes par Izmaiņu regulas 12., 13.f un 18. panta piemērošanu attiecībā uz pieteikumu par cilvēkiem paredzētajām pretgripas vakcīnām ikgadējo atjaunināšanu.

Cilvēkiem paredzēto pretgripas vakcīnu ražošanai raksturīgās specifikas dēļ attiecībā uz aktīvās vielas izmaiņām cilvēkiem paredzēto pretgripas vakcīnu ikgadējo atjauninājumu nolūkā piemēro paātrināto izmaiņu izskatīšanas procedūru, lai izpildītu ES ieteikumu par cilvēkiem paredzēto pretgripas vīrusa celma(-u) vakcīnu sastāvu nākamajai sezonai. Turklāt Izmaiņu regulas 21. pantā ir paredzēta īpaša paātrinātā procedūra piemērošanai pandēmijas gadījumā.

Citu ar cilvēkiem paredzētām pretgripas vakcīnām saistītu izmaiņu gadījumā piemēro citās šo pamatnostādņu iedaļās paredzētās izmaiņu procedūras.

Paātrinātā procedūra ir veidota no divām daļām. Pirmā daļa attiecas uz administratīvo un kvalitātes datu dokumentācijas (zāļu aprakstu, etiķetes un lietošanas pamācības apkopojuma un ķīmiskās, farmaceitiskās un bioloģiskās dokumentācijas) novērtējumu. Otrā daļa attiecas uz papildu datu novērtēšanu vajadzības gadījumā.

Tirdzniecības atļaujas turētājiem ieteicams ikgadējās atjaunināšanas pieteikumus iepriekš apspriest ar atsauces dalībvalsti, valsts kompetento iestādi vai Aģentūru.

#### 2.5.1. Izmaiņu iesniegšana attiecībā uz pieteikumu par cilvēkiem paredzētajām pretgripas vakcīnām ikgadējo atjaunināšanu

Izmaiņas, kas attiecas uz aktīvās vielas izmaiņām saistībā ar pieteikumu par cilvēkiem paredzētajām pretgripas vakcīnām ikgadējo atjauninājumu, jāiesniedz atsauces dalībvalstij un visām iesaistītajām dalībvalstīm, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai.

Jāiesniedz pieteikums, kas noformēts atbilstīgi ES KTD izmantotajiem nosaukumiem un numerācijai.

— Pavadvēstule.

— Aizpildīta ES pieteikuma veidlapa (publicēta “Paziņojumā pieteikuma iesniedzējiem”).

— Attiecīgie kvalitātes pārskatu, neklīniskās un klīniskās izpētes pārskatu atjauninājumi vai papildinājumi. Ja tiek iesniegts kaut vai tikai viens neklīniskās vai klīniskās izpētes ziņojums, tā kopsavilkumu iekļauj 2. modulī.

— Papildu dati par ierosinātajām izmaiņām.

— Atbilstīgi noformēta pārskatīta informācija par zālēm.

Attiecībā uz pieteikumiem par cilvēkiem paredzētu pretgripas vakcīnu ikgadēju atjaunināšanu savstarpējās atzīšanas procedūrā atsauces dalībvalstij papildus jāsaņem nosūtīšanas datumu saraksts, kurā norādīts procedūras numurs, datumi, kuros pieteikumi nosūtīti katrai attiecīgajai dalībvalstij, un apstiprinājums par atbilstošo maksājumu veikšanu, ko paredz attiecīgās kompetentās iestādes.

Attiecībā uz pieteikumiem par cilvēkiem paredzētu pretgripas vakcīnu ikgadēju atjaunināšanu saskaņā ar valsts procedūru – apstiprinājums, ka ir veikts atbilstošais maksājums, ko ir paredzējusi valsts kompetentā iestāde.

Attiecībā uz pieteikumiem par cilvēkiem paredzētu pretgripas vakcīnu ikgadēju atjaunināšanu centralizētajā procedūrā attiecīgais maksājums par izmaiņām, kas noteikts Regulā (EK) Nr. 297/95, jāveic saskaņā ar Aģentūras finanšu procedūrām.

### 2.5.2. *Izmaiņu novērtēšana savstarpējās atzīšanas procedūrā*

Saņemot pieteikumu par ikgadējo atjaunināšanu, atsaucēs dalībvalsts to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Atsaucēs dalībvalsts septiņu dienu laikā apstiprina derīga pieteikuma saņemšanu un informē atļaujas turētāju un attiecīgās dalībvalstis par procedūras sākumu.

Atsaucēs dalībvalsts sagatavo novērtējuma ziņojumu un lēmumu par piemērošanu. Šajā nolūkā atsaucēs dalībvalsts vispirms izskata administratīvos un kvalitātes datus. Tā kā atsaucēs dalībvalstij novērtējums un lēmuma projekts ir jānosūta regulā paredzētajā termiņā, kas nepārsniedz 45 dienas, ir paredzams, ka, lai vajadzības gadījumā nodrošinātu pietiekamu laiku papildu datu (īpaši klīnisko un stabilitātes datu) novērtēšanai, atsaucēs dalībvalsts administratīvo un kvalitātes datu novērtēšanu parasti veic 30 dienu laikā pēc derīga pieteikuma saņemšanas.

Atsaucēs dalībvalsts var pieprasīt, lai atļaujas turētājs iesniegtu papildu informāciju (īpaši klīniskos un stabilitātes datus). Šādā gadījumā tā informē iesaistītās dalībvalstis. Pēc tam, kad atļaujas turētājam ir nosūtīts papildu informācijas pieprasījums, 45 dienu termiņš tiek apturēts līdz brīdim, kad atļaujas turētājs iesniedz pieprasīto informāciju.

Atsaucēs dalībvalsts nosūta savu novērtējuma ziņojumu un lēmuma projektu iesaistītajām dalībvalstīm. Iesaistītās dalībvalstis 12 dienu laikā pēc saņemšanas datuma attiecīgi pieņem lēmumu un informē par to atļaujas turētāju un atsaucēs dalībvalsti.

### 2.5.3. *Izmaiņu novērtēšana valsts procedūrā*

Saņemot ikgadējo izmaiņu pieteikumu par cilvēkiem paredzētajām pretgripas vakcīnām, valsts kompetentā iestāde to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Valsts kompetentā iestāde apstiprina derīga ikgadējo izmaiņu pieteikuma par cilvēkiem paredzētām pretgripas vakcīnām saņemšanu un attiecīgi informē atļaujas turētāju.

Valsts kompetentā iestāde novērtēšanas periodā atļaujas turētājam var nosūtīt pieprasījumu sniegt papildu informāciju (īpaši klīniskos vai stabilitātes datus). Šādā gadījumā 45 dienu termiņš tiek apturēts līdz brīdim, kad atļaujas turētājs iesniedz pieprasīto informāciju.

Valsts kompetentā iestāde 45 dienu laikā pēc derīga pieteikuma saņemšanas pabeidz novērtējumu, iekļaujot lēmumu par pieteikumu, un informē atļaujas turētāju par izmaiņu apstiprināšanu vai noraidīšanu (ietverot nelabvēlīga rezultāta pamatojumu).

### 2.5.4. *Izmaiņu novērtēšana centralizētajā procedūrā*

Saņemot ikgadējo izmaiņu pieteikumu par cilvēkiem paredzētajām pretgripas vakcīnām, Aģentūra to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Aģentūra septiņu dienu laikā apstiprina derīga ikgadējo izmaiņu pieteikuma par cilvēkiem paredzētajām pretgripas vakcīnām saņemšanu un informē atļaujas turētāju par procedūras sākumu.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas rīcībā no procedūras sākuma ir ne vairāk kā 55 dienas, lai novērtētu pieteikumu. Komiteja var pieprasīt, lai atļaujas turētājs iesniegtu papildu informāciju (īpaši klīniskos un stabilitātes datus). Šādā gadījumā 55 dienu termiņš tiek apturēts līdz brīdim, kad atļaujas turētājs iesniedz pieprasīto informāciju.

Komisija, pamatojoties uz komitejas galīgo atzinumu, vajadzības gadījumā izdara grozījumus lēmumā par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu un atjaunina Kopienas Zāļu reģistru.

## 2.6. **Steidzami ar drošumu saistīti ierobežojumi**

Izmaiņu regulas 22. pantā paredzēts, ka sabiedrības veselības apdraudējuma gadījumā attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm vai cilvēku un dzīvnieku veselības vai vides apdraudējuma gadījumā attiecībā uz veterinārajām zālēm atļaujas turētājs var noteikt provizorisks "steidzamus ar drošumu saistītus ierobežojumus".

Steidzami ar drošumu saistīti ierobežojumi ir pagaidu izmaiņas tirdzniecības atļaujas nosacījumos, kas nepieciešamas saistībā ar jaunu informāciju par zāļu drošu lietošanu. Pēc tam minētās steidzamās izmaiņas ir atbilstīgi jāievieš tirdzniecības atļaujā.

Atļaujas turētāja pienākums ir nekavējoties informēt visas attiecīgās dalībvalstis, valsts kompetento iestādi vai Aģentūru (vajadzības gadījumā) par ieviešamajiem ierobežojumiem.

Ja attiecīgā iestāde vai Aģentūra (attiecībā uz centralizēti reģistrētajām zālēm) neizsaka iebildumus 24 stundu laikā pēc minētās informācijas saņemšanas, pieņem, ka steidzami ar drošumu saistīti ierobežojumi ir apstiprināti. Tos īsteno termiņā, par kuru vienojusies atsaucēs dalībvalsts, valsts kompetentā iestāde vai Aģentūra (vajadzības gadījumā) un atļaujas turētājs.

Sabiedrības veselības apdraudējuma gadījumā attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm vai cilvēku vai dzīvnieku veselības apdraudējuma gadījumā attiecībā uz veterinārajām zālēm steidzamos ar drošumu saistītus ierobežojumus var noteikt arī Komisija (attiecībā uz centralizēti reģistrētajām zālēm) vai valsts kompetentās iestādes (attiecībā uz valsts procedūrā reģistrētajām zālēm).

Pieteikumu par atbilstošajām izmaiņām, kas attiecas uz steidzamiem ar drošumu saistītajiem ierobežojumiem (kurus pieprasa atļaujas turētājs vai nosaka Komisija vai valsts kompetentās iestādes), atļaujas turētājs iesniedz pēc iespējas ātrāk 15 dienu laikā.

## 2.7. Ziņojums par atbilstību saskaņā ar Pediatrijas regulu

Eiropas Parlaments un Padomes 2006. gada 12. decembra Regula (EK) Nr. 1901/2006 par pediatrijā lietojamām zālēm un par grozījumiem Regulā (EEK) Nr. 1768/92, Direktīvā 2001/20/EK, Direktīvā 2001/83/EK un Regulā (EK) Nr. 726/2004<sup>(1)</sup> ("Pediatrijas regula") paredz turpmāk minētos piešķirumus.

- Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 36. panta 1. punktu patenta vai papildu aizsardzības sertifikāta turētājam ir tiesības uz Regulas (EEK) Nr. 1768/92<sup>(2)</sup> (tagad: Regula (EK) Nr. 469/2009) 13. panta 1. un 2. punktā paredzētā laikposma sešu mēnešu pagarinājumu saskaņā ar konkrētiem nosacījumiem, tostarp Pediatrijas regulas 28. panta 3. punktā minētā paziņojuma pievienošanu tirdzniecības atļaujai ("paziņojums par atbilstību").
- Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 37. pantu reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu tirdzniecības atļaujas turētājam saskaņā ar konkrētiem nosacījumiem, tostarp paziņojuma par atbilstību pievienošanu tirdzniecības atļaujai, ir tiesības uz Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. panta 1. punktā minētā desmit gadu laikposma pagarināšanu līdz divpadsmit gadiem.

Tādējādi, lai gūtu labumu no Pediatrijas regulas 36. un 37. pantā paredzētajiem piešķirumiem, var būt vajadzīga izmaiņu veikšana tirdzniecības atļaujā, lai pievienotu paziņojumu par atbilstību.

Ar Izmaiņu regulas 23.a pantu vienkāršo procedūru attiecībā uz paziņojuma par atbilstību pievienošanu tirdzniecības atļaujai, lai pēc Pediatrijas regulā noteikto prasību izpildes pēc iespējas ātrāk varētu pieprasīt Regulā (EK) Nr. 1901/2006 paredzētos piešķirumus. Lai iekļautu paziņojumu par atbilstību, atļaujas turētājiem attiecīgajā iestādē ir jāiesniedz izmaiņu pieprasījums. Pēc pārbaudes par visu attiecīgo nosacījumu izpildi attiecīgā iestādē tirdzniecības atļaujas tehniskajā dokumentācijā iekļauj paziņojumu par atbilstību.

Lai nodrošinātu tiesisko noteiktību, 30 dienu laikā pēc attiecīgā novērtējuma pabeigšanas attiecīgā iestādē atļaujas turētājam sniedz apstiprinājumu, ka paziņojums par atbilstību ir iekļauts tehniskajā dokumentācijā. To tirdzniecības atļauju gadījumā, kas ir piešķirtas saskaņā ar centralizēto procedūru, apstiprinājumu par paziņojuma par atbilstību iekļaušanu tirdzniecības atļaujā izsniedz Eiropas Zāļu aģentūra.

## 3. NORĀDĪJUMI PAR DARBA DALĪŠANAS PROCEDŪRU

Izmaiņu regulas 20. pantā atļaujas turētājam ir paredzēta iespēja vienā pieteikumā iesniegt vienādas IB tipa izmaiņas, vienādas II tipa izmaiņas vai vienādu izmaiņu grupu atbilstīgi kādam no

regulas III pielikumā minētajiem gadījumiem vai saskaņā ar vienošanos, kas panākta ar atsaucē dalībvalsti, valsts kompetento iestādi vai Aģentūru (vajadzības gadījumā), neietverot papildu attiecināšanu, kas ietekmē:

- i) vairāk nekā vienu saskaņā ar valsts procedūru piešķirtu tirdzniecības atļauju, kas pieder vienam atļaujas turētājam, vairāk nekā vienā dalībvalstī; vai
- ii) vairāk nekā vienu saskaņā ar savstarpējās atzīšanas procedūru piešķirtu vienam atļaujas turētājam piederošu tirdzniecības atļauju; vai
- iii) vairāk nekā vienu saskaņā ar centralizēto procedūru piešķirtu vienam atļaujas turētājam piederošu tirdzniecības atļauju; vai
- iv) vienam atļaujas turētājam piederošu vienu vai vairākas saskaņā ar valsts procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas un vienu vai vairākas saskaņā ar centralizēto procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas; vai
- v) vienam atļaujas turētājam piederošu vienu vai vairākas saskaņā ar valsts procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas un vienu vai vairākas saskaņā ar savstarpējās atzīšanas procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas; vai
- vi) vienam atļaujas turētājam piederošu vienu vai vairākas saskaņā ar savstarpējās atzīšanas procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas un vienu vai vairākas saskaņā ar centralizēto procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas; vai
- vii) vienam atļaujas turētājam piederošu vienu vai vairākas saskaņā ar valsts procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas, vienu vai vairākas saskaņā ar savstarpējās atzīšanas procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas un vienu vai vairākas saskaņā ar centralizēto procedūru piešķirtas tirdzniecības atļaujas.

Lai izvairītos no darbu dublēšanās minēto izmaiņu novērtēšanā, ir ieviesta darba dalīšanas procedūra, saskaņā ar kuru starp dalībvalstu kompetentajām iestādēm un Aģentūru izraudzītā iestādē ("atsauces iestāde") pārbaudīs izmaiņas pārējo iesaistīto iestāžu vārdā.

Ja vismaz viena no attiecīgajām tirdzniecības atļaujām ir reģistrēta, izmantojot centralizēto procedūru, atsaucē iestādē ir Aģentūra (3.4. iedaļa). Visos pārējos gadījumos kā atsaucē iestādē darbosies valsts kompetentā iestāde, ko izraudzījusies koordinācijas grupa, ņemot vērā atļaujas turētāja ieteikumu (3.2. iedaļa).

Lai vienkāršotu procedūras plānošanu, atļaujas turētāji ir aicināti iepriekš informēt Aģentūru vai koordinācijas grupu un ierosināto atsaucē iestādi par izmaiņu vai izmaiņu grupas iesniegumu, uz kuru attiecināma darba dalīšanas procedūra.

<sup>(1)</sup> OV L 378, 27.12.2006., 1. lpp.

<sup>(2)</sup> Kopš 2009. gada 6. jūlija šī regula ir atcelta ar Regulu (EK) Nr. 469/2009.

Lai izmantotu darba dalīšanas procedūras priekšrocības, vienādām izmaiņām ir jāattiecas uz dažādām attiecīgajām zālēm bez vajadzības (vai ar ierobežotu vajadzību) novērtēt iespējamo zāļu specifisko ietekmi. Tādējādi, ja saistībā ar "vienādām" izmaiņām dažādās tirdzniecības atļaujās ir jāiesniedz atsevišķas papildu datu kopas attiecībā uz konkrētām attiecīgajām zālēm vai atsevišķs konkrētu zāļu novērtējums, darba dalīšana minēto izmaiņu kontekstā nevar sniegt labumu.

### 3.1. Izmaiņu pieteikuma iesniegšana saskaņā darba dalīšanas procedūru

Izmaiņas vai izmaiņu grupu, kurām ierosina piemērot darba dalīšanas procedūru, iesniedz atbilstīgi iepriekš 2.2. un 2.3. iedaļā izklāstītajām norādēm un kā vienu apvienotu paketi, kurā iekļautas visas izmaiņas attiecībā uz visu zāļu klāstu. Tajā jāiekļauj kopēja pavadvēstule un pieteikuma veidlapa, par katru attiecīgo medikamentu pievienojot atsevišķus papildu dokumentus un pārskatītu informāciju par zālēm (vajadzības gadījumā). Tādējādi Aģentūrai un valsts kompetentajām iestādēm tiks nodrošināta iespēja atjaunināt katras darba dalīšanas procedūrā ietvertās tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, veicot attiecīgus grozījumus vai pievienojot jaunu informāciju.

Pieteikumu par darba dalīšanu iesniedz visām attiecīgajām iestādēm, t. i., visām dalībvalstīm, kurās attiecīgās zāles ir reģistrētas, un Aģentūrai (centralizētas procedūras gadījumā).

### 3.2. Darba dalīšanas novērtējums, neietverot zāles, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru

Pēc tam, kad atļaujas turētājs ir informējis koordinācijas grupu par plānoto darba dalīšanas procedūru, kas neietekmē nevienu centralizēto tirdzniecības atļauju, koordinācijas grupa nākamajā sanāksmē lemj par atsauces iestādi, ņemot vērā atļaujas turētāja ierosinājumu, un vajadzības gadījumā – saskaņā ar Izmaiņu regulas 20. panta 3. punkta trešo daļu – par citu attiecīgu iestādi, kas palīdzēs atsauces iestādei. Koordinācijas grupa informē atļaujas turētāju par lēmumu attiecībā uz valsts kompetento iestādi, kas darbosies kā atsauces iestāde.

Saņemot pieteikumu par darba dalīšanu, atsauces dalībvalsts to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Atsauces iestāde apstiprina derīga pieteikuma saņemšanu par darba dalīšanu. Atsauces iestāde sāk procedūru tūlīt pēc tam, kad ir apstiprināta derīga pieteikuma saņemšana. Procedūras sākumā atļaujas turētājs un attiecīgās dalībvalstis tiek informētas par procedūras grafiku.

Parasti darba dalīšanas procedūrām piemēro 60 dienu novērtēšanas periodu vai 90 dienu novērtēšanas periodu attiecībā uz Izmaiņu regulas V pielikuma 2. daļā minētajām izmaiņām. Tomēr atsauces iestāde minēto periodu var saīsināt, ņemot vērā jautājuma steidzamību, jo īpaši saistībā ar drošuma jautājumiem, vai pagarināt līdz 90 dienām attiecībā uz V pielikuma 1. daļā minētajām izmaiņām vai izmaiņu grupēšanu saskaņā ar Izmaiņu regulas 7. panta 2. punkta c) apakšpunktu vai 13.d panta 2. punkta c) apakšpunktu.

Atsauces iestāde sagatavo atzinumu saskaņā ar paziņoto grafiku un nosūta to iesaistītajām dalībvalstīm komentāru sniegšanai, kā arī atļaujas turētājam informācijai. Iesaistītās dalībvalstis nosūtīs savus komentārus grafikā norādītajos termiņos.

Atsauces dalībvalsts novērtēšanas periodā var pieprasīt, lai tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz papildu informāciju. Atļaujas turētājam nosūta papildu informācijas pieprasījumu, pievienojot grafiku, kurā norādīts datums, līdz kuram jāiesniedz pieprasītie dati, un atbilstošā gadījumā – pagarinātais novērtēšanas periods. Parasti piemēro vienu mēnesi ilgu pārtraukuma periodu. Par pārtraukuma periodu, kas pārsniedz vienu mēnesi, atļaujas turētājs nosūta atsauces dalībvalstij pamatotu lūgumu, lai saņemtu tās piekrišanu.

Procedūra tiek apturēta līdz brīdim, kamēr ir saņemta papildu informācija. Atbilžu izvērtēšana var ilgt 30 vai 60 dienas atkarībā no tā, cik sarežģīta un apjomīga ir atļaujas turētājam pieprasītā informācija.

Pēc atļaujas turētāja atbildes saņemšanas atsauces dalībvalsts pabeidz pieteikuma atzinuma projektu un nosūta to iesaistītajām dalībvalstīm komentāru sniegšanai, kā arī atļaujas turētājam informācijai.

### 3.3. Darba dalīšanas novērtējuma rezultāti, neietverot zāles, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru

Līdz novērtēšanas perioda beigām atsauces iestāde sniedz atzinumu par pieteikumu un informē iesaistītās dalībvalstis un atļaujas turētāju.

Ja atzinums ir labvēlīgs, tam ir jāpievieno to izmaiņu saraksts, kas nav uzskatāmas par pieņemamām (vajadzības gadījumā). Izmaiņas ir uzskatāmas par pieņemamām tikai attiecībā uz atsevišķām konkrētām zālēm. Ja rezultāts ir nelabvēlīgs, ir jāsniedz nelabvēlīgā rezultāta pamatojums.

Saņemot atzinumu, iesaistītās dalībvalstis 30 dienu laikā atzīst atzinumu un attiecīgi informē atsauces dalībvalsti, izņemot gadījumus, kad atklāj iespējamu nopietnu sabiedrības veselības apdraudējumu vai (veterināro zāļu gadījumā) nopietnu apdraudējumu cilvēku vai dzīvnieku veselībai vai videi, kas attur dalībvalsti no atsauces dalībvalsts lēmuma atzīšanas. Dalībvalstij, kas 30 dienu laikā pēc atsauces dalībvalsts atzinuma saņemšanas atklāj šādu iespējamu nopietnu apdraudējumu, ir jāinformē atsauces dalībvalsts un jāsniedz sīki izstrādāts savas nostājas pamatojums.

Tad atsauces iestāde iesniedz pieteikumu koordinācijas grupai par Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 3., 4. un 5. punkta un Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 3., 4. un 5. punkta piemērošanu gadījumam, par kuru nav panākta vienošanās, un attiecīgi informē atļaujas turētāju un attiecīgās dalībvalstis. Atļaujas turētājam nav tiesību sākt lietas nodošanu izskatīšanai.



Ja lieta tiek nodota izskatīšanai koordinācijas grupā, procedūru saistībā ar lēmumu par darba dalīšanas pieteikumu aptur līdz brīdim, kad ir pieņemts lēmums par lietas nodošanu izskatīšanai (tostarp attiecīgā gadījumā par lietas nodošanu izskatīšanai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 32.–34. pantu vai Veterināro zāļu komitejā saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 36.–38. pantu).

Pēc pozitīva atzinuma paziņošanas par izmaiņām, kas maina zāļu aprakstu, etiķeti un lietošanas pamācību, atļaujas turētājs septiņu dienu laikā iesniedz zāļu informācijas teksta tulkojumus visām attiecīgajām dalībvalstīm.

Pēc atzinuma apstiprināšanas vai gadījumā, ja ir sāka lietas nodošana izskatīšanai, pēc paziņojuma par koordinācijas grupas vienošanos vai Komisijas lēmuma pieņemšanas (atbilstoši situācijai) attiecīgās dalībvalstis 30 dienu laikā atbilstīgi groza tirdzniecības atļauju(-as), ja tām ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai.

Pēc atsauces iestādes labvēlīga atzinuma saņemšanas var ieviest nelielas IB tipa izmaiņas, kas apstiprinātas, izmantojot darba dalīšanas procedūru.

Nozīmīgas II tipa izmaiņas (tostarp tādas izmaiņas, kas ietver nelielu IB tipa izmaiņu grupu), kas apstiprinātas, izmantojot darba dalīšanas procedūru, var ieviest 30 dienu laikā pēc labvēlīga atzinuma saņemšanas no atsauces iestādes, ja attiecīgajām dalībvalstīm ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai. Gadījumos, kad pieteikumu nodod izskatīšanai, izmaiņas nedrīkst ieviest līdz brīdim, kad lietas izskatīšanas procedūrā ir secināts, ka tās ir pieņemtas.

Izmaiņas saistībā ar drošuma jautājumiem ievieš termiņā, pat kuru vienojas tirdzniecības atļaujas turētājs un attiecīgā iestāde.

### 3.4. Darba dalīšanas novērtējums, ietverot zāles, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru

Saņemot paziņojumu par darba dalīšanu, kas skar vismaz vienu saskaņā ar centralizēto procedūru piešķirtu tirdzniecības atļauju, Aģentūra to izskata turpmāk izklāstītajā veidā.

Aģentūra apstiprina derīga pieteikuma saņemšanu par darba dalīšanu. Aģentūra sāk procedūru tūlīt pēc derīga pieteikuma saņemšanas apstiprināšanas. Procedūras sākumā atļaujas turētājs tiek informēts par apstiprināto procedūras grafiku.

Aģentūra ieceļ referentu (un dažos gadījumos līdzreferentu) novērtēšanas procedūras vadīšanai.

Parasti darba dalīšanas procedūrām piemēro 60 dienu novērtēšanas periodu vai 90 dienu novērtēšanas periodu attiecībā uz Izmaiņu regulas V pielikuma 2. daļā minētajām izmaiņām. Tomēr atsauces iestāde minēto periodu var saīsināt, ņemot

vērā jautājuma steidzamību, jo īpaši saistībā ar drošuma jautājumiem, vai pagarināt līdz 90 dienām attiecībā uz V pielikuma 1. daļā minētajām izmaiņām vai izmaiņu grupēšanu saskaņā ar Izmaiņu regulas 7. panta 2. punkta c) apakšpunktu vai 13. d) panta 2. punkta c) apakšpunktu.

Novērtēšanas periodā Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja vai Veterināro zāļu komiteja var pieprasīt papildu informāciju. Atļaujas turētājam nosūta papildu informācijas pieprasījumu vai turpmāku papildu informācijas pieprasījumu, pievienojot grafiku, kurā norādīts datums, līdz kuram jāiesniedz pieprasītie dati, un atbilstošā gadījumā – pagarinātais novērtēšanas periods.

Procedūra tiek apturēta līdz brīdim, kamēr ir saņemta papildu informācija. Parasti piemēro vienu mēnesi ilgu pārtraukuma periodu. Par pārtraukuma periodiem, kas pārsniedz vienu mēnesi, atļaujas turētājs nosūta Aģentūrai pamatotu lūgumu, lai saņemtu Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas vai Veterināro zāļu komitejas piekrišanu.

Attiecībā uz turpmāku papildu informācijas pieprasījumu parasti piemēro papildu pārtraukumu līdz vienam mēnesim. Pamatotos gadījumos var piemērot pārtraukumu, kas nepārsniedz divus mēnešus.

Komiteja var izvērtēt atbildes 30 vai 60 dienu laikā atkarībā no tā, cik sarežģīta un apjomīga ir tirdzniecības atļaujas turētājam pieprasītā informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai vai Veterināro zāļu komitejai var sniegt mutisku skaidrojumu, ja to pieprasa attiecīgā komiteja vai attiecīgā gadījumā tirdzniecības atļaujas turētājs.

### 3.5. Darba dalīšanas novērtējuma rezultāti, ietverot zāles, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru

Līdz novērtēšanas perioda beigām Aģentūra pieņem atzinumu par pieteikumu, tostarp novērtējuma ziņojumu. Aģentūra informē atļaujas turētāju un attiecīgās dalībvalstis (vajadzības gadījumā). Ja atļaujas turētāji nepiekrīt atzinumam, viņi var pieprasīt atzinuma pārskatīšanu saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 9. panta 2. punktā un 34. panta 2. punktā izklāstīto procedūru.

Ja Aģentūras atzinums ir labvēlīgs un izmaiņas ietekmē Komisijas lēmuma(-u), ar kuru(-iem) piešķir tirdzniecības atļauju, noteikumus, Aģentūra nosūta Komisijai savu atzinumu un tā pamatojumu, kā arī dokumentus, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai.

Ja Aģentūra uzskata, ka atsevišķas izmaiņas nav pieņemamas, atzinumam ir jāpievieno to izmaiņu saraksts, kas nav uzskatāmas par pieņemamām. Izmaiņas ir uzskatāmas par pieņemamām tikai attiecībā uz atsevišķām konkrētām zālēm.

Pēc labvēlīga atzinuma saņemšanas no attiecīgajām dalībvalstīm vai Komisijas veic turpmāk minētos pasākumus.

— Attiecībā uz zālēm, kas ir reģistrētas saskaņā ar savstarpējās atzīšanas procedūru vai valsts procedūrām, attiecīgajām dalībvalstīm 60 dienu laikā ir jāapstiprina atzinums, attiecīgi jāinformē Aģentūra un vajadzības gadījumā jāgroza valsts tirdzniecības atļaujas, ja ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai.

Nelielas IB tipa izmaiņas (izņemot tās izmaiņas, kuras ietilpst vienā grupā ar nozīmīgām II tipa izmaiņām) var ieviest pēc labvēlīga Aģentūras atzinuma saņemšanas.

Nozīmīgas II tipa izmaiņas (un tās nelielās IB tipa izmaiņas, kas ietilpst vienā grupā ar II tipa izmaiņām) var ieviest 30 dienu laikā pēc labvēlīga atzinuma saņemšanas no Aģentūras, ja i) attiecīgajām dalībvalstīm ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai un ii) pieteikums nav nodots izskatīšanai.

— Attiecībā uz zālēm, kas reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru, Komisija vajadzības gadījumā un ar nosacījumu, ka ir iesniegti dokumenti, kas ir vajadzīgi tirdzniecības atļaujas grozīšanai, divu mēnešu laikā groza attiecīgo(-ās) atļauju(-as) šādos gadījumos:

- i) izmaiņas, kas ir saistītas ar jaunas terapeitiskas indikācijas pievienošanu vai esošās indikācijas grozījumiem;
- ii) izmaiņas, kas saistītas ar jaunu kontrindikāciju pievienošanu;
- iii) izmaiņas, kas saistītas ar zāļu devas maiņu;
- iv) izmaiņas, kas saistītas ar mērķsugas, no kuras neiegūst pārtiku, pievienošanu vai esošās sugas maiņu veterinārām zālēm;
- v) veterinārai vakcīnai – izmaiņas, kas saistītas ar serotipa, celma, antigēna vai serotipu, celmu vai antigēnu kombinācijas aizstāšanu vai papildināšanu;
- vi) izmaiņas, kas saistītas ar aktīvās vielas izmaiņām sezonas, pirmspandēmijas vai pandēmijas vakcīnā pret cilvēku gripu;
- vii) izmaiņas, kas saistītas ar zāļu izdalīšanās perioda maiņu veterinārajām zālēm;
- viii) veterinārajām zālēm – citas II tipa izmaiņas, kas paredzētas, lai īstenotu grozījumus lēmumā, ar ko piešķir tirdzniecības atļauju, saistībā ar ievērojamām bažām par sabiedrības veselību vai dzīvnieku veselību vai vidi.

Citu izmaiņu gadījumā Komisija groza lēmumu par tirdzniecības atļaujas piešķiršanu ne vēlāk kā 12 mēnešu laikā.

Nelielas IB tipa izmaiņas (izņemot tās izmaiņas, kuras ietilpst vienā grupā ar nozīmīgām II tipa izmaiņām) var ieviest pēc labvēlīga Aģentūras atzinuma saņemšanas.

Nozīmīgas II tipa izmaiņas (un tās nelielās IB tipa izmaiņas, kas ietilpst vienā grupā ar II tipa izmaiņām), izņemot izmaiņas, kuru veikšanai divu mēnešu laikā ir jāpieņem Komisijas lēmums, var ieviest 30 dienu laikā pēc labvēlīga atzinuma saņemšanas no Aģentūras, ja attiecīgajai dalībvalstij ir iesniegti dokumenti, kas vajadzīgi tirdzniecības atļaujas(-u) grozīšanai.

#### 4. PIELIKUMS

Šo pielikumu veido četras nodaļas, kurās klasificētas šādas izmaiņas: A – administratīvās izmaiņas, B – kvalitātes izmaiņas, C – drošuma, iedarbīguma un farmakovigilances izmaiņas un D – plazmas pamatlīnijas un vakcīnas antigēna pamatlīnijas īpašās izmaiņas.

Ja šajā pielikumā norāda atsauci uz konkrētām izmaiņām, attiecīgās izmaiņas apzīmē, izmantojot simbolus X.N.x.n ("izmaiņu kods"):

- X ir lielais burts, ar ko apzīmē šā pielikuma nodaļu, kurā ir izklāstītas izmaiņas (piemēram, A, B, C vai D),
- N ir romiešu cipars, ar ko apzīmē nodaļā iekļauto iedaļu, kurā ir izklāstītas izmaiņas (piemēram, I, II, III u. c.),
- ar x apzīmē iedaļas apakšiedaļu, kurā ir izklāstītas izmaiņas (piemēram, a, b, c u. c.),
- n ir numurs, kas piešķirts konkrētām izmaiņām šajā pielikumā (piemēram, 1, 2, 3 u. c.).

Katrā pielikuma nodaļā ir sniegta šāda informācija:

- tādu izmaiņu uzskaitījums, kuras ir jāklasificē kā nelielas IA tipa izmaiņas vai nozīmīgas II tipa izmaiņas saskaņā ar Izmaiņu regulas 2. pantā un II pielikumā noteiktajām definīcijām. Pielikumā arī ir norādīts, par kuru nelielu IA tipa izmaiņu ieviešanu ir nekavējoties jāziņo saskaņā ar Izmaiņu regulas 8. panta 1. punktu,
- tādu izmaiņu saraksts, kuras būtu jāuzskata par nelielām IB tipa izmaiņām. Ir norādīts, ka saskaņā ar Izmaiņu regulas 3. pantu šo kategoriju piemēro pēc noklusējuma. Attiecīgi šajā pielikumā nav sniegts izsmelošs šīs kategorijas izmaiņu uzskaitījums.

Pielikumā nav minēta papildu attiecināšanas klasifikācija, jo pilnīgs papildu attiecināšanas uzskaitījums ir sniegts Izmaiņu regulas I pielikumā. Visas Izmaiņu regulas I pielikumā minētās izmaiņas ir uzskatāmas par tirdzniecības atļauju papildu attiecināšanu. Citas izmaiņas nav šādi klasificējamās.

Ja attiecībā uz nelielām IA tipa izmaiņām nav izpildīts viens vai vairāki šajā pielikumā minētie nosacījumi, attiecīgās izmaiņas var iesniegt kā IB tipa izmaiņas ("IB tips pēc noklusējuma"), ja vien izmaiņas šajā pielikumā vai ieteikumā atbilstīgi Izmaiņu direktīvas 5. pantam nav īpaši klasificētas kā nozīmīgas II tipa izmaiņas vai ja vien pieteikuma iesniedzējs neuzskata, ka izmaiņas var būtiski ietekmēt zāļu kvalitāti, drošumu vai iedarbīgumu.

Ja kompetentā iestāde uzskata, ka izmaiņas, kas iesniegtas kā IB tips pēc noklusējuma, var būtiski ietekmēt zāļu kvalitāti, drošumu vai iedarbīgumu, tā var pieprasīt, lai pieteikums tiktu atjaunināts un izskatīts kā pieteikums II tipa izmaiņu gadījumā.

Šajā pielikumā "testēšanas procedūra" nozīmē to pašu ko "analītiskā procedūra" un "ierobežojumi" nozīmē to pašu, ko "apstiprināšanas kritēriji". "Specifikācijas parametrs" ir kvalitātes rādītājs, kuram nosaka testēšanas procedūru un ierobežojumus, piemēram, pamatvielas saturs, identitāte, ūdens saturs. Tāpēc specifikācijas parametra pievienošana vai svītrosana ietver tā attiecīgo testa metodi un ierobežojumus.

Ja vienlaikus tiek ieviestas vairākas nelielas izmaiņas (piemēram, attiecībā uz vienu metodi, procesu vai materiālu) vai gadījumos, kad tiek veikts būtisks aktīvās vielas vai gatava produkta kvalitātes informācijas atjauninājums, pieteikuma iesniedzējam, apsverot piemērotu klasifikāciju, ir jāņem vērā šo izmaiņu kopējā ietekme uz zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu un attiecīgi jāiesniedz šīs izmaiņas.

Īpaši apstiprinošie dati IB un II tipa izmaiņām ir atkarīgi no izmaiņu īpatnībām.

Turklāt, ja izmaiņu rezultātā ir jāpārskata zāļu apraksts, etiķete vai lietošanas pamācība (kopā saukti "informācija par zālēm"), šī pārskatīšana uzskatāma par minēto izmaiņu daļu. Šādos gadījumos atjaunināto informāciju par zālēm iesniedz kā daļu no pieteikuma ar attiecīgajiem tulkojumiem. Atsauces dalībvalstij, valsts kompetentajai iestādei vai Aģentūrai ir jāiesniedz maketi vai paraugi.

Kompetentajām iestādēm nav jāpaziņo par atjauninātu Eiropas Farmakopejas vai dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju, ja reģistrētu zāļu dokumentācijā ir atsauce uz "pašreizējo redakciju". Pieteikuma iesniedzējiem tiek atgādināts, ka atbilstība atjauninātajai monogrāfijai ir jānodrošina sešu mēnešu laikā.

Visas izmaiņas attiecībā uz tādas dokumentācijas saturu, kas iesniegta Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta iegūšanai, jāiesniedz Eiropas Zāļu kvalitātes direktorātā (EDQM). Taču, ja pēc tam, kad šīs izmaiņas ir novērtējis EDQM, sertifikāts tiek pārskatīts, atbilstīgi jāatjaunina visas attiecīgās tirdzniecības atļaujas.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK I pielikuma III daļas 1. punktu plazmas pamatlietas (PPL) un vakcīnas antigēna pamatlietas (VAPL) izmaiņas veic pēc Izmaiņu regulā noteikto izmaiņu novērtēšanas procedūru veikšanas. Tāpēc šo pamatnostādņu D nodaļā ir uzskaitītas izmaiņas, kuras ir raksturīgas šādām PPL vai VAPL. Pēc šo izmaiņu pārskatīšanas ir jāatjaunina attiecīgās tirdzniecības atļaujas saskaņā ar šo pamatnostādņu B nodaļas V iedaļu. Ja dokumentācija par cilvēka plazmu, ko izmanto kā izejvielu no plazmas iegūtu zāļu izgatavošanai, netiek iesniegta kā PPL, šīs tirdzniecības atļaujas dokumentācijā minētās izejvielas izmaiņas arī veic saskaņā ar šo pielikumu.

Šajā pielikumā norādītās atsauces uz tirdzniecības atļaujas dokumentācijas izmaiņām nozīmē pievienošanu, aizstāšanu vai svītrosšanu, ja vien nav noteikts citādi. Ja grozījumi dokumentācijā attiecas tikai uz redakcionālām izmaiņām, šādas izmaiņas parasti neiesniedz kā atsevišķas izmaiņas, bet tās var iekļaut izmaiņās, kas attiecas uz konkrēto dokumentācijas daļu. Šādos gadījumos pieteikuma veidlapā skaidri jānorāda, ka izmaiņas ir redakcionālas, un jāiesniedz apliecinājums, ka attiecīgās dokumentācijas daļas saturs redakcionālo izmaiņu rezultātā nav mainīts un nepārsniedz iesniegto izmaiņu satura būtību. Jāņem vērā, ka redakcionālas izmaiņas ietver novecojuša vai lieka teksta svītrosšanu, bet tās neietver specifikācijas parametru vai ražošanas procesa aprakstu svītrosšanu.

## PIELIKUMS

<i>Temats / izmaiņu joma</i>	<i>Izmaiņas</i>	<i>Lappuse</i>
A. <b>ADMINISTRATĪVĀS IZMAIŅAS</b> .....	1–8	21
B. <b>KVALITĀTES IZMAIŅAS</b> .....		23
I. <b>Aktīvā viela</b> .....		23
a) Ražošanas process .....	1–5	23
b) Aktīvās vielas kontrole .....	1–2	28
c) Trauka aizvākuma sistēma .....	1–3	30
d) Stabilitāte .....	1	33
e) Izstrādes intervāls un pēc apstiprināšanas veikto izmaiņu pārvaldības protokols .....	1–5	34
II. <b>Gatavais produkts</b> .....		35
a) Apraksts un sastāvs .....	1–6	35
b) Ražošanas process .....	1–5	40
c) Palīgvielu kontrole .....	1–4	47
d) Gatavā produkta kontrole .....	1–3	50
e) Trauka aizvākuma sistēma .....	1–7	52
f) Stabilitāte .....	1	57
g) Izstrādes intervāls un pēc apstiprināšanas veikto izmaiņu pārvaldības protokols .....	1–5	59
h) Nejaušo faktoru drošums .....	1	60
III. <b>CEP/TSE/monogrāfijas</b> .....	1–2	61
IV. <b>Medicīnas ierīces</b> .....	1–3	64
V. <b>Tirdzniecības atļauju izmaiņas citu regulatīvu procedūru rezultātā</b> .....		66
a) PPL/VAPL .....	1–2	66
b) Lietas nodošana izskatīšanai .....	1	67
C. <b>DROŠUMA, IEDARBĪGUMA, FARMAKOVIGILANCES IZMAIŅAS</b> .....		68
I. <b>Cilvēkiem paredzētās un veterinārās zāles</b> .....	1–13	68
II. <b>Veterinārās zāles – īpašas izmaiņas</b> .....	1–8	73
D. <b>PPL/VAPL</b> .....	1–23	74

## A. ADMINISTRATĪVĀS IZMAIŅAS

A.1. Tirdzniecības atļaujas turētāja nosaukuma un/vai adreses izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

1. Tirdzniecības atļaujas turētājs paliek tā pati juridiskā persona.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās oficiālās iestādes (piemēram, tirdzniecības palātas) izsniegts oficiāls dokuments, kurā ir norādīts jaunais nosaukums vai jaunā adrese.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

A.2. Zāļu nosaukuma (piešķirtā) izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Centralizēti reģistrētas zāles	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Dalībvalstī reģistrētas zāles		2	IB

**Nosacījumi**

1. EMA pārbaude par jaunā nosaukuma pieņemamību ir pabeigta, un rezultāts ir pozitīvs.

**Dokumentācija**

1. EMA akceptēšanas vēstules kopija par jaunā (piešķirtā) nosaukuma pieņemamību.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

A.3. Aktīvās vielas vai palīgvielas nosaukuma izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1, 2	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

1. Aktīvā viela / palīgviela nemainās.
2. Pirms šo izmaiņu ieviešanas produktīvajiem dzīvniekiem paredzēto veterināro zāļu jaunais nosaukums ir publicēts Eiropas Parlamenta un Padomes 2009. gada 6. maija Regulā (EK) Nr. 470/2009, ar ko nosaka Kopienas procedūras farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku pieļaujamo daudzumu noteikšanai dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktos, ar ko atceļ Padomes Regulu (EEK) Nr. 2377/90 un groza Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/82/EK un Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004.

**Dokumentācija**

1. PVO apstiprināšanas apliecinājums vai SNN saraksta kopija. Attiecīgā gadījumā pierādījums, ka izmaiņas ir saskaņā ar Eiropas Farmakopeju. Attiecībā uz augu izcelsmes zālēm apliecinājums, ka nosaukums atbilst Norādījumiem par augu izcelsmes zāļu kvalitāti un Pamatnostādnēm par augu izcelsmes vielu un augu izcelsmes preparātu uzskaitījumu (tradicionālās) augu izcelsmes zālēs.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

A.4. Aktīvās vielas (ja tā ir minēta tehniskajā dokumentācijā) ražošanas procesā izmantotās aktīvās vielas, izejvielas, reaģenta vai starpprodukta ražotāja (tostarp attiecīgā gadījumā kvalitātes kontroles iestādes) vai AVPL turētāja vai piegādātāja, ja apstiprinātājā dokumentācijā nav iekļauts Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts, vai jaunas palīgvielas (ja tā ir minēta tehniskajā dokumentācijā) ražotāja nosaukuma un/vai adreses izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2, 3	IA

**Nosacījumi**

1. Ražotne un ražošanas process nemainās.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās oficiālās iestādes (piemēram, tirdzniecības palātas) izsniegts oficiāls dokuments, kurā norādīts jaunais nosaukums un/vai jaunā adrese.
2. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
3. Aktīvās vielas pamatlietas turētāja nosaukuma izmaiņu gadījumā – atjaunināta "piekļuves pilnvara".

A.5. Gatavā produkta ražotāja/importētāja nosaukuma un/vai adreses izmaiņas (tostarp attiecībā uz sēriju izlaidēm vai kvalitātes kontroles testēšanas iestādēm)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Pasākumi, par kuriem atbild ražotājs/importētājs, ietver sēriju izlaidi	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Pasākumi, par kuriem atbild ražotājs/importētājs, neietver sēriju izlaidi	1	1, 2	IA

**Nosacījumi**

1. Ražotne, kurai tiek mainīts nosaukums un/vai adrese, un ražošanas process nemainās.

**Dokumentācija**

1. Grozītās ražošanas atļaujas kopija, ja tāda ir, vai attiecīgās oficiālās iestādes (piemēram, tirdzniecības palātas vai, ja tās izdots dokuments nav pieejams, regulatīvās aģentūras) izdots oficiāls dokuments, kurā ir norādīts jaunais nosaukums un/vai adrese.
2. Vajadzības gadījumā atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgi "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp attiecīgā gadījumā pārskatītā informācija par zālēm.

A.6. ATĶ koda / veterināro zāļu ATĶ koda izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2	IA

**Nosacījumi**

1. PVO piešķirtā vai mainītā ATĶ koda / veterināro zāļu ATĶ koda radītās izmaiņas.

**Dokumentācija**

1. Apstiprināšanas apliecinājums (izdevusi PVO) vai ATĶ (veterināro zāļu ATĶ) kodu saraksta kopija.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

A.7. Ražotņu (aktīvās vielas, starpprodukta vai gatavā produkta ražotnes, iepakojšanas uzņēmuma, par sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja un par sērijas kontroli atbildīgā uzņēmuma vai izejvielas, reaģenta vai palīgvielas piegādātāja) svīturošana (ja minēta dokumentācijā) (*)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1, 2	1, 2	IA

**Nosacījumi**

1. Ir jāpaliek vismaz vienai iepriekš pilnvarotai ražotnei/ražotājam, kas veic tādu pašu funkciju, uz kādu attiecas svītrosana. Attiecīgos gadījumos vismaz viens par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs, kas spēj sertificēt produkta testēšanu sērijas izlaidē ES/EEZ, turpina darboties ES/EEZ.
2. Svītrosanas iemesls nevar būt būtiski ar ražošanu saistīti trūkumi.

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda "pašreizējie" un "ierosinātie" ražotāji, kā minēts tirdzniecības atļauju pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā.
2. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp attiecīgos gadījumos pārskatītā informācija par zālēm.

(\*) Piezīme: ja iestādes ir paziņojušas par nodomu veikt inspekciju, nekavējoties ziņo par attiecīgās vietas svītrosanu.

A.8. Revīzijas datuma izmaiņas aktīvās vielas ražotāja atbilstības LRP pārbaudei (*)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			IA

**Dokumentācija**

1. Gatavā produkta ražotāja rakstisks apstiprinājums, kurā apstiprināta aktīvās vielas ražotāja atbilstība labas tirdzniecības prakses principiem un pamatnostādņēm.

(\*) Piezīme: šīs izmaiņas nav piemērojamas, ja informācija iestādēm ir nodota citā veidā (piemēram, izmantojot tā dēvēto "KP apliecinājumu").

**B. KVALITĀTES IZMAIŅAS****B.I. AKTĪVĀ VIELA****B.I.a) Ražošanas process**

B.I.a.1. Aktīvās vielas ražošanas procesā izmantotās izejvielas/reagenta/starpprodukta ražotāja izmaiņas vai aktīvās vielas ražotāja (tostarp attiecīgā gadījumā kvalitātes kontroles testēšanas iestādes) izmaiņas, ja apstiprinātājā dokumentācijā neietilpst Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Ierosinātais ražotājs un pašreiz apstiprinātais ražotājs pārstāv vienu un to pašu farmācijas grupu	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA <sub>IN</sub>
b) Aktīvās vielas ražotāja pieteikums, kas pamatots ar AVPL			II
c) Ierosinātais ražotājs izmanto būtiski atšķirīgu sintēzes veidu vai ražošanas apstākļus, kas var mainīt svarīgus aktīvās vielas kvalitātes rādītājus, piemēram, piemaisījumu kvalitatīvo un/vai kvantitatīvo sastāvu, kam nepieciešama kvalificēšana, vai fizikāli ķīmiskās īpašības, kas ietekmē biopieejamību			II
d) Jauns tāda materiāla ražotājs, kuram ir jāpārbauda dati par vīrusu drošību un/vai TSE risku			II

e) IZMAIŅAS IR SAISTĪTAS AR BIOLĒGISKI AKTĪVU VIELU VAI IZEJVIELU/REAĢENTU/STARPPRODUKTU, KO IZMANTO BIOLĒGISKĀS/IMUNOLĒGISKĀS IZCELSMES ZĀĻU RAŽOŠANĀ			II
f) IZMAIŅAS, KAS ATTIECAS UZ AKTĪVĀS VIELAS KVALITĀTES KONTROLES TESTĒŠANAS KĀRTĪBU – VIETAS, KUR NOTIEK SĒRIJAS KONTROLE/TESTĒŠANA, AIZSTĀŠANA VAI PIEVIENOŠANA	2, 4	1, 5	IA
g) JAUNA AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJA PIETEIKUMS, KAS NAV PAMATOTS AR AVPL UN RADA VAJADZĪBU VEIKT BŪTISKU ATJAUNINĀJUMU ATTIECĪGĀJĀ DOKUMENTĀCIJAS AKTĪVĀS VIELAS SADAĻĀ			II
h) ALTERNATĪVAS STERILIZĀCIJAS VIETAS IEKĻAUSĀNA SAISTĪBĀ AR AKTĪVO VIELU, IZMANTOJOT EIROPAS FARMAKOPEJAS METODEĪ		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) JAUNAS MIKRONIZĒŠANAS VIETAS IEKĻAUSĀNA	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j) IZMAIŅAS, KAS ATTIECAS UZ BIOLĒGISKI AKTĪVĀS VIELAS KVALITĀTES KONTROLES TESTĒŠANAS KĀRTĪBU: VIETAS, KURĀ VEIC SĒRIJU KONTROLI/TESTĒŠANU, TOSTARP IZMANTOJOT BIOLĒGISKO/IMUNOLĒGISKO/IMUNOĶĪMISKO METODEĪ, AIZSTĀŠANA VAI PIEVIENOŠANA			II
k) JAUNA PAMATŠŪNU BANKAS UN/VAI DARBA ŠŪNU BANKU UZGLABĀŠANAS VIETA		1, 5	IB

#### Nosacījumi

1. Izejvielu un reaģentu specifiskācijas (tostarp testi ražošanas gaitā, visu materiālu analīzes metodes) ir identiskas jau apstiprinātajām. Starpproduktu un aktīvo vielu specifiskācijas (tostarp testi ražošanas gaitā, visu materiālu analīzes metodes), sagatavošanas metode (tostarp sērijas apjoms) un sīki izstrādāts sintēzes veids ir identisks jau apstiprinātajām.
2. Aktīvā viela nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes viela vai sterila viela.
3. Ja procesā izmanto cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiālu, ražotājs neizmanto jaunu piegādātāju, attiecībā uz kuru ir jāveic vīrusu drošības novērtējums vai novērtējums par atbilstību spēkā esošajiem *Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētajām un veterinārajām zālēm*.
4. Metodes nodošana no iepriekšējās vietas uz jauno vietu ir sekmīgi pabeigta.
5. Aktīvās vielas daļiņu izmērs un attiecīgā analīzes metode nemainās.

#### Dokumentācija

1. Vajadzības gadījumā attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārajām zālēm).
2. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgā gadījumā AVPL turētāja apliecinājums, ka sintēzes ceļš (vai attiecīgos gadījumos, ja zāles ir augu izcelsmes, sagatavošanas metode, ģeogrāfiskā izcelsme, zāļu augu ieguve un ražošanas process), kvalitātes kontroles procedūras un aktīvās vielas un izejvielas/reaģenta/starpprodukta specifiskācijas aktīvās vielas ražošanas procesā (attiecīgos gadījumos) neatšķiras no iepriekš apstiprinātajiem.
3. Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts visiem jauniem materiāla ieguves avotiem vai attiecīgos gadījumos dokumentārs pierādījums tam, ka konkrēto TSE riska materiāla avotu iepriekš ir novērtējusi kompetentā iestāde un ir pierādīts, ka tas atbilst spēkā esošajiem *Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētajām un veterinārajām zālēm*. Jānorāda šāda informācija: ražotāja nosaukums, sugas un audi, no kuriem materiāls ir atvasināts, donordzīvnieku izcelsmes valsts, materiāla izmantošana un iepriekšējā apstiprināšana. Attiecībā uz centralizēto procedūru šī informācija ir jāiekļauj atjauninātā TSE A tabulā (un attiecīgos gadījumos B tabulā).



4. Vismaz divu aktīvās vielas sēriju (minimālā eksperimentālā sērija) analīzes dati no pašreizējiem un ierosinātajiem ražotājiem/ražotnēm (salīdzinošās tabulas veidā).
5. Izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda “pašreizējie” un “ierosinātie” ražotāji, kā minēts tirdzniecības atļaujas pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā.
6. Visu pieteikumā minēto tirdzniecības atļauju turētāju noteikto kvalificēto personu (KP) apliecinājumi, ja aktīvo vielu izmanto kā izejvielu, un visu pieteikumā minēto tirdzniecības atļauju turētāju noteikto kvalificēto personu (KP), kuras ir atbildīgas par sērijas izlaidi, apliecinājumi. Šajos apliecinājumos ir jānorāda, ka pieteikumā minētais(-ie) aktīvās vielas ražotājs(-i) darbojas saskaņā ar sīki izstrādātām labas ražošanas prakses pamatnostādņiem attiecībā uz izejvielām. Noteiktos gadījumos ir pieļaujams, ka tiek iesniegts tikai viens apliecinājums; skatīt piezīmi attiecībā uz izmaiņām B.II.b.1.
7. Vajadzības gadījumā aktīvās vielas ražotāja apņemšanās informēt tirdzniecības atļaujas turētāju par izmaiņām aktīvās vielas ražošanas procesā, specifikācijās un testēšanas procedūrā.
8. Pierādījums tam, ka ierosinātajai ražotnei ir atbilstoša atļauja zāļu formas vai produkta ražošanai vai attiecīgās ražošanas procedūras izmantošanai, proti:

ražotnei, kas atrodas ES/EEZ dalībvalstī – spēkā esošās ražošanas atļaujas kopija. Pietiks ar atsauci uz *EudraGMP* datubāzi;

ražotnei, kas neatrodas ES/EEZ dalībvalstī, ja starp attiecīgo valsti un ES ir noslēgts savstarpējas atzīšanas nolīgums (SAN) par labu ražošanas praksi (LRP), – attiecīgās kompetentās iestādes pēdējo triju gadu laikā izdots LRP sertifikāts;

ražotnei, kas neatrodas ES/EEZ dalībvalstī, ja nav noslēgts šāds savstarpējas atzīšanas nolīgums, – vienas no ES/EEZ dalībvalsts inspekcijas dienesta pēdējo triju gadu laikā izdots LRP sertifikāts. Pietiks ar atsauci uz *EudraGMP* datubāzi.

B.I.a.2. Izmaiņas aktīvās vielas ražošanas procesā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas aktīvās vielas ražošanas procesā	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Būtiskas izmaiņas aktīvās vielas ražošanas procesā, kas var būtiski ietekmēt zāļu kvalitāti, drošumu vai iedarbīgumu			II
c) Izmaiņas, kas attiecas uz bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes vielu vai citas ķīmiski iegūtas vielas izmantošanu bioloģiskās/immunoloģiskās vielas ražošanā, kas var būtiski ietekmēt zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu un nav saistītas ar protokolu			II
d) Izmaiņas attiecas uz augu izcelsmes zālēm un uz kādu no šiem aspektiem: ģeogrāfiskā izcelsme, ražošanas process vai ražošana			II
e) Nelielas izmaiņas aktīvās vielas pamatlīnijas ierobežotas pieejamības daļā		1, 2, 3, 4	IB

#### Nosacījumi

1. Piemaisījumu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā sastāvā vai fizikāli ķīmiskajās īpašībās nav nelabvēlīgu izmaiņu.
2. Sintēzes ceļš ir tāds pats, t. i., starpprodukti ir tie paši un procesā netiek izmantoti jauni reaģenti, katalizatori vai šķīdinātāji. Ja zāles ir augu izcelsmes, nemainās ģeogrāfiskā izcelsme, augu izcelsmes vielas ražošana un ražošanas process.

3. Aktīvās vielas vai starpprodukta specififikācijas nemainās.
4. Attiecīgos gadījumos izmaiņas ir pilnībā aprakstītas aktīvās vielas pamatlietas atklātajā ("pieteikuma iesniedzēja") daļā.
5. Aktīvā viela nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes viela.
6. Izmaiņas neattiecas uz augu izcelsmes zāļu ģeogrāfisko izcelsmi, ražošanas procesu vai ražošanu.
7. Izmaiņas neattiecas uz aktīvās vielas pamatlietas ierobežotas pieejamības daļu.

#### Dokumentācija

1. Dokumentācijas attiecīgās(-o) daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm) un attiecīgos gadījumos apstiprinātās aktīvās vielas pamatlietas grozījumi, tostarp pašreizējā procesa un jaunā procesa tiešs salīdzinājums.
2. Vismaz divu sēriju (minimālais eksperimentālo sēriju skaits), kas saražotas saskaņā ar pašreiz apstiprināto un ierosināto ražošanas procesu, analīzes dati (salīdzinošās tabulas veidā).
3. Aktīvās vielas apstiprināto specififikāciju kopijas.
4. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja apliecinājums, ka nav mainīts piemaisījumu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs vai fizikāli ķīmiskās īpašības, ka sintēzes ceļš ir tāds pats un ka aktīvās vielas vai starpproduktu specififikācijas nemainās.

Piezīme: saistībā ar ķīmiski aktīvu vielu B.I.a.2.b izmaiņām šie noteikumi attiecas uz būtiskām sintēzes ceļa vai ražošanas apstākļu izmaiņām, kuras var mainīt būtiskus aktīvās vielas kvalitātes rādītājus, piemēram, piemaisījumu kvalitatīvo un/vai kvantitatīvo sastāvu, kam nepieciešama kvalificēšana, vai fizikāli ķīmiskās īpašības, kas ietekmē biopieejamību.

B.I.a.3. Aktīvās vielas vai starpprodukta, ko izmanto aktīvās vielas ražošanas procesā, sērijas apjoma (tostarp sērijas apjoma diapazona) izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Apjoma palielināšanās līdz 10 reizēm salīdzinājumā ar sākotnēji apstiprināto sērijas apjomu	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Apjoma samazināšanās līdz 10 reizēm	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Lai veiktu izmaiņas, ir nepieciešams bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes aktīvās vielas salīdzināmības novērtējums			II
d) Apjoma palielināšanās vairāk nekā 10 reizes salīdzinājumā ar sākotnēji apstiprināto sērijas apjomu		1, 2, 3, 4	IB
e) Bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes aktīvās vielas sērijas palielināšana/samazināšana bez ražošanas procesa izmaiņām (piemēram, ražošanas līnijas dubultošana)		1, 2, 3, 4	IB

#### Nosacījumi

1. Izmaiņas ražošanas paņēmienos ir tikai tādas, kādas vajadzīgas apjoma palielināšanai vai samazināšanai, piemēram, dažādu izmēru iekārtu izmantošana.
2. Attiecībā uz ierosināto sērijas apjomu jābūt pieejamiem vismaz divu sēriju testu rezultātiem atbilstoši specififikācijām.
3. Attiecīgais produkts nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles.
4. Izmaiņas negatīvi neietekmē procesa reproducējamību.
5. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.

6. Aktīvās vielas/starpproduktu specifiskācijas nemainās.
7. Aktīvā viela nav sterila.
8. Sērijas apjoms līdz 10 reizēm pārsniedz sērijas apjomu, kas tika paredzēts, piešķirot tirdzniecības atļauju vai veicot turpmākas izmaiņas, kuras netika apstiprinātas kā IA tipa izmaiņas.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Ierosinātajam sērijas apjomam atbilstošo testēto sēriju numuri.
3. Sērijas analīzes dati (salīdzinošās tabulas veidā) vismaz vienai aktīvās vielas vai attiecīgos gadījumos starpprodukta produkcijas sērijai, kas saražota atbilstoši pašreiz apstiprinātajam un ierosinātajam sērijas apjomam. Tirdzniecības atļaujas turētājs pēc pieprasījuma sagatavo un iesniedz (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) divu nākamo pilnu produkcijas sēriju datus, ja tie neatbilst specifiskācijai.
4. Aktīvās vielas (un attiecīgos gadījumos starpprodukta) apstiprināto specifiskāciju kopijas.
5. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja apliecinājums, ka izmaiņas ražošanas paņēmienos ir tikai tādas, kādas vajadzīgas apjoma palielināšanai vai samazināšanai, piemēram, dažādu izmēru iekārtu izmantošana, ka izmaiņas negatīvi neietekmē procesa reproducējamību, ka izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā, ka to iemesls nav stabilitātes apsvērumi un ka aktīvās vielas/starpproduktu specifiskācijas nemainās.

B.I.a.4. Izmaiņas testos, ko izdara ražošanas gaitā, vai ierobežojumos, kurus piemēro aktīvās vielas ražošanas laikā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku ražošanas procesa ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ražošanas gaitā veicamu jaunu testu un ierobežojumu iekļaušana	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ražošanas gaitā veicama nebūtiska testa svītrosana	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Ražošanas gaitā veicamu apstiprinātu testu ierobežojumu paplašināšana, kas var būtiski ietekmēt aktīvās vielas vispārējo kvalitāti			II
e) Ražošanas gaitā veicamu testu svītrosana, kas var būtiski ietekmēt aktīvās vielas vispārējo kvalitāti			II
f) Ražošanas gaitā veicama testa pievienošana vai aizstāšana drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 6	IB

#### Nosacījumi

1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifiskāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas tirdzniecības atļaujas pieteikuma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā).
2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā, piemēram, jauns, nekvalificēts piemaisījums; kopējo piemaisījumu ierobežojumu izmaiņas.
3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testēšanas procedūra nemainās, vai testēšanas procedūras izmaiņas ir nelielas.
5. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.

6. Jaunā testa metode nav bioloģiskā/imunoloģiskā/imunoķīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakojejas mikrobioloģiskās metodes).
7. Specifikācijas parametrs neattiecas uz būtisko parametru, – piemēram, ne uz vienu no turpmāk minētajiem parametriem: pamatvielas saturu, piemaisījumiem (ja vien aktīvās vielas ražošanā noteikti nav izmantots konkrēts šķīdinātājs), nevienu būtisku fizisku rādītāju, piemēram, daļiņu izmēru, tilpummasas blīvumu vai tilpummasas blīvumu pēc sablīvēšanas, identitātes testu, ūdeni, jebkuru prasību mainīt pārbauciņu biežumu.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējo un ierosināto testu, ko izdara ražošanas gaitā, salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par jaunām farmakojejas neesošām analīzes metodēm un validācijas datiem.
4. Divu aktīvās vielas produkcijas sēriju (triju produkcijas sēriju attiecībā uz bioloģiskās izcelsmes zālēm, ja nav noteikts citādi) analīzes dati par visiem specifiskāciju parametriem.
5. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja pamatojums/riska novērtējums, kas apliecina, ka testi, ko izdara ražošanas gaitā, nav būtiski vai ka šādi testi ir novecojuši.
6. Tirdzniecības atļaujas turētāja (TAT) vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja sagatavots jaunā testa, ko izdara ražošanas gaitā, un ierobežojumu piemērotības pamatojums.

B.I.a.5. Izmaiņas, kas attiecas uz cilvēkiem paredzēto sezonas, pirmspandēmijas vai pandēmijas pretgripas vakcīnas aktīvo vielu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Cilvēkiem paredzētās sezonas, pirmspandēmijas vai pandēmijas pretgripas vakcīnas celma(-u) aizstāšana			II

#### B.I.b) Aktīvās vielas kontrole

B.I.b.1. Izmaiņas, kas attiecas uz specifiskāciju parametriem un/vai aktīvās vielas, izejvielas/starpprodukta/reaģenta, ko izmanto aktīvās vielas ražošanas procesā, ierobežojumiem	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana zālēm, uz ko attiecas oficiālā kontroles iestādes sērijas izlaide	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Jauna specifiskācijas parametra pievienošana specifiskācijai kopā ar atbilstīgu testa metodi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Nebūtiska specifiskācijas parametra svīturošana (piemēram, novecojuša parametra svīturošana)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Specifiskācijas parametra svīturošana, kas var būtiski ietekmēt aktīvās vielas un/vai gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
f) Izmaiņas, kas neattiecas uz apstiprinātiem aktīvās vielas specifiskāciju ierobežojumiem			II

g) Izejvielu/starpproduktu apstiprināto specifikāciju ierobežojumu paplašināšana, kas var būtiski ietekmēt aktīvās vielas un/vai gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
h) Specifikācijas parametra ar tā attiecīgo testa metodi pievienošana vai aizstāšana (izņemot attiecībā uz bioloģiski vai imunoloģiski aktīvu vielu) drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) Ja Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā aktīvajai vielai nav monogrāfijas, specifikācijas izmaiņas, pārejot no iekšējās farmakopejas uz neoficiālo farmakopeju vai trešās valsts farmakopeju		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Nosacījumi

1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifikāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas tirdzniecības atļaujas pieteikuma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā).
2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā, piemēram, jauns, nekvalificēts piemaisījums; kopējo piemaisījumu ierobežojumu izmaiņas.
3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testēšanas procedūra nemainās, vai testēšanas procedūras izmaiņas ir nelielas.
5. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
6. Testa metode nav bioloģiskā/imunoloģiskā/imunokīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).
7. Visu materiālu gadījumā izmaiņas neattiecas uz genotoksiskiem piemaisījumiem. Ja izmaiņas attiecas uz galīgo aktīvo vielu, kas nav atlikušie šķīdinātāji, kuriem ir jāatbilst ICH/VICH ierobežojumiem, ikvienai jaunai piemaisījumu pārbaudei ir jāatbilst Eiropas Farmakopejai vai dalībvalsts farmakopejai.
8. Specifikācijas parametrs neattiecas uz būtisko parametru – piemēram, ne uz vienu no turpmāk minētajiem parametriem: pamatvielas saturu, piemaisījumiem (ja vien aktīvās vielas ražošanā noteikti nav izmantoti konkrēti šķīdinātāji), nevienu būtisku fizisku rādītāju, piemēram, daļiņu izmēru, tilpummasas blīvumu vai tilpummasas blīvumu pēc sablīvēšanas, identitātes testu, ūdeni, jebkuru prasību veikt izlases pārbaudi.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējo un ierosināto specifikāciju salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas dati.
4. Divu (triju attiecībā uz bioloģiskās izcelsmes zālēm, ja nav noteikts citādi) attiecīgās vielas produkcijas sēriju analīzes dati par visiem specifikāciju parametriem.
5. Attiecīgos gadījumos salīdzināmi gatavā produkta šķīšanas profila dati, ko nosaka vismaz vienai eksperimentālai tāda produkta sērijai, kurš ietver aktīvo vielu, atbilstoši pašreizējai un ierosinātajai specifikācijai. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
6. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja pamatojums / riska novērtējums, kas apliecina, ka ražošanas gaitas parametrs nav būtisks vai ka šādi parametri ir novecojuši.
7. TAT vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja pamatojums / riska novērtējums, kas pierāda, ka parametrs nav būtisks.

B.I.b.2. Izmaiņas aktīvās vielas testēšanas procedūrā vai aktīvās vielas ražošanā izmantotās izejvielas/reaģenta/starpprodukta testēšanas procedūrā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas apstiprinātā testēšanas procedūrā	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aktīvās vielas testēšanas procedūras vai izejvielas/reaģenta/starpprodukta testēšanas procedūras svīturošana, ja alternatīvā testēšanas procedūra jau ir atļauta	7	1	IA
c) Citas reaģenta, kuram nav būtiskas ietekmes uz vispārējo aktīvās vielas kvalitāti, testēšanas procedūras izmaiņas (tostarp aizstāšana vai pievienošana)	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Būtiskas izmaiņas bioloģiskajā/imunoloģiskajā/immunoķīmiskajā testa metodē vai metodē, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu, vai šo metožu aizstāšana			II
e) Citas aktīvās vielas vai izejvielas/starpprodukta testēšanas procedūras izmaiņas (tostarp aizstāšana vai pievienošana)		1, 2	IB

#### Nosacījumi

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm ir veikti atbilstoši apstiprināšanas jeb validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testēšanas procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testēšanas procedūrai.
2. Kopējo piemaisījumu ierobežojumi nemainās; netiek konstatēti jauni nekvalificēti piemaisījumi.
3. Analīzes metodei jāpaliek tai pašai (piemēram, pieļaujamas kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode).
4. Testa metode nav bioloģiskā/immunoloģiskā/immunoķīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).
5. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
6. Aktīvā viela nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes viela.
7. Ir apstiprināta alternatīva specifiskācijas parametra testēšanas procedūra, un šī procedūra nav pievienota, paziņojot par IA/IA(IN) tipa izmaiņām.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp analīzes metodes apraksts, validācijas datu kopsavilkums, pārskatītas piemaisījumu specifiskācijas (vajadzības gadījumā).
2. Salīdzināmi validācijas rezultāti vai pamatos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testēšanas procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja pievieno jaunu testēšanas procedūru.

#### B.I.c) Trauka aizvākuma sistēma

B.I.c.1. Izmaiņas, kas attiecas uz aktīvās vielas primāro iepakojumu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Kvalitatīvais un/vai kvantitatīvais sastāvs	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

b) Sterilu un nesaldētu bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes aktīvo vielu kvalitatīvais un/vai kvantitatīvais sastāvs			II
c) Šķidrās aktīvās vielas (nesterilas)		1, 2, 3, 5, 6	IB

#### Nosacījumi

1. Ierosinātajam iepakojuma materiālam tā attiecīgo īpašību ziņā jābūt vismaz līdzvērtīgam apstiprinātajam materiālam.
2. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem uzsākti attiecīgi stabilitātes pētījumi un novērtēti attiecīgi stabilitātes rādītāji, un procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti apmierinoši dati par stabilitāti. Taču, ja ierosinātais iepakojums ir izturīgāks nekā pašreizējais iepakojums, nav jānodrošina triju mēnešu laikā gūtu stabilitātes datu pieejamība. Šie pētījumi ir jāpabeidz, un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties jāsniedz kompetentajām iestādēm, ja tie glabāšanas laika / atkārtota testa perioda beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.
3. Attiecīgā viela nav sterila, šķidra un bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes aktīvā viela.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Atbilstīgi dati par jauno iepakojumu (piemēram, salīdzināmi dati par caurlaidību, piemēram, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, mitruma caurlaidību), tostarp apliecinājums, ka materiāls atbilst attiecīgajām farmakopejas prasībām vai Eiropas Savienības tiesību aktiem par plastmasas materiāliem un priekšmetiem, kas nonāk saskarē ar pārtikas precēm.
3. Attiecīgos gadījumos jāpierāda, ka nenotiek satura un iepakojuma materiāla savstarpējā iedarbība (piemēram, ierosinātā materiāla sastāvdaļu iekļuve saturā un produkta sastāvdaļu zudums iepakojumā), tostarp jāiesniedz apliecinājums, ka materiāls atbilst attiecīgajām farmakopejas prasībām vai Eiropas Savienības tiesību aktiem par plastmasas materiāliem un priekšmetiem, kas nonāk saskarē ar pārtikas precēm.
4. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja apliecinājums, ka saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem ir uzsākti noteiktie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgi procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija nepieciešamais apmierinošu stabilitātes datu minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.
5. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem veiktu stabilitātes pētījumu par attiecīgajiem stabilitātes rādītājiem rezultāti, kas aptver vismaz triju mēnešu periodu, un apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un ka dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā atkārtota testa perioda beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.
6. Attiecīgos gadījumos pašreizējā un ierosinātā primārā iepakojuma specifikāciju salīdzinājums.

B.I.c.2. Aktīvās vielas primārā iepakojuma specifikāciju parametru un/vai ierobežojumu izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specifikācijas ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Jauna specifikācijas parametra pievienošana specifikācijai kopā ar atbilstīgu testa metodi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Nebūtiska specifikācijas parametra svītrošana (piemēram, novecojuša parametra svītrošana)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Specifikācijas parametra pievienošana vai aizstāšana drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 6	IB

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifiskāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas tirdzniecības atļaujas pieteikuma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā), ja vien izmaiņas nav iepriekš izvērtētas un saskaņotas kā daļa no pārraudzības pasākuma.
2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi iepakojuma materiāla ražošanas vai aktīvās vielas uzglabāšanas laikā.
3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testēšanas procedūra nemainās, vai testēšanas procedūras izmaiņas ir nelielas.
5. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējo un ierosināto specifiskāciju salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas datiem.
4. Divu primārā iepakojuma sēriju analīzes dati par visiem specifiskācijas parametriem.
5. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja pamatojums/riska novērtējums, kas apliecina, ka ražošanas gaitas parametrs nav būtisks vai ka šādi parametri ir novecojuši.
6. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja sagatavots jaunā specifiskācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

<b>B.I.c.3. Aktīvās vielas primārā iepakojuma testēšanas procedūras izmaiņas</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
<b>a) Nelielas izmaiņas apstiprinātā testēšanas procedūrā</b>	<b>1, 2, 3,</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Citas izmaiņas testēšanas procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)</b>	<b>1, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>c) Testēšanas procedūras svītrosana, ja alternatīva testēšanas procedūra jau ir apstiprināta</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

**Nosacījumi**

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testēšanas procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testēšanas procedūrai.
2. Analīzes metodei jāpaliek tai pašai (piemēram, pieļaujamas kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode).
3. Jaunā testa metode neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
4. Aktīvā viela/gatavais produkts nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes viela.
5. Joprojām ir reģistrēta specifiskācijas parametra testēšanas procedūra, un šī procedūra nav pievienota, paziņojot par IA/IA(IN) tipa izmaiņām.



**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp analīzes metodes apraksts un validācijas datu kopsavilkums.
2. Salīdzināmi validācijas rezultāti vai pamatos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testēšanas procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja pievieno jaunu testēšanas procedūru.

B.I.d) *Stabilitāte*

B.I.d.1. Aktīvās vielas atkārtota testa perioda/glabāšanas laika vai glabāšanas nosacījumu izmaiņas, ja apstiprinātajai dokumentācijai nav pievienots Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts par atkārtota testa periodu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Atkārtota testa periods / glabāšanas laiks			
1. Samazinājums	1	1, 2, 3	IA
2. Atkārtota testa perioda pagarināšana, pamatojoties uz ICH/VICH pamatnostādņem neatbilstošu stabilitātes datu ekstrapolāciju (*)			II
3. Bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes aktīvās vielas glabāšanas laika pagarināšana neatbilst apstiprinātajam stabilitātes protokolam			II
4. Atkārtota testa perioda/glabāšanas laika pagarināšana vai noteikšana, pamatojoties uz reālā laika datiem		1, 2, 3	IB
b) Glabāšanas nosacījumi			
1. Izmaiņas, kas izdarāmas, lai noteiktu stingrākus aktīvās vielas glabāšanas nosacījumus	1	1, 2, 3	IA
2. Bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes aktīvo vielu glabāšanas nosacījumu izmaiņas, ja stabilitātes pētījumi nav veikti saskaņā ar pašreiz apstiprinātu stabilitātes protokolu			II
3. Aktīvās vielas glabāšanas nosacījumu izmaiņas		1, 2, 3	IB
c) Pāreja uz apstiprinātu stabilitātes protokolu	1, 2	1, 4	IA

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.
2. Izmaiņas neattiecas uz apstiprināšanas kritēriju paplašināšanu testētajos parametros, stabilitātes parametru atcelšanu vai pārbaužu biežuma samazināšanu.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm). Tajos jāiekļauj rezultāti, kuri gūti atbilstīgos reālā laika stabilitātes pētījumos, kas veikti saskaņā ar atbilstīgām stabilitātes pamatnostādņem vismaz divām

aktīvās vielas, kura iepakota apstiprinātajā iepakojuma materiālā, eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām (trijām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām attiecībā uz bioloģiskās izcelsmes zālēm) un kas aptver pieprasīto atkārtota testa periodu vai pieprasītos glabāšanas nosacījumus.

2. Apliecinājums, ka stabilitātes pētījumi ir veikti saskaņā ar pašreiz apstiprinātu protokolu. Pētījumos jāpierāda, ka joprojām tiek nodrošināta atbilstība attiecīgajām apstiprinātajām specifikācijām.
3. Aktīvās vielas apstiprināto specifikāciju kopijas.
4. Ierosināto izmaiņu pamatojums.

(\*) *Piezīme:* atkārtota testa periods neattiecas uz bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes aktīvo vielu.

B.I.e) *Izstrādes intervāls un pēc apstiprināšanas veikto izmaiņu pārvaldības protokoli*

B.I.e.1. Jauna aktīvās vielas izstrādes intervāla noteikšana vai apstiprināta izstrādes intervāla pagarināšana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) vienas vienības izgatavošanai aktīvās vielas ražošanas procesā, tostarp saistītajām pārbaudēm ražošanas gaitā un/vai testēšanas procedūrām		1, 2, 3	II
b) izejvielu/reagentu/starpproduktu un/vai aktīvās vielas testēšanas procedūrām		1, 2, 3	II

#### Dokumentācija

1. Izstrādes intervāls ir noteikts saskaņā ar attiecīgajām Eiropas un starptautiskajām zinātniskajām pamatnostādņēm. Produkta, procesa un analītisko pētījumu rezultāti (piemēram, ir jāizpēta dažādu to parametru mijiedarbība, kas veido izstrādes intervālu, tostarp attiecīgos gadījumos jāveic riska novērtējums un vairākparametru pētījumi), kas vajadzības gadījumā pierāda, ka ir gūta sistemātiska un mehāniska izpratne par materiāla rādītājiem un procesa parametriem, kā arī aktīvās vielas būtiskajiem kvalitātes rādītājiem.
2. Izstrādes intervāla, tostarp mainīgo (attiecīgos gadījumos materiāla rādītāju un procesa parametru) un to ierosināto diapazonu, apraksts tabulas veidā.
3. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).

B.I.e.2. Ar aktīvo vielu saistītā pēc apstiprināšanas veikto izmaiņu pārvaldības protokola ieviešana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1, 2, 3	II

#### Dokumentācija

1. Ierosināto izmaiņu sīks apraksts.
2. Ar aktīvo vielu saistīts izmaiņu pārvaldības protokols.
3. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).

B.I.e.3. Ar aktīvo vielu saistītā apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokola svīturošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Nosacījumi

1. Ar aktīvo vielu saistītā apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokola svīturošanu nav izraisījuši neparedzēti notikumi vai specifikācijas apsvērumi protokolā aprakstīto izmaiņu veikšanas laikā, un tā nekādā veidā neietekmē jau apstiprināto dokumentācijā sniegto informāciju.

**Dokumentācija**

1. Ierosinātās svītrosanas pamatojums.
2. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).

B.I.e.4. Izmaiņas apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokolā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nozīmīgas izmaiņas apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokolā			II
b) Nelielas izmaiņas apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokolā, kas nemaina protokolā definēto stratēģiju		1	IB

**Dokumentācija**

1. Apliecinājums, ka visām izmaiņām jāatbilst pašlaik apstiprinātajiem ierobežojumiem. Kā arī apliecinājums, ka bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm nav vajadzīgs salīdzināmības novērtējums.

B.I.e.5. Apstiprinātajā izmaiņu pārvaldības protokolā paredzēto izmaiņu ieviešana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Lai veiktu izmaiņas, nav nepieciešami papildu pamatojuma dati	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Lai veiktu izmaiņas, ir nepieciešami papildu pamatojuma dati		1, 2, 3, 4	IB
c) Veicamās izmaiņas attiecas uz bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Nosacījumi**

1. Ierosinātās izmaiņas ir veiktas, pilnīgi ievērojot apstiprināto izmaiņu pārvaldības protokolu.

**Dokumentācija**

1. Atsauce uz apstiprināto izmaiņu pārvaldības protokolu.
2. Apliecinājums, ka izmaiņas ir veiktas saskaņā ar apstiprinātu izmaiņu pārvaldības kārtību un ka pētījumu rezultāti atbilst protokolā noteiktajiem pieņemšanas kritērijiem. Kā arī apliecinājums, ka bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm nav vajadzīgs salīdzināmības novērtējums.
3. Rezultāti, kas gūti pētījumos, kuri veikti saskaņā ar apstiprinātu izmaiņu pārvaldības protokolu.
4. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
5. Aktīvās vielas apstiprināto specifikāciju kopijas.

**B.II. GATAVAIS PRODUKTS****B.II.a) Apraksts un sastāvs**

B.II.a.1. Iespiedumu, reljefu vai citāda marķējuma izmaiņas vai pievienošana, tostarp produktu marķēšanā izmantotās krāsvielas aizstāšana vai pievienošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Iespiedumu, reljefu vai citāda marķējuma izmaiņas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>

b) Izmaiņas, kas attiecas uz šķēlējlinijām / dalījuma līnijām, kuras paredzētas zāļu dalīšanai vienādās devās		1, 2, 3	IB
---	--	---------	----

#### Nosacījumi

1. Gatavā produkta izlaides un glabāšanas laika specifikācijas nav mainītas (izņemot izskatu).
2. Visām krāsvielām jāatbilst attiecīgajiem tiesību aktiem farmācijas jomā.
3. Šķēlējlinijas / dalījuma līnijas nav paredzētas zāļu dalīšanai vienādās devās.
4. Produkta marķējumus, ko izmanto stipruma atšķirību norādīšanai, nevajadzētu pilnīgi svītrot.

#### Dokumentācija

1. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp pašreizējā un jaunā izskata sīki izstrādāts zīmējums vai rakstisks apraksts un attiecīgos gadījumos pārskatītā informācija par zālēm.
2. Attiecīgos gadījumos gatavā produkta paraugi (skatīt KTD, Prasības attiecībā uz dalībvalstīs savāktajiem paraugiem).
3. Atbilstīgu Eiropas Farmakopejas pārbaūžu rezultāti, kas pierāda parametru / pareizas dozēšanas līdzvērtību.

B.II.a.2. Zāļu formas vai izmēru izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Tabletes, kapsulas, svečītes un pesāriji ar ātru aktīvās vielas atbrīvošanu	1, 2, 3, 4	1, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Gastroizturīgas, pārveidotas vai ilgstošas darbības zāļu formas un dalāmās tabletes, kuras paredzētas dalīšanai vienādās devās		1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Jauna radiofarmakoloģiskā komplekta pievienošana ar citu tilpumu			II

#### Nosacījumi

1. Attiecīgos gadījumos pārveidotā produkta šķīšanas profils ir pielīdzināms iepriekšējam. Ja augu izcelsmes zālēm šķīšanas testus nevar veikt, jaunā produkta sabrukšanas laiks salīdzinājumā ar iepriekšējo.
2. Produkta izlaides un glabāšanas laika specifikācijas nav mainītas (izņemot izmērus).
3. Kvalitatīvais vai kvantitatīvais sastāvs un vidējā masa nemainās.
4. Izmāņas neattiecas uz dalāmajām tabletēm, kuras ir paredzētas dalīšanai vienādās devās.

#### Dokumentācija

1. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp pašreizējās un ierosinātās situācijas sīki izstrādāts zīmējums un attiecīgos gadījumos pārskatītā informācija par zālēm.
2. Salīdzināmi šķīšanas dati vismaz vienai eksperimentālai sērijai ar pašreizējo un ierosināto izmēru (salīdzināmībā nav būtisku atšķirību, skatīt attiecīgos norādījumus par biopieejamību (cilvēkiem paredzētām zālēm vai veterinārām zālēm)). Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
3. Pamatojums jaunā bioekvivalences pētījuma rezultātu neiesniegšanai saskaņā ar attiecīgajiem norādījumiem (cilvēkiem paredzētām zālēm un veterinārām zālēm) par biopieejamību.

4. Attiecīgos gadījumos gatavā produkta paraugi (skatīt KTD, Prasības attiecībā uz dalībvalstīs savāktajiem paraugiem).
5. Atbilstīgu Eiropas Farmakocejas pārbauzu rezultāti, kas pierāda parametru / pareizas dozēšanas līdzvērtību.

*Piezīme:* attiecībā uz B.II.a.2.c) pieteikuma iesniedzējiem tiek atgādināts, ka saistībā ar izmaiņām, kas skar zāļu "stiprumu", ir jāiesniedz papildu attiecināšanas pieteikums.

B.II.a.3. Izmaiņas gatavā produkta sastāvā (palīgvielas)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
<b>a) Aromatizēšanas vai krāsojuma sistēmas komponentu izmaiņas</b>			
1. Pievienošana, svītrosana vai aizstāšana	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
2. Palielināšana vai samazināšana	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Bioloģiskās izcelsmes veterinārās zāles iekšķīgai lietošanai, kuru krāsviela vai aromatizētājs ir būtisks, lai tās uzņemtu dzīvnieku mērķsugas			II
<b>b) Citas palīgvielas</b>			
1. Visas gatavā produkta kvantitatīvā sastāva nelielās korekcijas saistībā ar palīgvielām	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Vienas vai vairāku palīgvielu kvalitatīvās vai kvantitatīvās izmaiņas, kas var būtiski ietekmēt zāļu drošumu, kvalitāti vai iedarbīgumu			II
3. Izmaiņas, kas ir saistītas ar bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm			II
4. Visas jaunās palīgvielas, kurās tiek izmantoti cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiāli, kuriem jāpārbauda dati par vīrusu drošību un TSE risku.			II
5. Izmaiņas, kuras ir pamatotas ar bioekvivalences pētījumu			II
6. Vienas palīgvielas aizstāšana ar pielīdzināmu palīgvielu, kurai ir tādas pašas funkcionālās īpašības un kura pārstāv līdzīgu līmeni		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

#### Nosacījumi

1. Nemainās zāļu formas funkcionālās īpašības, piemēram, sabrukšanas laiks, šķīšanas profils.
2. Visas nelielās sastāva korekcijas, ko izdara, lai saglabātu kopējo svaru, jāveic ar palīgvielu, kas tobrīd veido lielāko daļu no gatavā produkta sastāva.
3. Gatavā produkta specifikācija ir atjaunināta tikai attiecībā uz izskatu/smaržu/garšu un attiecīgos gadījumos saistībā ar identifikācijas testa svītrosanu.
4. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem uzsākti stabilitātes pētījumi (norādot sēriju numurus) un novērtēti attiecīgie stabilitātes rādītāji, un pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti apmierinoši dati par stabilitāti (IA tipam procedūras īstenošanas laikā un IB tipam paziņojuma sniegšanas laikā), un stabilitātes profils ir līdzīgs pašreiz reģistrētajai situācijai. Ir dots apliecinājums,

- ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijai. Turklāt vajadzības gadījumā ir jāveic fotostabilitātes pārbaude.
5. Visām ierosinātajām komponentēm ir jāatbilst attiecīgajām direktīvām (piemēram, Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvai 94/36/EK <sup>(1)</sup> un Komisijas Direktīvai 2008/128/EK <sup>(2)</sup> par krāsvielām, kuras lieto pārtikas produktos, un Padomes Direktīvai 88/388/EEK <sup>(3)</sup> par aromatizētājiem).
  6. Jaunās sastāvdaļas nesatur cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiālus, kuriem jāpārbauda dati par vīrusu drošību vai atbilstību spēkā esošajiem *Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētām vai veterinārajām zālēm*.
  7. Attiecīgos gadījumos izmaiņas nerada zāļu stipruma atšķirības un negatīvi neietekmē garšas pieņemamību pediatrijā izmantotām zālēm.
  8. Jaunā produkta šķīšanas profils, ko nosaka vismaz divām eksperimentālām sērijām, ir pielīdzināms iepriekšējam (salīdzināmībā nav būtisku atšķirību, skatīt attiecīgos norādījumus par biopieejamību (cilvēkiem paredzētām zālēm vai veterinārām zālēm)). Ja augu izcelsmes zālēm šķīšanas testus nevar izdarīt, jaunā produkta sabrukšanas laiks ir pielīdzināms iepriekšējam.
  9. Izmaiņas nav izraisījuši stabilitātes apsvērumi, un/vai izmaiņām nevajadzētu izraisīt bažas par drošumu, proti, zāļu stipruma atšķirības.
  10. Attiecīgais produkts nav bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes zāles.
  11. Attiecībā uz veterinārajām zālēm iekšējai lietošanai izmaiņas neietekmē to, kā tās uzņem dzīvnieku mērķsugas.

#### Dokumentācija

1. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp attiecīgos gadījumos informācija par jauno krāsvielu identifikācijas metodi, kā arī vajadzības gadījumā pārskatītā informācija par zālēm.
2. Apliecinājums, ka saskaņā ar *ICH/VICH* noteikumiem uzsākti nepieciešamie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgos gadījumos procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija nepieciešamais apmierinošu stabilitātes datu minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.
3. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar *ICH/VICH* noteikumiem veiktu stabilitātes pētījumu par attiecīgajiem stabilitātes rādītājiem rezultāti, kas aptver vismaz triju mēnešu periodu, un apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un ka dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.
4. Attiecīgos gadījumos jaunā produkta paraugs (skatīt Paziņojumu pieteikuma iesniedzējiem, Prasības attiecībā uz dalībvalstīs savāktajiem paraugiem).
5. Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts visām pret TSE risku uzņēmīgu dzīvnieku izcelsmes komponentēm vai attiecīgos gadījumos dokumentārs pierādījums tam, ka konkrēto TSE riska materiāla avotu iepriekš ir novērtējusi kompetentā iestāde un ir pierādīts, ka tas atbilst spēkā esošajiem *Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētām un veterinārajām zālēm*. Par visiem šādiem materiāliem ir jānorāda šāda informācija: ražotāja nosaukums, sugas un audi, no kuriem materiāls ir atvasināts, donordzīvnieku izcelsmes valstis un materiāla izmantošana.

Attiecībā uz centralizēto procedūru šī informācija ir jāiekļauj atjauninātā TSE A tabulā (un attiecīgos gadījumos B tabulā).

6. Dati, kas pierāda, ka jaunā palīgviela neietekmē gatavā produkta specifikācijas testa metodes, ja tādas izmanto.
7. Attiecīgā zāļu izstrādātāja palīgvielu maiņas/izvēles pamatojums (tostarp attiecībā uz stabilitātes apsvērumiem un attiecīgos gadījumos uz aizsardzību pret mikrobiem).

8. Cietajām zāļu formām salīdzināmi šķīšanas profila dati vismaz divām gatavā produkta eksperimentālām sērijām ar jauno un iepriekšējo sastāvu. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
9. Pamatojums jaunā bioekvivalences pētījuma rezultātu neiesniegšanai saskaņā ar spēkā esošajiem *Noteikumiem par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem*.
10. Attiecībā uz veterinārām zālēm, kuras paredzētas produktīvu dzīvnieku sugām, pierādījums, ka palīgviela ir klasificēta saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 470/2009 14. panta 2. punkta c) apakšpunktu, vai, ja tas tā nav, pierādījums, ka palīgvielai nav farmakoloģiskas iedarbības devā, kādu uzņem mērķa dzīvnieks.

<sup>(1)</sup> OV L 237, 10.9.1994., 13. lpp.

<sup>(2)</sup> OV L 184, 15.7.1988., 61. lpp.

<sup>(3)</sup> OV L 184, 15.7.1988., 61. lpp.

B.II.a.4. Iekšķīgi lietojamu zāļu formu apvalka svara vai kapsulu apvalka svara izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Cietās zāļu formas iekšķīgai lietošanai	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Gastroizturīgas, pārveidotas vai ilgstošas darbības zāļu formas, kurām apvalks ir būtisks darbības mehānisma faktors			II

#### Nosacījumi

1. Jaunā produkta šķīšanas profils, kas noteikts vismaz divām eksperimentālām sērijām, ir pielīdzināms iepriekšējam. Ja augu izcelsmes zālēm šķīšanas testus nevar izdarīt, jaunā produkta sabrukšanas laiks ir pielīdzināms iepriekšējam.
2. Apvalks nav būtisks darbības mehānisma faktors.
3. Vajadzības gadījumā gatavā produkta specifiskācija ir atjaunināta tikai attiecībā uz svaru un izmēriem.
4. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar atbilstīgām pamatnostādņēm ir sākti stabilitātes pētījumi, un procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti apmierinoši dati par stabilitāti, un ir dots apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti. Dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskācijām.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Apliecinājums, ka saskaņā ar *ICH/VICH* noteikumiem uzsākti nepieciešamie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgos gadījumos procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija nepieciešamais apmierinošu stabilitātes datu minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskācijām. Turklāt vajadzības gadījumā ir jāveic fotostabilitātes pārbaude.

B.II.a.5. Pilnīgas izlietošanas parenterālā produkta vienreizējās devas koncentrācijas izmaiņas, ja aktīvās vielas daudzums uz vienu devu (proti, stīprums) nemainās	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II

B.II.a.6. Šķīdinātāja/atšķaidītāja trauka izņemšana no iepakošanas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1, 2	IB

#### Dokumentācija

- Izņemšanas pamatojums, tostarp paziņojums par alternatīvām iespējām iegūt šķīdinātāju/atšķaidītāju zāļu drošai un efektīvai izmantošanai.
- Pārskatītā informācija par zālēm.

#### B.II.b) Ražošanas process

B.II.b.1. Gatavā produkta ražotnes aizstāšana vai pievienošana attiecībā uz visu ražošanas procesu vai tā posmu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Sekundārās iepakošanas vieta	1, 2	1,3, 8	IA <sub>IN</sub>
b) Primārās iepakošanas vieta	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA <sub>IN</sub>
c) Vieta, kur notiek jebkāda(-as) bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes zāļu vai pārējo zāļu formas, ko ražo sarežģītā ražošanas procesā, ražošanas operācija(-as), izņemot sēriju izlaides, sēriju kontroli un sekundāro iepakošanu			II
d) Vieta, kur jāveic sākotnējā vai produktam specifiska pārbaude			II
e) Vieta, kur notiek jebkāda(-as) nesterilu zāļu ražošanas operācija(-as), izņemot sēriju izlaides, sēriju kontroli, primāro un sekundāro iepakošanu		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Vieta, kur notiek jebkāda(-as) sterilu zāļu (tostarp to zāļu, kuras ražo, izmantojot aseptisku metodi), izņemot bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes zāles, ražošanas operācija(-as), izņemot sēriju izlaides, sēriju kontroli un sekundāro iepakošanu		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

#### Nosacījumi

- Pēdējo triju gadu laikā inspekcijas dienests no ES/EEZ dalībvalsts vai valsts, kura ar ES ir noslēgusi savstarpējas atzīšanas nolīgumu (SAN) par labu ražošanas praksi (LRP), ir veicis inspekciju, kuras rezultāti bijuši apmierinoši.
- Ražotnei ir atbilstoša atļauja (ražot zāļu formu vai attiecīgo produktu).
- Attiecīgais produkts nav sterils produkts.
- Attiecīgos gadījumos, piemēram, ražojot suspensijas un emulsijas, jaunajā ražošanas vietā pastāv validācijas shēma, vai arī ražošanas validācija ir bijusi sekmīga saskaņā ar esošo protokolu vismaz trim saražotajām produkcijas sērijām.
- Attiecīgais produkts nav bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes zāles.

#### Dokumentācija

- Pierādījums tam, ka ierosinātajai ražotnei ir atbilstoša atļauja zāļu formas vai attiecīgā produkta ražošanai, proti: ražotnei, kas atrodas ES/EEZ dalībvalstī – spēkā esošās ražošanas atļaujas kopija. Pietiks ar atsauci uz *EudraGMP* datubāzi;



ražotnei, kas atrodas valstī, kas nav ES/EEZ dalībvalsts, ja starp attiecīgo valsti un ES ir noslēgts savstarpējas atzīšanas nolīgums (SAN) par labu ražošanas praksi (LRP), – attiecīgās kompetentās iestādes pēdējo triju gadu laikā izdots LRP sertifikāts;

ražotnei, kas neatrodas ES/EEZ dalībvalstī, ja nav noslēgts šāds savstarpējas atzīšanas nolīgums, – vienas no ES/EEZ dalībvalsts inspekcijas dienesta pēdējo triju gadu laikā izdots LRP sertifikāts. Pietiks ar atsauci uz *EudraGMP* datubāzi.

2. Attiecīgos gadījumos ir jānorāda validācijas pētījumā izmantoto sēriju ( $\geq 3$ ) numuri, attiecīgo sēriju apjoms un sēriju izgatavošanas datums un jāiesniedz validācijas dati vai validācijas protokols (shēma).
3. Izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda “pašreizējie” un “ierosinātie” gatavā produkta ražotāji, kā minēts pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā.
4. Attiecīgos gadījumos apstiprināto izlaides un glabāšanas laika specifiskāciju kopijas.
5. Vienas produkcijas sērijas analīzes dati un divu eksperimentālu sēriju (vai divu produkcijas sēriju) analīzes dati, kas iegūti, simulējot ražošanas procesu, un salīdzināmi dati par pēdējām trijām sērijām no iepriekšējās ražotnes; sērijas dati par nākamajām divām produkcijas sērijām ir jāiesniedz pēc pieprasījuma vai jāiesniedz (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību), ja tie neatbilst specifiskajām.
6. Attiecībā uz puscietais un šķidrām zāļu formām, kuru sastāvā aktīvā viela ir neizšķīdinātā formā, atbilstīgi validācijas dati, tostarp daļiņu izmēra sadalījuma mikroskopiskais attēls un morfoloģija vai cits atbilstošs attēl-diagnostikas paņēmieni.
7. i) Ja jaunā ražotne izmanto aktīvo vielu kā izejvielu – par sērijas izlaidi atbildīgās ražotnes noteiktas kvalificētās personas (KP) apliecinājums, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Eiropas Savienībā pieņemtām sīki izstrādātām labas ražošanas prakses pamatnostādņēm attiecībā uz izejvielām.  
ii) Turklāt, ja jaunā ražotne atrodas ES/EEZ un izmanto aktīvo vielu kā izejvielu, – jaunās ražotnes ieceltas kvalificētās personas (KP) apliecinājums, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Eiropas Savienībā pieņemtām sīki izstrādātām labas ražošanas prakses pamatnostādņēm attiecībā uz izejvielām.
8. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos “Paziņojuma pieteikuma iesniegumiem” 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
9. Ja ražošana un primārā iepakojšana nenotiek vienā vietā, ir jāizstrādā un jāapstiprina transportēšanas un liela apjoma glabāšanas noteikumi.

#### Piezīmes

Ja izmaiņas attiecas uz ražotni vai jaunas ražotnes izveidi valstī, kura nav ES/EEZ dalībvalsts un kurai ar ES nav noslēgts spēkā esošs LRP savstarpējas atzīšanas nolīgums, tirdzniecības atļauju turētājiem pirms paziņojuma iesniegšanas ieteicams konsultēties ar attiecīgajām kompetentajām iestādēm un sniegt informāciju par pēdējos divos gados veikto ES/EEZ pārbaudi un/vai paredzēto(-ajām) ES/EEZ pārbaudi(-ēm), tostarp pārbaudes datumu, pārbaudāmā produkta kategoriju, uzraudzības iestādi un citu būtisku informāciju. Tas vajadzības gadījumā atvieglo vienas dalībvalsts inspekcijas dienesta organizētu LRP inspekciju.

#### KP apliecinājumi attiecībā uz aktīvām vielām

Tirdzniecības atļauju turētāji kā izejvielas var izmantot tikai tādas aktīvās vielas, kuras ir ražotas saskaņā ar LRP, tāpēc visiem tirdzniecības atļauju turētājiem, kuri izmanto aktīvo vielu kā izejvielu, ir jāiesniedz apliecinājums. Turklāt, tā kā KP, kura ir atbildīga par sērijas apstiprināšanu, uzņemas pilnu atbildību par katru sēriju, šai KP ir jāiesniedz vēl viens apliecinājums, ja sērijas izlaides vieta nav iepriekš minētā vieta.

Daudzos gadījumos ir iesaistīts tikai viens tirdzniecības atļaujas turētājs, un tāpēc ir jāiesniedz tikai viens apliecinājums. Taču, ja ir iesaistīts vairāk nekā viens tirdzniecības atļaujas turētājs, tā vietā, lai iesniegtu vairākus apliecinājumus, ir atļauts iesniegt vienu apliecinājumu, ko parakstījusi viena KP. Šāds risinājums ir pieņemams šādos gadījumos:

apliecinājumā ir skaidri noteikts, ka tas ir parakstīts visu iesaistīto KP vārdā;

pasākumu pamatā ir tehnisks nolīgums, kurš aprakstīts LRP pamatnostādņu 7. nodaļā, un KP, kura sniedz apliecinājumu, tehniskajā nolīgumā ir minēta kā persona, kura uzņemas īpašu atbildību par aktīvās vielas ražotāja(-u) atbilstību LRP. *Piezīme:* attiecībā uz šiem pasākumiem kompetentās iestādes veic inspekciju.

Pieteikuma iesniedzējiem tiek atgādināts, ka kvalificēta persona ir ražošanas atļaujas turētāja rīcībā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 41. pantu un Direktīvas 2001/82/EK 45. pantu un atrodas ES/EEZ. Tāpēc tādu personu apliecinājumi, ko ražotāji algo trešās valstīs, tostarp SAN partnervalstīs, nav pieņemami.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 46.a panta 1. punktu un Direktīvas 2001/82/EK 50.a panta 1. punktu ražošana ietver pilnīgu vai daļēju ražošanu, importu, fasēšanu, iepakojšanu vai noformēšanu pirms produkta iekļaušanas zāļu sastāvā, tostarp atkārtotu iepakojšanu vai pārmarķēšanu, ko veic izplatītājs.

Apliecinājums nav jāsniedz attiecībā uz asinīm un asins komponentēm, jo uz tām attiecas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2002/98/EK <sup>(1)</sup> prasības.

(1) OV L 33, 8.2.2003., 30. lpp.

B.II.b.2. Izmaiņas importa, sērijas izlaides kārtībā un gatavā produkta kvalitātes kontroles testēšanā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Sērijas kontroles/testēšanas vietas aizstāšana vai pievienošana	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
b) Bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes zāļu sērijas kontroles/testēšanas vietas aizstāšana vai jaunas vietas pievienošana un šajās vietās izmantotās bioloģiskās/imunoloģiskās metodes aizstāšana vai pievienošana			II
c) Par importēšanu un/vai sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja aizstāšana vai jauna iesaistīšana			
1. Bez sērijas kontroles/testēšanas	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Ar sērijas kontroli/testēšanu	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
3. Ar bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes produkta sērijas kontroli/testēšanu, kā kādu no pārbaudes/testa metodēm izmantojot bioloģisku/immunoloģisku/immunokīmisku metodi			II

#### Nosacījumi

1. Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs atrodas ES/EEZ. Vismaz viena sērijas izlaides vieta atrodas ES/EEZ dalībvalstī un spēj sertificēt produkta testēšanu sērijas izlaidi ES/EEZ dalībvalstīs.
2. Ražotnei ir piešķirta atbilstoša atļauja.
3. Produkts nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles.
4. Metodes nodošana no iepriekšējās uz jaunu ražotni vai jaunu testu laboratoriju ir veiksmīgi pabeigta.
5. Vismaz viena sērijas kontroles/testēšanas vieta atrodas ES/EEZ dalībvalstī vai valstī, kurā ir spēkā attiecīgās valsts un ES parakstīts LRP savstarpējas atzīšanas nolīgums ar atbilstošu darbības jomu un kurā ir iespējams veikt produkta testēšanu sērijas izlaides vajadzībām ES/EEZ.

#### Dokumentācija

1. Vietai, kas atrodas ES/EEZ dalībvalstī, – ražošanas atļaujas(-u) kopija vai, ja ražošanas atļaujas nav, LRP atbilstības sertifikāts, ko attiecīgā kompetentā iestāde izdevusi pēdējos trijos gados.

Ražotnei, kas neatrodas EEZ dalībvalstī, ja starp attiecīgo valsti un ES ir noslēgts savstarpējas atzīšanas nolīgums (SAN) par labu ražošanas praksi (LRP), – attiecīgās kompetentās iestādes pēdējo triju gadu laikā izdots LRP sertifikāts. Ja šāda nolīguma nav, LRP sertifikāts, ko pēdējos trijos gados izdevusi ES/EEZ kompetentā iestāde.

2. Izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda “pašreizējie” un “ierosinātie” gatavā produkta ražotāji, importētājs, sērijas kontroles/testēšanas un sērijas izlaides vietas, kā minēts tirdzniecības atļauju pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā.
3. Tikai centralizētai procedūrai: par produkta nepilnībām un atsaukšanu atbildīgās jaunās kontaktpersonas ES/EEZ, ja tāda ir, kontaktinformācija.
4. Par sērijas apstiprināšanu atbildīgās kvalificētās personas (KP) apliecinājums, kurā norādīts, ka tirdzniecības atļaujā minētais(-ie) aktīvās vielas ražotājs(-i) darbojas saskaņā ar sīki izstrādātām labas ražošanas prakses pamatnostādņiem attiecībā uz izejvielām. Noteiktos gadījumos ir pieļaujams, ka tiek iesniegts tikai viens apliecinājums; skatīt piezīmi attiecībā uz izmaiņām B.II.b.1.
5. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos “Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem” 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp attiecīgos gadījumos pārskatītā informācija par zālēm.

B.II.b.3. Izmaiņas gatavā produkta ražošanas procesā, tostarp attiecībā uz gatavā produkta ražošanā izmantoto starpniekvielu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas ražošanas procesā	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) Būtiskas izmaiņas ražošanas procesā, kas var būtiski ietekmēt zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu			II
c) Produkts ir bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles, un, lai veiktu izmaiņas, ir nepieciešams salīdzināmības novērtējums			II
d) Nestandarta gala sterilizācijas metodes ieviešana			II
e) Aktīvās vielas pieļaujamā pārsnieguma noteikšana vai palielināšana			II
f) Nelielas izmaiņas iekšķīgai lietošanai paredzēta ūdeni saturoša šķīduma ražošanas procesā		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

#### Nosacījumi

1. Nav izmaiņu piemaisījumu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā sastāvā vai fizikāli ķīmiskajās īpašībās.
2. Izmaiņas attiecas uz cietajām zāļu formām iekšķīgai lietošanai ar ātru aktīvās vielas atbrīvošanu / šķīdumiem iekšķīgai lietošanai, un attiecīgās zāles nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles vai augu izcelsmes zāles, vai izmaiņas ir saistītas ar procesa parametru(-iem), kurš(-i) iepriekšējā novērtējuma kontekstā tika uzskatīts(-i) par tādu(-iem), kas neietekmē gatavā produkta kvalitāti (neatkarīgi no produkta veida un/vai zāļu formas).
3. Ražošanas princips, tostarp atsevišķi ražošanas posmi, piemēram, starpproduktu apstrāde, nemainās, un izmaiņas neattiecas uz ražošanas procesā izmantoto šķīdinātāju.
4. Pašreiz registrētais process ir jākontrolē, veicot atbilstīgus testus ražošanas gaitā, un šīs pārbaudes nav jāmaina (ierobežojumu paplašināšana vai atcelšana).

5. Gatavā produkta vai starpproduktu specifikācijas nemainās.
6. Jaunā procesa rezultātā ir jāiegūst identisks produkts attiecībā uz visiem kvalitātes, drošuma un iedarbīguma aspektiem.
7. Vismaz vienai eksperimentālai vai rūpnieciskai sērijai saskaņā ar attiecīgām pamatnostādnēm ir uzsākti attiecīgi stabilitātes pētījumi, un pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti dati par stabilitāti. Ir dots apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp tiešs pašreizējā procesa un jaunā procesa salīdzinājums.
2. Attiecībā uz puscieti un šķidriem produktiem, kuru sastāvā aktīvā viela ir neizšķīdinātā formā, – atbilstīgi izmaiņu validācijas dati, tostarp daļiņu izmēra sadalījuma mikroskopiskais attēls, lai pārbaudītu redzamas morfoloģijas izmaiņas, un salīdzināmi daļiņu izmēra sadalījuma dati, ko iegūst, izmantojot atbilstīgu metodi.
3. Attiecībā uz cietajām zāļu formām – vienas reprezentatīvas produkcijas sērijas šķīšanas profila dati un salīdzināmi dati par iepriekšējā ražošanas procesa pēdējām trijām sērijām; datiem par nākamajām divām pilnām produkcijas sērijām ir jābūt pieejamiem pēc pieprasījuma, vai tie ir jāiesniedz (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību), ja neatbilst specifikācijai. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
4. Pamatojums jaunā bioekvivalences pētījuma rezultātu neiesniegšanai saskaņā ar attiecīgajiem norādījumiem (cilvēkiem paredzētām zālēm un veterinārām zālēm) par biopieejamību.
5. Attiecībā uz tādām izmaiņām procesa parametrā(-os), kuras uzskatīja par izmaiņām, kas neietekmē gatavā produkta kvalitāti, attiecīgs apliecinājums, kas iegūts iepriekš apstiprināta riska novērtējuma kontekstā.
6. Apstiprināto izlaides un glabāšanas laika specifikāciju kopijas.
7. Vismaz vienas sērijas, kas izgatavota saskaņā ar pašreiz apstiprināto un ierosināto procesu, analīzes dati (salīdzinotās tabulas veidā). Tirdzniecības atļaujas turētājs pēc pieprasījuma sagatavo un iesniedz (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nākamo divu pilnu produkcijas sēriju datus, ja tie neatbilst specifikācijai.
8. Apliecinājums, ka vismaz vienai eksperimentālai vai rūpnieciskai sērijai attiecīgā gadījumā uzsākti atbilstīgi stabilitātes pētījumi saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem (norādot attiecīgos sēriju numurus) un novērtēti attiecīgie stabilitātes rādītāji un ka, iesniedzot paziņojumu, pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti apmierinoši dati par stabilitāti, un ka stabilitātes profils ir līdzīgs pašreiz reģistrētajai situācijai. Ir dots apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.

B.II.b.4. Gatavā produkta sērijas apjoma (tostarp sērijas apjoma diapazonu) izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Apjoma palielināšanās līdz 10 reizēm salīdzinājumā ar sākotnēji apstiprināto sērijas apjomu	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Apjoma samazināšanās līdz 10 reizēm	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Lai veiktu izmaiņas, ir nepieciešams bioloģiskās/ imunoloģiskās izcelsmes zāļu salīdzināmības novērtējums, vai, lai veiktu sērijas apjoma izmaiņas, ir nepieciešams jauns bioekvivalences pētījums			II
d) Izmaiņas attiecas uz pārējām zāļu formām, ko ražo sarežģītā ražošanas procesā			II

e) Apjoma palielināšanās vairāk nekā 10 reižu salīdzinājumā ar sākotnēji apstiprināto sērijas apjomu zāļu formām ar ātru aktīvās vielas atbrīvošanu iekšķīgai lietošanai		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāļu sērijas apjoma palielināšana/samazināšana bez ražošanas procesa izmaiņām (piemēram, ražošanas līnijas dubultošana)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

#### Nosacījumi

1. Izmaiņas neietekmē produkta reproducējamību un/vai atbilstību.
2. Izmaiņas attiecas uz tradicionālajām zāļu formām iekšķīgai lietošanai ar ātru aktīvās vielas atbrīvošanu vai nesterilām šķidrām zāļu formām.
3. Izmaiņas ražošanas metodēs un/vai pārbaudēs ražošanas gaitā ir tikai tādas, kādas nepieciešamas, lai veiktu sērijas apjoma izmaiņas, piemēram, dažādu izmēru iekārtu izmantošana.
4. Pastāv validācijas shēma, vai arī ražošanas validācija saskaņā ar pašreizējo protokolu ir bijusi sekmīga vismaz trijām saražotajām produkcijas sērijām, kas atbilst ierosinātajam jaunajam sērijas apjomam, saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm.
5. Attiecīgais produkts nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles.
6. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā, vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.
7. Sērijas apjoms līdz 10 reizēm pārsniedz sērijas apjomu, kas tika paredzēts, piešķirot tirdzniecības atļauju vai veicot turpmākas izmaiņas, kuras netika apstiprinātas kā IA tipa izmaiņas.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Vismaz vienas produkcijas sērijas, kas izgatavota atbilstoši pašreiz apstiprinātajam un ierosinātajam sērijas apjomam, analīzes dati (salīdzinošās tabulas veidā). TAT nodrošina datu par nākamajām divām pilnām produkcijas sērijām pieejamību pēc pieprasījuma un iesniedz tos (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību), ja dati neatbilst specifikācijām.
3. Apstiprināto izlaides un glabāšanas laika specifikāciju kopijas.
4. Attiecīgos gadījumos ir jānorāda validācijas pētījumā izmantoto sēriju ( $\geq 3$ ) numuri, attiecīgo sēriju apjoms un sēriju izgatavošanas datums vai jāiesniedz validācijas protokols (shēma).
5. Jāiesniedz validācijas rezultāti.
6. Vismaz vienai eksperimentālai vai rūpnieciskai sērijai saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem veiktu stabilitātes pētījumu par attiecīgajiem stabilitātes rādītājiem rezultāti, kas aptver vismaz triju mēnešu periodu, un apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un ka dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām. Bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm: apliecinājums, ka salīdzināmības novērtējums nav nepieciešams.

B.II.b.5. Izmaiņas testos, ko izdara ražošanas gaitā, vai ierobežojumos, kurus piemēro gatavā produkta ražošanas laikā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku ražošanas procesa ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Jauna(-u) testa(-u) un ierobežojumu pievienošana	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Ražošanas gaitā veicama nebūtiska testa svīturošana	1, 2, 7	1, 2, 6	IA

d) Ražošanas gaitā veicama testa svīturošana, kas var būtiski ietekmēt gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
e) Ražošanas gaitā veicama apstiprinātā testa ierobežojumu paplašināšana, kas var būtiski ietekmēt gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
f) Ražošanas gaitā veicama testa pievienošana vai aizstāšana drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Nosacījumi

- Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifikāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas tirdzniecības atļaujas pieteikuma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā).
- Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā, piemēram, jauns, nekvalificēts piemaisījums; kopējo piemaisījumu ierobežojumu izmaiņas.
- Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
- Testēšanas procedūra nemainās, vai testēšanas procedūras izmaiņas ir nelielas.
- Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
- Jaunā testa metode nav bioloģiskā/imunoloģiskā/immunokīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).
- Ražošanas gaitā veicams tests neattiecas uz tāda būtiska parametra kontroli kā, piemēram:
  - pamatvielas saturs,
  - piemaisījumi (ja vien ražošanā noteikti nav izmantots konkrēts šķīdinātājs),
  - kāds būtisks fizisks rādītājs (daļiņu izmērs, apjoms, tilpummasas blīvums pēc sablīvēšanas utt.),
  - identitātes tests (ja vien jau nav pieejama piemērota alternatīva kontrole),
  - mikrobioloģiskā kontrole (ja vien ir vajadzīga konkrētai zāļu formai)

#### Dokumentācija

- Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
- Pašreizējo un ierosināto testu, ko izdara ražošanas gaitā, un ierobežojumu salīdzinošā tabula.
- Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas dati.
- Visu specifikācijas parametru analīzes dati divām gatavā produkta produkcijas sērijām (trijām produkcijas sērijām attiecībā uz bioloģiskās izcelsmes zālēm, ja nav noteikts citādi).
- Attiecīgos gadījumos salīdzināmi gatavā produkta šķīšanas profila dati, ko nosaka vismaz vienai eksperimentālai sērijai, kas saražota, veicot pašreizējos un jaunus testus ražošanas gaitā. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
- Pamatojums / riska novērtējums, kas apliecina, ka ražošanas gaitā veicams tests nav būtisks vai ka tas ir novecojis.
- Ražošanas gaitā izdarītā jaunā testa un ierobežojumu pamatojums.

## B.II.c) Palīgvielu kontrole

B.II.c.1. Palīgvielas specifiskācijas parametru un/vai ierobežojumu izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Jauna specifiskācijas parametra pievienošana specifiskācijai kopā ar atbilstīgu testa metodi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Nebūtiska specifiskācijas parametra svīturošana (piemēram, novecojuša parametra svīturošana)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Izmaiņas, kas attiecas uz neapstiprinātiem specifiskāciju ierobežojumiem			II
e) Specifiskācijas parametra svīturošana, kas var būtiski ietekmēt gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
f) Specifiskācijas parametra ar tā attiecīgo testa metodi pievienošana vai aizstāšana (izņemot attiecībā uz bioloģiski vai imunoloģiski aktīvu produktu) drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Ja Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā palīgvielai nav monogrāfijas, specifiskācijas izmaiņas, pārejot no iekšējās farmakopejas uz neoficiālo farmakopeju vai trešās valsts farmakopeju		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

## Nosacījumi

- Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifiskāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas tirdzniecības atļaujas pieteikuma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā).
- Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā, piemēram, jauns, nekvalificēts piemaisījums; kopējo piemaisījumu ierobežojumu izmaiņas.
- Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
- Testēšanas procedūra nemainās, vai testēšanas procedūras izmaiņas ir nelielas.
- Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
- Testa metode nav bioloģiskā/imunoloģiskā/imunoķīmiskā metode vai metode, kura paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).
- Izmaiņas neattiecas uz genotoksiskiem piemaisījumiem.
- Specifiskāciju parametrs neattiecas uz tāda būtiska parametra kontroli kā, piemēram:
  - piemaisījumi (ja vien palīgvielas ražošanā noteikti nav izmantoti konkrēti šķīdinātāji),
  - neviens būtisks fizisks rādītājs (daļiņu izmērs, apjoms, tilpummasas blīvums pēc sablīvēšanas utt.),
  - identitātes tests (ja vien jau nav pieejama piemērota alternatīva kontrole),
  - mikrobioloģiskā kontrole (ja vien tā nav vajadzīga konkrētai zāļu formai).

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējo un ierosināto specifikāciju salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas dati.
4. Visu specifikācijas parametru analīzes dati divām palīgvielas produkcijas sērijām (trijām produkcijas sērijām attiecībā uz bioloģiskās izcelsmes palīgvielām).
5. Attiecīgos gadījumos salīdzināmi gatavā produkta šķīšanas profila dati, ko nosaka vismaz vienai eksperimentālai tāda produkta sērijai, kurš ietver palīgvielu, atbilstoši pašreizējai un ierosinātajai specifikācijai. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
6. Vajadzības gadījumā pamatojums jaunā bioekvivalences pētījuma rezultātu neiesniegšanai saskaņā ar attiecīgajiem norādījumiem (cilvēkiem paredzētām zālēm un veterinārām zālēm) par biopieejamību.
7. Pamatojums / riska novērtējums, kas apliecina, ka parametrs nav būtisks vai ka tas ir novecojis.
8. Jaunā specifikācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

B.II.c.2. Palīgvielas testēšanas procedūras izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas apstiprinātā testēšanas procedūrā	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Testēšanas procedūras svītrosana, ja jau ir apstiprināta alternatīva testēšanas procedūra	5	1	IA
c) Nozīmīgas izmaiņas saistībā ar bioloģisko/immunoloģisko/immunoķīmisko testa metodi vai metodi, kura paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu, vai šādu metožu aizstāšana			II
d) Citas izmaiņas testēšanas procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)		1, 2	IB

**Nosacījumi**

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testēšanas procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testēšanas procedūrai.
2. Kopējo piemaisījumu ierobežojumi nemainās; netiek konstatēti jauni nekvalificēti piemaisījumi.
3. Analīzes metodei jāpaliek tai pašai (piemēram, pieļaujamas kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode).
4. Testa metode nav bioloģiskā/immunoloģiskā/immunoķīmiskā metode vai metode, kura paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).
5. Ir apstiprināta alternatīva specifikācijas parametra testēšanas procedūra, un šī procedūra nav pievienota, paziņojot par IA/IA(IN) tipa izmaiņām.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp analīzes metodes apraksts, validācijas datu kopsavilkums, pārskatītas piemaisījumu specifikācijas (ja tādas ir).
2. Salīdzināmi validācijas rezultāti vai pamatotos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testēšanas procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja pievieno jaunu testēšanas procedūru.



B.II.c.3. Izmaiņas, kas attiecas uz palīgvielas vai reaģenta, kas var radīt TSE risku, izcelsmi	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Materiāla, kas var radīt TSE risku, aizstāšana ar augu vai sintētiskas izcelsmes materiālu			
1. Palīgvielas vai reaģenti, ko neizmanto, ražojot bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes aktīvo vielu vai bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles	1	1	IA
2. Palīgvielas vai reaģenti, ko izmanto, ražojot bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes aktīvo vielu vai bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles		1, 2	IB
b) Materiāla, kas var radīt TSE risku, izmaiņas vai ieviešana, vai aizstāšana ar citu materiālu, kas var radīt TSE risku, uz kuru neattiecas TSE atbilstības sertifikāts			II

**Nosacījumi**

1. Palīgvielas un gatavā produkta izlaides un glabāšanas laika specifiskācijas nemainās.

**Dokumentācija**

1. Materiāla ražotāja vai tirdzniecības atļaujas turētāja apliecinājums, ka materiāls ir augu vai sintētiskas izcelsmes materiāls.
2. Pētījums par materiālu līdzvērtību un gatavā materiāla ietekmi uz produkciju un iedarbību uz gatavo produktu (piemēram, šķīšanas rādītāji).

B.II.c.4. Izmaiņas farmakopejā neietilpstošas palīgvielas vai jaunas palīgvielas sintēzē vai ekstrahēšanā (ja aprakstīts dokumentācijā)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas farmakopejā neietilpstošas palīgvielas vai jaunas palīgvielas sintēzē vai ekstrahēšanā	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Mainās specifiskācijas, vai notiek izmaiņas palīgvielas fizikāli ķīmiskajās īpašībās, kas var ietekmēt gatavā produkta kvalitāti			II
c) Palīgviela ir bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes viela			II

**Nosacījumi**

1. Sintēzes ceļš un specifiskācijas ir identiskas, un nav izmaiņu piemaisījumu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā sastāvā (izņemot atlikušo šķīdinātāju sastāvu, ja tie tiek kontrolēti saskaņā ar ICH/VICH ierobežojumiem) vai fizikāli ķīmiskajās īpašībās.
2. Te neietilpst palīgvielas.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Vismaz divu palīgvielu sēriju (minimālais eksperimentālo sēriju skaits), kas saražotas saskaņā ar iepriekšējo un jauno procesu, analīzes dati (salīdzinošās tabulas veidā).

3. Vajadzības gadījumā vismaz divu gatavā produkta sēriju (minimālais eksperimentālo sēriju skaits) salīdzināmi šķīšanas profila dati. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
4. Palīgvielas apstiprināto un jauno (ja tādas ir) specifiskāciju kopijas.

B.II.d) *Gatavā produkta kontrole*

B.II.d.1. Gatavā produkta specifiskācijas parametru un/vai ierobežojumu izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana zālēm, uz ko attiecas oficiālā kontroles iestādes sērijas izlaide	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Jauna specifiskācijas parametra pievienošana specifiskācijai kopā ar atbilstīgu testa metodi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Nebūtiska specifiskācijas parametra svītrosana (piemēram, tāda novecojuša parametra kā smaržas un garšas vai krāsvielas vai aromatizētāja identifikācijas testa svītrosana)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e) Izmaiņas, kas attiecas uz neapstiprinātiem specifiskāciju ierobežojumiem			II
f) Specifiskācijas parametra svītrosana, kas var būtiski ietekmēt gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
g) Specifiskācijas parametra ar tā attiecīgo testa metodi pievienošana vai aizstāšana (izņemot attiecībā uz bioloģiski vai imunoloģiski aktīvu produktu) drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Dokumentācijas atjaunināšana, lai nodrošinātu atbilstību atjauninātai gatavā produkta Eiropas Farmakopejas vispārējai monogrāfijai (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA <sub>IN</sub>
i) Ir pieņemta Eiropas Farmakopejas 2.9.40. monogrāfija par vienāda dozējuma vienībām, lai aizstātu pašlaik reģistrēto metodi – Eiropas Farmakopejas 2.9.5. monogrāfiju (masas viendabīgums) vai Eiropas Farmakopejas 2.9.6. monogrāfiju (satura viendabīgums)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifiskāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas tirdzniecības atļaujas pieteikuma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā), izņemot gadījumus, kad papildu dokumenti jau ir novērtēti un apstiprināti citas procedūras ietvaros.
2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā, piemēram, jauns, nekvalificēts piemaisījums; kopējo piemaisījumu ierobežojumu izmaiņas.
3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testēšanas procedūra nemainās, vai testēšanas procedūras izmaiņas ir nelielas.

5. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
6. Testa metode nav bioloģiskā/immunoloģiskā/immunoķīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reagentu.
7. Izmaiņas neattiecas uz piemaisījumiem (tostarp genotoksiskiem piemaisījumiem) vai šķīšanu.
8. Izmaiņas attiecas uz mikrobioloģisko pārbaūžu ierobežojumu atjaunināšanu, lai nodrošinātu atbilstību spēkā esošajai farmakopejai, un pašlaik reģistrētie mikrobioloģisko pārbaūžu ierobežojumi (pašreizējā situācija) atbilst (nesaskaņotajai) situācijai pirms 2008. gada janvāra un neietver nekādas papildus norādītas farmakopejas prasību izpildes pārbaudes attiecībā uz konkrētu zāļu formu, un ierosinātās pārbaudes atbilst saskaņotajai monogrāfijai.
9. Specifikācijas parametrs vai ierosinājums par konkrētu zāļu formu neattiecas uz būtisko parametru, piemēram, ne uz vienu no turpmāk minētajiem parametriem:
 

pamatvielas saturs,

piemaisījumi (ja vien gatavā produkta ražošanā noteikti nav izmantots konkrēts šķīdinātājs),

kāds būtisks fizisks rādītājs (neapvalkotu tablešu cietība un irdenums, izmēri utt.),

pārbaude, kas jāveic konkrētai zāļu formai saskaņā ar Eiropas Farmakopejas vispārīgiem paziņojumiem,

jebkura prasība veikt izlases pārbaudi.
10. Ierosinātā pārbaude pilnībā atbilst Eiropas Farmakopijas 2.9.40. monogrāfijas 2.9.40.-1. tabulai un neietver alternatīvu priekšlikumu zāļu formu viendabīguma pārbaudei, izmantojot masas izmaiņas satura viendabīguma vietā, ja 2.9.40.-1. tabulā ir norādīts pēdējais minētais parametrs.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējo un ierosināto specifiku salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas dati.
4. Visu specifiku parametru analīzes dati divām gatavā produkta produkcijas sērijām (trijām produkcijas sērijām attiecībā uz bioloģiskās izcelsmes zālēm, ja nav noteikts citādi).
5. Attiecīgos gadījumos salīdzināmi gatavā produkta šķīšanas profila dati, ko nosaka vismaz vienai eksperimentālai produkta sērijai atbilstoši pašreizējai un ierosinātajai specifiku specifikācijai. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
6. Pamatojums/riska novērtējums, kas apliecina, ka parametrs nav būtisks vai ka tas ir novecojis.
7. Jaunā specifiku parametra un ierobežojumu pamatojums.

(\* *Piezīme:* kompetentajām iestādēm nav jāpaziņo par atjauninātu Eiropas Farmakopejas vai dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju, ja reģistrētu zāļu dokumentācijā ir atsauce uz "pašreizējo redakciju". Tāpēc šīs izmaiņas attiecas uz gadījumiem, kad tehniskajā dokumentācijā nav sniegta atsauce uz atjauninātu farmakopejas monogrāfiju un izmaiņas veic, lai sniegtu atsauci uz atjaunināto versiju.

B.II.d.2. Gatavā produkta testēšanas procedūras izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas apstiprinātā testēšanas procedūrā	1, 2, 3, 4,	1, 2	IA
b) Testēšanas procedūras svītrosana, ja jau ir apstiprināta alternatīva metode	4	1	IA

c) Nozīmīgas izmaiņas saistībā ar bioloģisko/immunoloģisko/immunoķīmisko testa metodi vai metodi, kura paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu, vai šādu metožu aizstāšana, vai apstiprinātājā protokolā neiekļauta bioloģiskā atsaucē preparāta aizstāšana			II
d) Citas izmaiņas testēšanas procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)		1, 2	IB
e) Testēšanas procedūras atjaunināšana, lai nodrošinātu atbilstību atjauninātai Eiropas Farmakopejas vispārējai monogrāfijai	2, 3, 4, 5	1	IA
f) Lai atspoguļotu atbilstību Eiropas Farmakopejai un svītrotu atsauci uz novecojušu iekšējā testa metodi un testa metodes numuru (*)	2, 3, 4, 5	1	IA

#### Nosacījumi

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testēšanas procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testēšanas procedūrai.
2. Kopējo piemaisījumu ierobežojumi nemainās; netiek konstatēti jauni nekvalificēti piemaisījumi.
3. Analīzes metodei jāpaliek tai pašai (piemēram, pieļaujamas kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode).
4. Testa metode nav bioloģiskā/immunoloģiskā/immunoķīmiskā metode vai metode, kura paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).
5. Reģistrētā testēšanas procedūra jau attiecas uz vispārējo Eiropas Farmakopejas monogrāfiju, un visas izmaiņas ir būtībā nelielas un rada vajadzību atjaunināt tehnisko dokumentāciju.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp analīzes metodes apraksts, validācijas datu kopsavilkums, pārskatītas piemaisījumu specifikācijas (ja tādas ir).
2. Salīdzināmi validācijas rezultāti vai attiecīgos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testēšanas procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja pievieno jaunu testēšanas procedūru.

(\*) Piezīme: kompetentajām iestādēm nav jāpaziņo par atjauninātu Eiropas Farmakopejas monogrāfiju, ja reģistrētu zāļu dokumentācijā ir atsaucē uz "pašreizējo redakciju".

B.II.d.3. Izmaiņas, kas attiecas uz reālā laika izlaidi vai parametrisko izlaidi gatavā produkta ražošanā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II

#### B.II.e) Trauka aizvākuma sistēma

B.II.e.1. Izmaiņas, kas attiecas uz gatavā produkta primāro iepakojumu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs			
1. Cietās zāļu formas	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Puscietās un nesterilas šķidrās zāļu formas		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilas zāļu formas un bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles			II
4. Izmāiņas, kas attiecas uz mazāk aizsargājošu iepakojumu, ar ko saistītas glabāšanas nosacījumu izmaiņas un/vai glabāšanas laika saīsināšana			II
b) Trauka veida izmaiņas vai jauna trauka pievienošana			
1. Cietās, puscietās un nesterilas šķidrās zāļu formas		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterilas zāļu formas un bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles			II
3. Primārā iepakojuma trauka svītrosāna, no kuras neizriet pilnīga zāļu stipruma vai formas svītrosāna	4	1, 8	IA

#### Nosacījumi

- Izmāiņas attiecas tikai uz to pašu iepakojuma/trauka veidu (piemēram, kontūriepakojumu aizstāj ar kontūriepakojumu).
- Ierosinātajam iepakojuma materiālam tā attiecīgo īpašību ziņā jābūt vismaz līdzvērtīgam apstiprinātajam materiālam.
- Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem uzsākti attiecīgi stabilitātes pētījumi un novērtēti attiecīgi stabilitātes rādītāji, un procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti apmierinoši dati par stabilitāti. Taču, ja ierosinātais iepakojums ir izturīgāks nekā pašreizējais iepakojums, piemēram, biežāks kontūriepakojums, nav jānodrošina triju mēnešu laikā gūtu stabilitātes datu pieejamība. Šie pētījumi ir jāpabeidz, un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties jāsniedz kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.
- Pārējam produkta noformējumam jāatbilst zāļu aprakstā minētajiem norādījumiem par zāļu devām un ārstēšanas ilgumu.

#### Dokumentācija

- Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp attiecīgos gadījumos pārskatītā informācija par zālēm.
- Atbilstīgi dati par jauno iepakojumu (salīdzināmi dati par caurlaidību, piemēram, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, mitruma caurlaidību).
- Attiecīgos gadījumos jāpierāda, ka nenotiek satura un iepakojuma materiāla savstarpējā iedarbība (piemēram, ierosinātā materiāla sastāvdaļu iekļuve saturā un produkta sastāvdaļu zudums iepakojumā), tostarp jāiesniedz apstiprinājums, ka materiāls atbilst attiecīgām farmakopejas prasībām vai Eiropas Savienības tiesību aktiem par plastmasas materiāliem un priekšmetiem, kas nonāk saskarē ar pārtikas precēm.
- Apliecinājums, ka saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem uzsākti nepieciešamie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgos gadījumos procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija nepieciešamais apmierinošu stabilitātes datu minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.
- Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem veiktu stabilitātes pētījumu par attiecīgajiem stabilitātes rādītājiem rezultāti, kas aptver vismaz triju mēnešu periodu, un apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un ka dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.

6. Attiecīgos gadījumos pašreizējā un ierosinātā primārā iepakojuma specifikāciju salīdzinošā tabula.
7. Attiecīgos gadījumos jaunā trauka/aizvākuma paraugi (skatīt KTD, Prasības attiecībā uz dalībvalstīs savāktajiem paraugiem / EMA).
8. Apliecinājums, ka pārējo iepakojumu izmērs(-i) atbilst zāļu aprakstā norādītajām devām un ārstēšanas ilgumam, kā arī atbilst zāļu aprakstā minētajiem norādījumiem par zāļu devām.

*Piezīme:* attiecībā uz B.II.e.1.b) izmaiņām pieteikuma iesniedzējiem tiek atgādināts, ka saistībā ar izmaiņām, kuru rezultātā tiek iegūta "jauna zāļu forma", ir jāiesniedz papildu attiecināšanas pieteikums.

B.II.e.2. Gatavā produkta primārā iepakojuma specifikācijas parametru un/vai ierobežojumu izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specifikācijas ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Jauna specifikācijas parametra pievienošana specifikācijai kopā ar atbilstīgu testa metodi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Nebūtiska specifikācijas parametra svītrosana (piemēram, novecojuša parametra svītrosana)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Specifikācijas parametra pievienošana vai aizstāšana drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 6	IB

#### Nosacījumi

1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifikāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas tirdzniecības atļaujas pieteikuma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā).
2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā.
3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testēšanas procedūra nemainās, vai testēšanas procedūras izmaiņas ir nelielas.
5. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējo un ierosināto specifikāciju salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas dati.
4. Divu primārā iepakojuma sēriju analīzes dati par visiem specifikācijas parametriem.
5. Pamatojums/riska novērtējums, kas apliecina, ka parametrs nav būtisks vai ka tas ir novecojis.
6. Jaunā specifikācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

B.II.e.3. Gatavā produkta primārā iepakojuma testēšanas procedūras izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas apstiprinātā testēšanas procedūrā	1, 2, 3	1, 2	IA

b) Citas izmaiņas testēšanas procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Testēšanas procedūras svītrosšana, ja jau ir apstiprināta alternatīva testēšanas procedūra	5	1	IA

#### Nosacījumi

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādnēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testēšanas procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testēšanas procedūrai.
2. Analīzes metodei jāpaliek tai pašai (piemēram, pieļaujamās kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode).
3. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
4. Aktīvā viela/gatavais produkts nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes viela.
5. Ir apstiprināta alternatīva specifiskācijas parametra testēšanas procedūra, un šī procedūra nav pievienota, paziņojot par IA/IA(IN) tipa izmaiņām.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp analīzes metodes apraksts un validācijas datu kopsavilkums.
2. Salīdzināmi validācijas rezultāti vai pamatotos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testēšanas procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja pievieno jaunu testēšanas procedūru.

B.II.e.4. Trauka vai aizvākuma (primārais iepakojums) formas vai izmēra izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nesterilas zāļu formas	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Formas vai izmēra izmaiņas skar iepakojuma materiāla pamatkomponenti, kas var būtiski ietekmēt gatavā produkta piegādi, lietošanu, drošumu vai stabilitāti			II
c) Sterilas zāļu formas		1, 2, 3, 4	IB

#### Nosacījumi

1. Trauka kvalitatīvais vai kvantitatīvais sastāvs nemainās.
2. Izmaiņas neskar iepakojuma materiāla pamatkomponenti, kas ietekmē gatavā produkta piegādi, lietošanu, drošību vai stabilitāti.
3. Ja izmaiņas attiecas uz brīvās augšdaļas tilpumu vai virsmas laukuma un tilpuma attiecību, vismaz divām eksperimentālām (trijām sērijām attiecībā uz bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm) vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādnēm uzsākti stabilitātes pētījumi un novērtēti attiecīgi stabilitātes rādītāji, un pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā (sešu mēnešu laikā attiecībā uz bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm) gūti dati par stabilitāti. Ir dots apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) tiks nekavējoties iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskācijām.

#### Dokumentācija

1. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp trauka vai aizvākuma materiāla apraksts, sīki izstrādāts zīmējums un sastāvs un attiecīgos gadījumos pārskatītā informācija par zālēm.

2. Attiecīgos gadījumos jaunā trauka/aizvākuma paraugi (skatīt KTD, Prasības attiecībā uz dalībvalstīs savāktajiem paraugiem).
3. Pilnīgi steriliem produktiem ir veikti atkārtotas validācijas pētījumi. Attiecīgos gadījumos jānorāda atkārtotas validācijas pētījumos izmantoto sēriju numuri.
4. Ja izmaiņas attiecas uz brīvās augšdaļas tilpumu vai virsmas laukuma un tilpuma attiecību, apliecinājums, ka saskaņā ar ICH/VICH noteikumiem uzsākti nepieciešamie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgos gadījumos IA tipa izmaiņu paziņojuma izpildes un IB tipa izmaiņu paziņojuma iesniegšanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija nepieciešamais apmierinošu stabilitātes datu minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.

B.II.e.5. Gatavā produkta iepakojuma izmēra izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Izmaiņas, kas attiecas uz vienību skaitu (piemēram, tabletes, ampulas utt.) vienā iepakojumā			
1. Izmaiņas, kas attiecas uz pašlaik apstiprinātu iepakojuma izmēru	1, 2	1, 3	IA <sub>IN</sub>
2. Izmaiņas, kas attiecas uz pašlaik neapstiprinātu iepakojuma izmēru		1, 2, 3	IB
b) Iepakojuma izmēra(-u) svīturošana	3	1, 2	IA
c) Sterilu daudzdevu (vai vienas devas, daļējas izlietošanas) parenterālu zāļu, tostarp bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāļu, pildījuma svara/tilpuma izmaiņas			II
d) Neparenterālu daudzdevu (vai vienas devas, daļējas izlietošanas) produktu pildījuma svara/tilpuma izmaiņas		1, 2, 3	IB

#### Nosacījumi

1. Jaunajam iepakojuma izmēram jāatbilst zāļu devām un ārstēšanas ilgumam, kas apstiprināts zāļu aprakstā.
2. Primārā iepakojuma materiāls nemainās.
3. Pārējam produkta noformējumam jāatbilst zāļu aprakstā minētajiem norādījumiem par zāļu devām un ārstēšanas ilgumu.

#### Dokumentācija

1. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp attiecīgos gadījumos pārskatītā informācija par zālēm.
2. Jaunā/pašreizējā iepakojuma izmēra izmantošanas pamatojums, kas pierāda, ka jaunais/pašreizējais iepakojuma izmērs atbilst zāļu aprakstā norādītajām devām un ārstēšanas ilgumam.
3. Apliecinājums, ka saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm tiks veikti stabilitātes pētījumi produktiem, kuru stabilitātes rādītāji var tikt skarti. Dati (kopā ar informāciju par ierosināto rīcību) ir jāiesniedz, ja tie neatbilst specifikācijām.

*Piezīme:* attiecībā uz B.II.e.5.c) un d) pieteikuma iesniedzējiem tiek atgādināts, ka saistībā ar izmaiņām, kas skar zāļu "stiprumu", ir jāiesniedz papildu attiecināšanas pieteikums.



B.II.e.6. Izmaiņas, kas attiecas uz jebkuru (primārā) iepakojuma materiāla daļu, kas nesaskaras ar gatavo produktu (piemēram, noņemamu vāciņu krāsa, krāsu koda gredzeni uz ampulām, adatu aizsargu maiņa (izmantota citāda plastmasa))	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Izmaiņas, kas skar informāciju par produktu	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Izmaiņas, kas neskar informāciju par produktu	1	1	IA

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas neskar iepakojuma materiāla komponenti, kas ietekmē gatavā produkta piegādi, lietošanu, drošumu vai stabilitāti.

**Dokumentācija**

1. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp attiecīgos gadījumos pārskatītā informācija par zālēm.

B.II.e.7. Izmaiņas, kas attiecas uz iepakojuma komponentu vai ierīču piegādātāju (ja minēts dokumentācijā)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Piegādātāja svītrosana	1	1	IA
b) Piegādātāja aizstāšana vai pievienošana	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Izmaiņas, kas attiecas uz dozētas devas inhalatora krājtelas piegādātājiem			II

**Nosacījumi**

1. Iepakojuma komponente vai ierīce netiek svītrotā.
2. Iepakojuma komponentu / ierīces kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs un dizains nemainās.
3. Specifikācijas un kvalitātes pārbaudes metode ir vismaz līdzvērtīga.
4. Attiecīgā gadījumā sterilizācijas metode un apstākļi nemainās.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Cilvēkiem paredzētu zāļu lietošanas ierīcēm – CE marķējuma esamības apliecinājums.
3. Attiecīgos gadījumos pašreizējo un ierosināto specifikāciju salīdzinošā tabula.

**B.II.f) Stabilitāte**

B.II.f.1. Gatavā produkta glabāšanas laika vai glabāšanas nosacījumu izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Gatavā produkta glabāšanas laika saīsināšana			
1. Iepakots pārdošanai	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>

2. Pēc pirmās atvēršanas	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
3. Pēc atšķaidīšanas vai sajaukšanas	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
<b>b) Gatavā produkta glabāšanas laika pagarināšana</b>			
1. Iepakots pārdošanai (pamatojoties uz reālā laika datiem)		1, 2, 3	IB
2. Pēc pirmās atvēršanas (pamatojoties uz reālā laika datiem)		1, 2, 3	IB
3. Pēc atšķaidīšanas vai sajaukšanas (pamatojoties uz reālā laika datiem)		1, 2, 3	IB
4. Glabāšanas laika pagarināšana, pamatojoties uz ICH/VICH pamatnostādņēm neatbilstošu stabilitātes datu ekstrapolāciju (*)			II
5. Bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāļu glabāšanas laika pagarināšana saskaņā ar apstiprinātu stabilitātes protokolu		1, 2, 3	IB
<b>c) Bioloģiskās izcelsmes zāļu glabāšanas nosacījumu izmaiņas, ja stabilitātes pētījumi nav veikti saskaņā ar apstiprināto stabilitātes protokolu</b>			
			II
<b>d) Gatavā produkta vai atšķaidītā/sajauktā produkta glabāšanas nosacījumu izmaiņas</b>			
		1, 2, 3	IB
<b>e) Pāreja uz apstiprinātu stabilitātes protokolu</b>			
	1, 2	1, 4	IA

#### Nosacījumi

1. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā, vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.
2. Izmaiņa neattiecas uz apstiprināšanas kritēriju paplašināšanu testētajos parametros, stabilitātes parametru atcelšanu vai pārbaūžu biežuma samazināšanu.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm). Tiem jāietver rezultāti, kas gūti atbilstošos reālā laika stabilitātes pētījumos (kuri aptver visu glabāšanas laiku), kuri saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm par stabilitāti veikti vismaz divām gatavā produkta eksperimentālām sērijām<sup>(1)</sup>, kurās produkts attiecīgi iepakots apstiprinātajā iepakojuma materiālā un/vai pēc pirmās atvēršanas vai sajaukšanas; attiecīgos gadījumos jāiekļauj atbilstīgu mikrobioloģisko testu rezultāti.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.
3. Kopija apstiprinātai gatavā produkta glabāšanas laika specifikācijai un attiecīgos gadījumos kopija specifikācijai pēc atšķaidīšanas/sajaukšanas vai pirmās atvēršanas.
4. Ierosināto izmaiņu pamatojums.

(\*) Piezīme: ekstrapolācija neattiecas uz bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm.

(1) Eksperimentālās sērijas var izmantot, apņemoties pārbaudīt ražošanas sēriju glabāšanas laiku.

## B.II.g) Izstrādes intervāls un pēc apstiprināšanas veikto izmaiņu pārvaldības protokols

B.II.g.1. Jauna gatavā produkta izstrādes intervāla noteikšana vai apstiprināta izstrādes intervāla pagarināšana:	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) vienas vai vairāku vienību izgatavošanai gatavā produkta ražošanas procesā, tostarp saistītajām pārbaudēm ražošanas gaitā un/vai testēšanas procedūrām		1, 2, 3	II
b) palīgvietu/starpproduktu un/vai gatavā produkta testēšanas procedūrām		1, 2, 3	II

**Dokumentācija**

1. Produktu un procesu izstrādes pētījumu (tostarp attiecīgos gadījumos riska novērtējuma un vairāku parametru pētījumu) rezultāti, kas pierāda, ka ir gūta sistemātiska un mehāniska izpratne par materiāla rādītājiem un procesu parametriem, kā arī gatavā produkta būtiskajiem kvalitātes rādītājiem.
2. Izstrādes intervāla, tostarp mainīgo (attiecīgos gadījumos materiāla rādītāju un procesa parametru) un to ierosināto diapazonu, apraksts tabulas veidā.
3. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).

B.II.g.2. Pēc apstiprināšanas veikto izmaiņu pārvaldības protokola, kas saistīts ar gatavo produktu, ieviešana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1, 2, 3	II

**Dokumentācija**

1. Ierosināto izmaiņu sīks apraksts.
2. Ar gatavo produktu saistīts izmaiņu pārvaldības protokols.
3. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).

B.II.g.3. Ar gatavo produktu saistītā apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokola svīturošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

1. Ar gatavo produktu saistītā apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokola svīturošanu nav izraisījuši neparedzēti notikumi vai specifikācijas apsvērumi protokolā aprakstīto izmaiņu veikšanas laikā, un tā nekādā veidā neietekmē jau apstiprināto dokumentācijā sniegto informāciju.

**Dokumentācija**

1. Ierosinātās svīturošanas pamatojums.
2. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).

B.II.g.4. Izmaiņas apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokolā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nozīmīgas izmaiņas apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokolā			II

b) Nelielas izmaiņas apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokolā, kas nemaina protokolā definēto stratēģiju		1	IB
--	--	---	----

**Dokumentācija**

1. Apliecinājums, ka visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem. Kā arī apliecinājums, ka bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm nav vajadzīgs salīdzināmības novērtējums.

B.II.g.5. Apstiprinātajā izmaiņu pārvaldības protokolā paredzēto izmaiņu ieviešana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Lai veiktu izmaiņas, nav nepieciešami papildu pamatojuma dati	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Lai veiktu izmaiņas, ir nepieciešami papildu pamatojuma dati		1, 2, 3, 4	IB
c) Veicamās izmaiņas attiecas uz bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Nosacījumi**

1. Ierosinātās izmaiņas ir veiktas saskaņā ar apstiprināto izmaiņu pārvaldības protokolu, kurā ir noteikts, ka pēc izmaiņu veikšanas par tām ir nekavējoties jāpaziņo.

**Dokumentācija**

1. Atsauce uz apstiprināto izmaiņu pārvaldības protokolu.
2. Apliecinājums, ka izmaiņas ir veiktas saskaņā ar apstiprinātu izmaiņu pārvaldības kārtību un ka pētījumu rezultāti atbilst protokolā noteiktajiem pieņemšanas kritērijiem. Kā arī apliecinājums, ka bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zālēm nav vajadzīgs salīdzināmības novērtējums.
3. Rezultāti, kas gūti pētījumos, kuri veikti saskaņā ar apstiprinātu izmaiņu pārvaldības protokolu.
4. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
5. Gatavā produkta apstiprināto specifikāciju kopijas.

**B.II.h) Nejaušo faktoru drošums**

B.II.h.1. "Nejaušo faktoru drošuma novērtējuma" informācijas atjaunināšana (3.2.A.2. iedaļa)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Pētījumi saistībā ar pirmo reizi izskatītajiem ražošanas posmiem attiecībā uz vienu vai vairākiem nejaušajiem faktoriem			II
b) Ar dokumentācijā jau ziņotiem ražošanas posmiem un nejaušajiem faktoriem saistītu novecojušu pētījumu aizstāšana:			
1) ar riska novērtējuma grozīšanu			II
2) bez riska novērtējuma grozīšanas		1, 2, 3	IB

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi, tostarp jaunu pētījumu iekļaušana, lai izskatītu ražošanas posmu iespējas deaktivizēt/samazināt nejaušos faktorus.

2. Pamatojums, ka pētījumu rezultātā netiek grozīts riska novērtējums.
3. Grozījumi informācijā par zālēm (vajadzības gadījumā).

## B.III. CEP/TSE/MONOGRĀFIJAS

B.III.1. Jauna vai atjaunināta Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta iesniegšana:	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
aktīvai vielai, izejvielai/reaģentam/starpproduktam, ko izmanto aktīvās vielas ražošanas procesā vielai, palīgvielai			
a) Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta iesniegšana Eiropas Farmakopejas attiecīgajai monogrāfijai			
1. Jaunu sertifikātu iesniedz iepriekš apstiprināts ražotājs	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Iepriekš apstiprināts ražotājs iesniedz atjauninātu sertifikātu	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Jaunu sertifikātu iesniedz jauns ražotājs (aizstāšana vai pievienošana)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
4. Sertifikātu svītrosana (ja attiecībā uz vienu materiālu ir vairāki sertifikāti)	10	3	IA
5. Jauns sertifikāts par nesterilu aktīvo vielu, kuru plānots izmantot sterilās zālēs, ja sintēzes pēdējos posmos izmanto ūdeni un nav norādīts, ka materiāla sastāvā nav endotoksīnu		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Eiropas Farmakopejas TSE atbilstības sertifikāts aktīvai vielai/izejvielai/reaģentam/starpproduktam vai palīgvielai			
1. Jauns vai iepriekš apstiprināts ražotājs iesniedz jaunu sertifikātu aktīvai vielai	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Jauns vai iepriekš apstiprināts ražotājs iesniedz jaunu sertifikātu izejvielai/reaģentam/starpproduktam vai palīgvielai	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Iepriekš apstiprināts ražotājs iesniedz atjauninātu sertifikātu	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Sertifikātu svītrosana (ja attiecībā uz vienu materiālu ir vairāki sertifikāti)	10	3	IA
5. Jauns/atjaunināts sertifikāts, ko piešķir jau apstiprināts/jauns ražotājs, izmantojot cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiālus, par kuriem ir jāveic riska novērtējums attiecībā uz iespējamu nejauso faktoru radītu piesārņojumu			II

---

### Nosacījumi

1. Gatavā produkta izlaides un glabāšanas laika specififikācijas nemainās.
2. Attiecīgos gadījumos nemainītas (izņemot attiecībā uz stingrākiem ierobežojumiem) papildu specififikācijas (papildus Eiropas Farmakopejai) piemaisījumiem (izņemot attiecībā uz atlikušajiem šķīdinātājiem, ar nosacījumu, ka tie atbilst ICH/VICH) un produktam specifiskām prasībām (piemēram, daļiņas izmērs, polimorfa forma).
3. Aktīvās vielas, izejvielas/reaģenta/starpprodukta ražošanas procesā netiek izmantoti cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiāli, kuriem jāpārbauda dati par vīrusu drošību.
4. Ja Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikātā nav iekļauts atkārtota testa periods vai ja dokumentācijā nav sniegti dati, kas apliecina atkārtota testa periodu, tikai aktīvo vielu testē tieši pirms lietošanas.
5. Aktīvā viela/izejviela/reaģents/starpprodukts/palīgviela nav sterila.
6. Viela nav iekļauta veterinārās zālēs, kas paredzētas lietošanai dzīvnieku sugām, kas ir uzņēmīgas pret TSE.
7. Veterinārām zālēm: nav notikušas izmaiņas attiecībā uz materiāla ieguves avotu.
8. Ja aktīvās vielas ir augu izcelsmes, ražošanas procesam, fizikālajai formai, ekstrakcijas šķīdinātājam un drogas/ekstrakta attiecībai (*DER*) jāpaliek tai pašai.
9. Ja parenterālās zālēs plānots izmantot no kauliem ražotu želatīnu, tas ir jāražo **tikai** atbilstīgi attiecīgās valsts prasībām.
10. Dokumentācijā ir iekļauts vismaz viens vielas ražotājs.
11. Ja aktīvā viela nav sterila viela, bet to plānots izmantot sterilās zālēs, atbilstīgi *CEP* sintēzes pēdējos posmos nedrīkst izmantot ūdeni, bet, ja ūdens tiek izmantots, ir jāapliecina, ka aktīvās vielas sastāvā nav bakteriālo endotoksīnu.

---

### Dokumentācija

1. Pašreizējā (atjauninātā) Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta kopija.
  2. Pievienojot ražotni, izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda "pašreizējie" un "ierosinātie" ražotāji, kā minēts pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā.
  3. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā).
  4. Attiecīgos gadījumos dokuments, kurā sniegta informācija par visiem materiāliem, uz kuriem attiecas *Norādījumi dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētām un veterinārājam zālēm*, tostarp materiāliem, kurus izmanto aktīvās vielas/palīgvielas ražošanā. Par visiem šādiem materiāliem ir jānorāda šāda informācija: ražotāja nosaukums, sugas un audi, no kuriem materiāls ir atvasināts, donordzīvnieku izcelsmes valstis un materiāla izmantošana.  
  
Attiecībā uz centralizēto procedūru šī informācija ir jāiekļauj atjauninātā TSE A tabulā (un attiecīgos gadījumos B tabulā).
  5. Vajadzības gadījumā attiecībā uz aktīvo vielu – visu pieteikumā minēto tirdzniecības atļaujas turētāju noteikto kvalificēto personu (KP) apliecinājumi, ja aktīvo vielu izmanto kā izejvielu, un visu pieteikumā minēto tirdzniecības atļauju turētāju noteikto kvalificēto personu (KP), kuras ir atbildīgas par sērijas izlaidi, apliecinājumi. Šajos apliecinājumos ir jānorāda, ka pieteikumā minētais(-ie) aktīvās vielas ražotājs(-i) darbojas saskaņā ar sīki izstrādātām labas ražošanas prakses pamatnostādņēm attiecībā uz izejvielām. Noteiktos gadījumos ir pieļaujams, ka tiek iesniegts tikai viens apliecinājums; skatīt piezīmi attiecībā uz izmaiņām B.II.b.1. KP apliecinājums ir nepieciešams arī, ja tiek ražoti starpprodukti, savukārt attiecībā uz aktīvo vielu un starpproduktu sertifikātu atjauninājumiem KP apliecinājums ir nepieciešams tikai tādā gadījumā, ja salīdzinājumā ar iepriekš reģistrēto sertifikāta versiju ir notikušas izmaiņas, kas skar faktiskās minētās ražotnes.
  6. Atbilstoši pierādījumi, lai apstiprinātu pēdējos aktīvās vielas sintēzes posmos izmantotā ūdens atbilstību attiecīgajām prasībām par farmācijā izmantotā ūdens kvalitāti.
-

B.III.2. Izmāņas, kas izdarāmas, lai panāktu atbilstību Eiropas Farmakopejai vai dalībvalsts farmakopejai	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Tādas izmaiņas iepriekš ES farmakopejā neietilpstošas vielas specifikācijā(-ās), kas izdarāmas, lai panāktu pilnīgu atbilstību Eiropas Farmakopejai vai dalībvalsts farmakopejai			
1. Aktīvā viela	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Palīgviela/aktīvās vielas izejviela	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Izmāņas, kas izdarāmas, lai panāktu atbilstību Eiropas Farmakopejas vai dalībvalsts farmakopejas attiecīgajai atjauninātajai monogrāfijai	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Dalībvalsts farmakopejā ietilpstošu specifikāciju izmaiņas, lai panāktu atbilstību Eiropas Farmakopejai	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

#### Nosacījumi

- Izmāņas izdara tikai tadē, lai panāktu pilnīgu atbilstību farmakopejai. Visiem specifikācijās minētajiem testiem, izņemot papildu testus, pēc izmaiņām ir jāatbilst farmakopejas standartam.
- Nemainītas specifikācijas (papildus farmakopejai) produkta specifiskajām īpašībām (piemēram, daļiņu izmēra profīli, polimorfa forma vai biotesti, summārie rādītāji).
- Nav būtisku izmaiņu piemaisījumu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā profīlā, ja vien netiek noteikti stingrāki specifikāciju ierobežojumi.
- Nav nepieciešama jaunās vai mainītās farmakopejas metodes papildu validācija.
- Ja aktīvās vielas ir augu izcelsmes, ražošanas procesam, fizikālajai formai, ekstrakcijas šķīdinātājam un drogas/ekstrakta attiecībai (DER) jāpaliek tai pašai.

#### Dokumentācija

- Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
- Pašreizējo un ierosināto specifikāciju salīdzinošā tabula.
- Sērijas analīzes dati (salīdzinošas tabulas veidā) par divām attiecīgās vielas produkcijas sērijām attiecībā uz visiem jaunajās specifikācijās minētajiem testiem un papildus tiem vajadzības gadījumā vismaz vienas eksperimentālas sērijas salīdzināmi gatavā produkta šķīšanas profila dati. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
- Dati, kas pierāda monogrāfijas piemērotību vielas kontroles nodrošināšanai, piemēram, iespējamo piemaisījumu un monogrāfijas atzīmes par caurspīdīgumu salīdzinājums.

Piezīme: kompetentajām iestādēm nav jāpaziņo par atjauninātu Eiropas Farmakopejas vai dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju, ja reģistrētu zāļu dokumentācijā ir atsauce uz "pašreizējo redakciju".

## B.IV. MEDICĪNAS IERĪCES

B.IV.1. Mērierīces vai ievadišanas ierīces izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Ierīces, kas nav primārā iepakojuma neatņemama sastāvdaļa, pievienošana vai aizstāšana			
1. Ierīce ar CE marķējumu	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Ierīce bez CE marķējuma tikai veterinārām zālēm		1, 3, 4	IB
3. Dozētas devas inhalatoru krājītelpa vai cita ierīce, kas var būtiski ietekmēt produkta aktīvās vielas nodrošinājumu (piemēram, inhalators nebuliser)			II
b) Ierīces svītrosāna	4, 5	1, 5	IA <sub>IN</sub>
c) Ierīces, kas ir primārā iepakojuma neatņemama sastāvdaļa, pievienošana vai aizstāšana			II

**Nosacījumi**

1. Ierosinātajai mērierīcei vai ievadišanas ierīcei precīzi jānomēra attiecīgā produkta deva atbilstoši apstiprinātajām zāļu devām, un šādu pētījumu rezultātiem jābūt pieejamiem.
2. Jaunā ierīce ir saderīga ar zālēm.
3. Izmaiņām nevajadzētu būt par iemeslu būtiskiem grozījumiem informācijā par zālēm.
4. Zāles joprojām var precīzi ievadīt.
5. Attiecībā uz veterinārām zālēm ierīce nav būtiska tās personas drošībai, kas ievada produktu.
6. Medicīnas ierīci neizmanto kā medicīnas produkta šķīdinātāju.
7. Ja ir plānota mērierīces funkcija, tai ir jānodrošina CE marķējums.

**Dokumentācija**

1. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp ierīces materiāla apraksts, sīki izstrādāts zīmējums un sastāvs un attiecīgos gadījumos informācija par piegādātāju un pārskatītā informācija par zālēm.
2. Pierādījums par CE marķējumu, un, ja ir plānota mērierīces funkcija, CE marķējumā ir jāietver arī paziņotās iestādes četrciparu numurs.
3. Dati, kas pierāda ierīces pareizību, precizitāti un saderību.
4. Attiecīgos gadījumos jaunās ierīces paraugi (skatīt KTD, Prasības attiecībā uz dalībvalstīs savāktajiem paraugiem).
5. Ierīces svītrosānas pamatojums.

*Piezīme:* attiecībā uz B.IV.1.c) izmaiņām pieteikuma iesniedzējiem tiek atgādināts, ka saistībā ar izmaiņām, kuru rezultātā tiek iegūta "jauna zāļu forma", ir jāiesniedz papildu attiecināšanas pieteikums.



B.IV.2. Izmaiņas veterināro zāļu mērierīces vai ievadīšanas ierīces specifiskācijas parametros un/vai ierobežojumos	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Jauna specifiskācijas parametra pievienošana specifiskācijai kopā ar atbilstīgu testa metodi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Apstiprināto specifiskāciju ierobežojumu paplašināšana, kas var būtiski ietekmēt ierīces vispārējo kvalitāti			II
d) Specifiskācijas parametra svītrosana, kas var būtiski ietekmēt ierīces vispārējo kvalitāti			II
e) Specifiskācijas parametra pievienošana drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Nebūtiska specifiskācijas parametra svītrosana (piemēram, novecojuša parametra svītrosana)	1, 2	1, 2, 5	IA

#### Nosacījumi

- Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifiskāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas tirdzniecības atļaujas pieteikuma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā), izņemot gadījumus, kad papildu dokumenti jau ir novērtēti un apstiprināti citas procedūras ietvaros.
- Izmaiņas nav ierosinājuši neparedzēti notikumi ražošanas gaitā.
- Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
- Testēšanas procedūra nemainās.
- Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.

#### Dokumentācija

- Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
- Pašreizējo un ierosināto specifiskāciju salīdzinošā tabula.
- Informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas datu kopsavilkums.
- Divu produkcijas sēriju analīzes dati par visiem jaunajā specifiskācijā paredzētajiem testiem.
- Pamatojums/riska novērtējums, kas apliecina, ka parametrs nav būtisks vai ka tas ir novecojis.
- Jaunā specifiskācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

B.IV.3. Izmaiņas veterināro zāļu mērierīces vai ievadīšanas ierīces testēšanas procedūrā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas apstiprinātajā testēšanas procedūrā	1, 2	1, 2	IA

b) Citas izmaiņas testēšanas procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)	1, 3	1, 2	IA
c) Testēšanas procedūras svīturošana, ja jau ir apstiprināta alternatīva testēšanas procedūra	4	1	IA

#### Nosacījumi

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādnēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testēšanas procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testēšanas procedūrai.
2. Analīzes metode nemainās.
3. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
4. Ir apstiprināta alternatīva specifiskācijas parametra testēšanas procedūra, un šī procedūra nav pievienota, paziņojot par IA/IA(IN) tipa izmaiņām.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos "Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem" 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm, tostarp analīzes metodes apraksts un validācijas datu kopsavilkums).
2. Salīdzināmi validācijas rezultāti vai pamatos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testēšanas procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja pievieno jaunu testēšanas procedūru.

### B.V. TIRDZNICĪBAS ATĻĀUJU IZMAIŅAS CITU REGULATĪVU PROCEDŪRU REZULTĀTĀ

#### B.V.a) PPL/VAPL

B.V.a.1. Jaunas, atjauninātas vai grozītas plazmas pamatlietas iekļaušana zāļu tirdzniecības atļaujas dokumentācijā (PPL 2. soļa procedūra)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Jaunas plazmas pamatlietas pirmreizēja iekļaušana, kas ietekmē gatavā produkta īpašības			II
b) Jaunas plazmas pamatlietas pirmreizēja iekļaušana, kas neietekmē gatavā produkta īpašības		1, 2, 3, 4	IB
c) Atjauninātas/grozītas plazmas pamatlietas iekļaušana, ja izmaiņas ietekmē gatavā produkta īpašības		1, 2, 3, 4	IB
d) Atjauninātas/grozītas plazmas pamatlietas iekļaušana, ja izmaiņas neietekmē gatavā produkta īpašības	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>

#### Nosacījumi

1. Attiecībā uz atjaunināto vai grozīto plazmas pamatlietu ir izdots sertifikāts par atbilstību Eiropas Savienības tiesību aktiem saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK I pielikumu.

#### Dokumentācija

1. Apliecinājums, ka PPL sertifikāts un novērtējuma ziņojums pilnībā attiecas uz apstiprināto produktu, PPL turētājs TAT ir iesniedzis PPL sertifikātu, novērtējuma ziņojumu un PPL dokumentāciju (ja TAT nav PPL turētājs), PPL sertifikāts un novērtējuma ziņojums aizstāj iepriekšējos PPL dokumentus attiecīgajai tirdzniecības atļaujai.

2. PPL sertifikāts un novērtējuma ziņojums.
3. Eksperta atzinums, kurā izklāstītas visas sertificētās PPL ieviestās izmaiņas un novērtēta to iespējamā ietekme uz gatavo produktu, tostarp veikts produktam specifisks risku novērtējums.
4. Izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda "pašreizējais" un "ierosinātais" PPL EMA sertifikāts (koda numurs), kas iekļauts tirdzniecības atļaujas dokumentācijā. Attiecīgos gadījumos izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda arī visas pārējās ar zālēm saistītās PPL, pat ja pieteikums uz tām neattiecas.

B.V.a.2. Jaunas, atjauninātas vai grozītas vakcīnas antigēna pamatlietas iekļaušana zāļu tirdzniecības atļaujas dokumentācijā (VAPL 2. soļa procedūra)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Jaunās vakcīnas antigēna pamatlietas pirmreizēja iekļaušana			II
b) Atjauninātas/grozītas vakcīnas antigēna pamatlietas iekļaušana, ja izmaiņas ietekmē gatavā produkta īpašības		1, 2, 3, 4	IB
c) Atjauninātas/grozītas vakcīnas antigēna pamatlietas iekļaušana, ja izmaiņas neietekmē gatavā produkta īpašības	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>

#### Nosacījumi

1. Attiecībā uz atjaunināto vai grozīto vakcīnas antigēna pamatlietu ir izdots sertifikāts par atbilstību Eiropas Savienības tiesību aktiem saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK I pielikumu.

#### Dokumentācija

1. Apliecinājums, ka VAPL sertifikāts un novērtējuma ziņojums pilnībā attiecas uz apstiprināto produktu, VAPL turētājs TAT ir iesniedzis VAPL sertifikātu, novērtējuma ziņojumu un VAPL dokumentāciju (ja tirdzniecības atļaujas turētājs nav VAPL turētājs), VAPL sertifikāts un novērtējuma ziņojums aizstāj iepriekšējos VAPL dokumentus šai tirdzniecības atļaujai.
2. VAPL sertifikāts un novērtējuma ziņojums.
3. Eksperta atzinums, kurā izklāstītas visas sertificētās VAPL ieviestās izmaiņas un novērtēta to iespējamā ietekme uz gatavo produktu, tostarp veikts produktam specifisks risku novērtējums.
4. Izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda "pašreizējais" un "ierosinātais" VAPL EMA sertifikāts (koda numurs), kas iekļauts tirdzniecības atļaujas dokumentācijā. Attiecīgos gadījumos izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda arī visas pārējās ar zālēm saistītās VAPL, pat ja pieteikums uz tām neattiecas.

#### B.V.b) Lietas nodošana izskatīšanai

B.V.b.1. Kvalitātes dokumentācijas atjaunināšana, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar lietas nodošanu izskatīšanai (Savienības procedūru)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Izmaiņas veic, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar lietas nodošanu izskatīšanai	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Kvalitātes dokumentācijas saskaņošanu nav daļa no procedūras (lietas nodošana izskatīšanai), un atjaunināšanu veic, lai to saskaņotu			II

**Nosacījumi**

1. Saistībā ar atzinumu nav nepieciešams papildu novērtējums.

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulē sniedz atsauci uz attiecīgo Komisijas lēmumu.
2. Iesniegtajos dokumentos ir skaidri jāizceļ izmaiņas, kas ieviestas, īstenojot procedūru lietas nodošanai izskatīšanā.

**C. DROŠUMA, IEDARBĪGUMA, FARMAKOVIGILANCES IZMAIŅAS****C.I. CILVĒKIEM PAREDZĒTĀS UN VETERINĀRĀS ZĀLES**

C.I.1. Izmaiņas zāļu aprakstā, etiķetē un lietošanas pamācībā, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar lietas nodošanu izskatīšanai (Savienības procedūru)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Zāles ietilpst noteiktajā procedūras darbības jomā	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Zāles neietilpst noteiktajā procedūras darbības jomā, bet izmaiņas veic, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar procedūru, un TAT nav jāiesniedz jauni papildu dati		1, 2, 3	IB
c) Zāles neietilpst noteiktajā procedūras darbības jomā, bet izmaiņas veic, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar procedūru, un TAT iesniedz jaunus papildu datus		1, 3	II

**Nosacījumi**

1. Izmaiņu rezultātā tiek ieviests iestādes pieprasītais formulējums, un saistībā ar to nav jāiesniedz papildu informācija un/vai papildu novērtējums.

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulē sniedz atsauci uz attiecīgo Komisijas lēmumu vai Savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas veterinārijai (CMDh) panākto vienošanos (atbilstoši situācijai), pievienojot zāļu aprakstu, etiķeti vai lietošanas pamācību.
2. Apliecinājums, ka ierosinātais zāļu apraksts, etiķete un lietošanas pamācība attiecībā uz konkrētajām sadaļām ir identiski dokumentiem, kas pievienoti Komisijas lēmumam, vai identiski salīdzinājumā ar CMDh panākto vienošanos (atbilstoši situācijai).
3. Pārskatītā informācija par zālēm.

C.I.2. Izmaiņas ģenērisko zāļu/hibridzāļu/bioloģiskās izcelsmes zālēm līdzvērtīgu zāļu aprakstā, etiķetē un lietošanas pamācībā, pamatojoties uz atsaucē produktam veiktu tādu pašu izmaiņu novērtējumu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Tādu izmaiņu veikšana, saistībā ar kurām TAT nav jāiesniedz jauni papildu dati		1, 2	IB
b) Tādu izmaiņu veikšana, kas jāpamato ar TAT iesniegtiem jauniem papildu datiem (piemēram, salīdzināmība)			II

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulē pievieno Eiropas Zāļu aģentūras / valsts kompetentās iestādes pieprasījumu (attiecīgā gadījumā).
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

C.I.3. Izmaiņas cilvēkiem paredzētu zāļu aprakstā, etiķetē un lietošanas pamācībā, lai ņemtu vērā procedūras rezultātus saistībā ar periodiski atjauninājumiem ziņojumiem par zāļu drošumu (PSUR) un pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem (PASS) vai saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. vai 46. pantu veiktā kompetentās iestādes novērtējuma rezultātus	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Kompetentās iestādes apstiprinātā formulējuma ieviešana	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Tādu izmaiņu veikšana, kas jāpamato ar TAT iesniegtiem jauniem papildu datiem		2	II

**Nosacījumi**

1. Izmaiņu rezultātā tiek ieviests kompetentās iestādes pieprasītais formulējums, un saistībā ar to nav jāiesniedz papildu informācija un/vai papildu novērtējums.

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulē sniedz atsauci uz kompetentās iestādes apstiprinājumu/novērtējumu.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

C.I.4. Izmaiņas zāļu aprakstā, etiķetē un lietošanas pamācībā, lai ņemtu vērā jaunus kvalitātes, pirmsklīniskos, klīniskos vai farmakovigilances datus	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II

Piezīme: šīs izmaiņas neattiecas uz gadījumiem, kad atbilstīgi izmaiņām C.I.13 ir iesniegti jauni dati. Šādos gadījumos uz izmaiņām zāļu aprakstā, etiķetē un/vai lietošanas pamācībā attiecas izmaiņu C.I.13 darbības joma.

C.I.5. Centralizēti reģistrētu zāļu tiesiskā statusa izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Ģenērisko zāļu / hibrīdzāļu / bioloģiskās izcelsmes zālēm līdzvērtīgu zāļu tiesiskā statusa izmaiņas pēc atsaucis zāļu tiesiskā statusa izmaiņām		1, 2	IB
b) Cita veida tiesiskā statusa izmaiņas			II

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulē sniedz pierādījumu par tiesiskā statusa izmaiņām (piemēram, atsauci uz attiecīgo Komisijas lēmumu).
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

Piezīme: attiecībā uz dalībvalstī reģistrētām zālēm, ko apstiprina, īstenojot savstarpējās atzišanas procedūru / decentralizēto procedūru, tiesiskā statusa maiņu veic dalībvalsts līmenī (nevis īstenojot savstarpējās atzišanas procedūras izmaiņas).

C.I.6. Terapeitisko indikāciju izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Jaunas terapeitiskas indikācijas pievienošana vai apstiprinātas indikācijas grozīšana			II
b) Terapeitiskas indikācijas svītrosšana			IB

*Piezīme:* Ja izmaiņas veic, ņemot vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar lietas nodošanu izskatīšanai, vai – ģenērisko zāļu / hibrīdzāļu / bioloģiskās izcelsmes zālēm līdzvērtīgu zāļu gadījumā – kad šādas pašas izmaiņas veic saistībā ar atsaucē produktu, attiecīgi piemēro izmaiņas C.I.1 un C.I.2.

C.I.7. Svītrosšana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Zāļu formas svītrosšana		1, 2	IB
b) Zāļu stipruma svītrosšana		1, 2	IB

#### Dokumentācija

1. Apliecinājums, ka pārējais produkta noformējums atbilst zāļu aprakstā minētajiem norādījumiem par zāļu devām un ārstēšanas ilgumu.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

*Piezīme:* gadījumos, kad attiecīgajai zāļu formai vai stiprumam ir izsniegta tirdzniecības atļauja, kas neattiecas uz tirdzniecības atļaujām citām zāļu formām vai stiprumam, iepriekšējās zāļu formas vai stipruma svītrosšana ir uzskatāma nevis par izmaiņām, bet gan par tirdzniecības atļaujas atsaukšanu.

C.I.8. Cilvēkiem paredzētu zāļu farmakovigilances sistēmas apraksta ieviešana vai izmaiņu veikšana šajā aprakstā (*)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Farmakovigilances sistēmas apraksta ieviešana, izmaiņas, kas attiecas uz kvalificēto personu, kas atbildīga par farmakovigilanci (tostarp attiecībā uz kontaktinformāciju), un/vai izmaiņas saistībā ar farmakovigilances sistēmas pamatlietas atrašanās vietu		1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Dokumentācija

1. Farmakovigilances sistēmas apraksts vai atbilstošo dokumentu atjaunināšana (atbilstoši situācijai):
  - Pierādījums, ka pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir kvalificēta persona, kas atbild par farmakovigilanci, un pieteikuma iesniedzēja parakstīts paziņojums par to, ka tā rīcībā ir Direktīvas 2001/83/EK IX sadaļā norādīto pienākumu un uzdevumu veikšanai vajadzīgie līdzekļi
  - Kvalificētās personas, kas atbildīga par farmakovigilanci, kontaktinformācija, dalībvalsts, kurā šī persona dzīvo un veic savus pienākumus
  - Farmakovigilances sistēmas pamatlietas atrašanās vieta
2. Farmakovigilances sistēmas pamatlietas numurs (ja tāds ir pieejams)

*Piezīme:* šīs izmaiņas attiecas uz farmakovigilances sistēmas pamatlietas iekļaušanu, neraugoties uz to, vai tirdzniecības atļaujas tehniskajā dokumentācijā bija sniegts farmakovigilances sistēmas sīks apraksts (DDPS).

Tiklīdz sāk darboties 57. pantā paredzētā datubāze, izmaiņas saistībā ar kvalificēto personu, kas atbildīga par farmakovigilanci, tostarp kontaktinformāciju (tālruna un faksa numuri, pasta adrese un e-pasta adrese) un farmakovigilances sistēmas pamatlietas atrašanās vietu (pilsēta, iela, pasta indekss, valsts) var atjaunināt, tikai izmantojot šo datubāzi (bez vajadzības veikt izmaiņas).

Ja TAT izmanto iespēju atjaunināt iepriekšminēto informāciju, izmantojot 57. pantā paredzēto datubāzi, TAT tirdzniecības atļaujā ir jānorāda, ka atjauninātā informācija par šiem datiem ir iekļauta datubāzē.

(\*) Informāciju par jaunas veterināro farmakovigilances sistēmas ieviešanu skatīt C.II.7.

C.I.9. Izmaiņu veikšana esošajā farmakovigilances sistēmā atbilstīgi farmakovigilances sistēmas sīkam aprakstam	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Izmaiņas saistībā ar kvalificēto personu, kas atbildīga par farmakovigilanci, un/vai izmaiņas kontaktinformācijā un/vai drošības procedūrā	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Izmaiņas drošības datubāzē un/vai pamatnoteikumu izmaiņas saistībā ar farmakovigilances pienākumu izpildi, un/vai vietas, kurā veic farmakovigilances pasākumus, maiņa	1, 2, 3	1	IA <sub>IN</sub>
c) Citas DDPS izmaiņas, kas neietekmē farmakovigilances sistēmas darbību (piemēram, izmaiņas, kas attiecas uz galvenajām glabāšanas/arhivēšanas vietām, administratīvās izmaiņas)	1	1	IA
d) DDPS izmaiņas, lai ņemtu vērā tā paša DDPS novērtējumu saistībā ar citām tā paša TAT zālēm	4	1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Nosacījumi

1. Farmakovigilances sistēma nemainās.
2. Datubāzu sistēma ir apstiprināta (attiecīgā gadījumā).
3. Citu datubāzu sistēmu datu nodošana ir apstiprināta (attiecīgā gadījumā).
4. Attiecībā uz visām viena TAT zālēm tiek veiktas vienādas izmaiņas DDPS (DDPS galīgā versija neatšķiras).

#### Dokumentācija

1. Jaunākā DDPS versija un attiecīgā gadījumā jaunākā papildinājuma versija par konkrēto produktu. Šiem dokumentiem jāietver a) jaunās par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas dzīves apraksta kopsavilkums; b) apliecinājums, ka par farmakovigilanci atbildīgā kvalificētā persona ir reģistrēta EudraVigilance datubāzē; un c) TAT un par farmakovigilanci atbildīgās personas jaunais paziņojums par to pieejamību un blakusparādību paziņošanas metodēm, ko parakstījusi jaunā par farmakovigilanci atbildīgā persona un tirdzniecības atļaujas turētājs, kā arī jāatspoguļo citas izrietošās izmaiņas, piemēram, attiecībā uz struktūras shēmu.

Ja DDPS nav iekļauta informācija par kvalificēto personu, kas ir atbildīga par farmakovigilanci, un/vai šīs personas kontaktinformācija vai ja DDPS nav pieņemts, pārskatīta DDPS versija nav vajadzīga, un ir jāiesniedz pieteikuma veidlapa.

2. Atsauce uz pieteikumu/procedūru un produktu, attiecībā uz kuru tika apstiprinātas izmaiņas.

*Piezīme:* C.I.9 attiecas uz šādām izmaiņām esošajā farmakovigilances sistēmā: 1) attiecībā uz veterinārajām zālēm un 2) attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm, kas vēl nav veiktas farmakovigilances sistēmas pamatlietā.

*Piezīme attiecībā uz a):* tiklīdz sāk darboties 57. pantā paredzētā datubāze, izmaiņas saistībā ar kvalificēto personu, kas atbildīga par farmakovigilanci, tostarp kontaktinformāciju (tālruna un faksa numuri, pasta adrese un e-pasta adrese) var atjaunināt, tikai izmantojot šo datubāzi (bez vajadzības veikt izmaiņas). Ja TAT izmanto iespēju atjaunināt šo informāciju, izmantojot 57. pantā paredzēto datubāzi, TAT tirdzniecības atļaujā ir jānorāda, ka atjauninātā informācija par šiem datiem ir iekļauta datubāzē.

*Piezīme attiecībā uz d):* DDPS novērtējums, kas iesniegts kā jaunā tirdzniecības atļaujas / papildu attiecināšanas / izmaiņu pieteikuma sastāvdaļa, var ierosināt šā DDPS izmaiņas pēc valsts kompetentās iestādes / EMA pieprasījuma. Šādos gadījumos tādas pašas DDPS izmaiņas var veikt arī citām tā paša tirdzniecības atļaujas turētāja tirdzniecības atļaujām, iesniedzot (grupētas) IA<sub>IN</sub> tipa izmaiņas.

C.I.10. Izmaiņas saistībā ar PSUR iesniegšanas biežumu / iesniegšanas datumu attiecībā uz cilvēkiem paredzētajām zālēm	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas saistībā ar PSUR iesniegšanas biežumu / iesniegšanas datumu ir apstiprinājusi Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja / CMDh/ valsts kompetentā iestāde.

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulē sniedz atsauci uz kompetentās iestādes apstiprinājumu (to tirdzniecības atļauju gadījumā, kas ir piešķirtas saskaņā ar centralizēto procedūru – Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja).
2. Pārskatīts PSUR iesniegšanas biežums / iesniegšanas datums. (Attiecībā uz zālēm, kas ir reģistrētas saskaņā ar centralizēto procedūru, jāiesniedz pilna pielikumu kopa, tostarp pārskatītais II pielikums.)

*Piezīme:* šīs izmaiņas attiecas tikai uz gadījumiem, kad tirdzniecības atļaujā PSUR cikls ir norādīts citādi, nevis ar atsauci uz Savienības atsauču datumu sarakstu, un ir noteikta prasība iesniegt PSUR.

C.I.11. Tirdzniecības atļaujas, tostarp riska pārvaldības plāna, saistību un prasību ieviešana vai izmaiņas šajās saistībās un prasībās	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Kompetentās iestādes apstiprinātā formulējuma ieviešana	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Tādu izmaiņu veikšana, kas jāpamato ar TAT iesniegtiem jauniem papildu datiem, ja kompetentā iestāde pieprasa būtiska novērtējuma veikšanu (*)			II

**Nosacījumi**

1. Izmaiņu rezultātā tiek veikts iestādes pieprasītais pasākums, un saistībā ar to nav jāiesniedz papildu informācija un/vai papildu novērtējums.

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulē sniedz atsauci uz attiecīgo kompetentās iestādes lēmumu.
2. Attiecīgās dokumentācijas daļas atjauninājums.

*Piezīme:* šīs izmaiņas attiecas uz gadījumu, kad vienīgās veiktās izmaiņas attiecas uz tirdzniecības atļaujas, tostarp riska pārvaldības plāna, prasībām un/vai saistībām, kā arī tirdzniecības atļauju, kas piešķirtas izņēmuma gadījumos, kā arī tirdzniecības atļauju ar nosacījumiem prasībām un/vai saistībām.

(\*) Lai ieviestu kompetentās iestādes pieprasīto riska pārvaldības plānu, vienmēr ir vajadzīgs būtisks novērtējums.

C.I.12. Melnā simbola un paskaidrojumu par zālēm iekļaušana vai dzēšana to zāļu sarakstā, kurām piemēro papildu uzraudzību	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

1. Zāles iekļauj to zāļu sarakstā, kurām piemēro papildu uzraudzību, vai svītro no tā (atbilstoši situācijai).



**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulē sniedz atsauci uz to zāļu sarakstu, kurām piemēro papildu uzraudzību.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

*Piezīme:* šīs izmaiņas attiecas uz gadījumu, kad melnā simbola un paskaidrojumu iekļaušana vai dzēšana netiek veikta kā daļa no citas regulatīvās procedūras (piemēram, kā daļa no atjaunošanas vai izmaiņu procedūras, kas ietelmē produkta informāciju).

<b>C.I.13. Citas izmaiņas, kas nav konkrēti aplūkotas citos šā pielikuma punktos un ir saistītas ar pētījumu iesniegšanu kompetentajai iestādei (*)</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
			<b>II</b>

*Piezīme:* gadījumos, kad kompetentās iestādes veiktas iesniegto datu novērtēšanas rezultātā veic izmaiņas zāļu aprakstā, etiķetē un lietošanas pamācībā, attiecīgie grozījumi zāļu aprakstā, etiķetē un lietošanas pamācībā ietilpst izmaiņās.

Šajās izmaiņās ietilpst arī Regulas (EK) Nr. 1901/2006 28. panta 3. punktā paredzētā paziņojuma par atbilstību iekļaušana (ja ir nodrošināta atbilstība Regulas (EK) Nr. 1901/2006 prasībām).

(\*) Šajās izmaiņās ietilpst arī Regulas (EK) Nr. 1901/2006 28. panta 3. punktā paredzētā paziņojuma par atbilstību iekļaušana (ja ir nodrošināta atbilstība Regulas (EK) Nr. 1901/2006 prasībām).

**C.II. VETERINĀRĀS ZĀLES – ĪPAŠAS IZMAIŅAS**

<b>C.II.1. Izmāņas, kas attiecas uz to mērķsugu pievienošanu, no kurām neiegūst pārtiku</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.2. Produktīvu dzīvnieku vai to mērķsugu svītrosāna, no kurām neiegūst pārtiku</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) Svītrosāna drošuma apsvēruma dēļ			<b>II</b>
b) Svītrosāna, kas nav saistīta ar drošuma apsvērumu		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

**Dokumentācija**

1. Mērķsugu svītrosāšanas pamatojums.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

<b>C.II.3. Izmāņas, kas attiecas uz veterināro zāļu izdalīšanās periodu</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.4. Izmāņas, kas attiecas uz serotipa, celma, antigēna vai serotipu, celmu un antigēnu kombinācijas aizstāšanu vai papildināšanu veterinārai vakcīnai pret putnu gripu, mutes un nagu sērgu vai infekciozo katarālo drudzi</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.5. Izmāņas, kas attiecas uz celma aizstāšanu veterinārai vakcīnai pret zirgu gripu</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
			<b>II</b>

C.II.6. Izmaiņas etiķetē vai lietošanas pamācībā, kas nav saistītas ar zāļu aprakstu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Administratīvā informācija saistībā ar atļaujas turētāja pārstāvi		1	IA <sub>IN</sub>
b) Citas izmaiņas		1	IB

**Dokumentācija**

1. Pārskatītā informācija par zālēm.

C.II.7. Jaunas farmakovigilances sistēmas ieviešana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Sistēma, kuru attiecīgā valsts kompetentā iestāde / EMA nav novērtējusi saistībā ar tā paša TAT citu produktu			II
b) Sistēma, kuru attiecīgā valsts kompetentā iestāde / EMA ir novērtējusi saistībā ar tā paša TAT citu produktu (*)		1, 2	IB

**Dokumentācija**

1. Jauns DDPS.
2. Atsauce uz pieteikumu/procedūru un produktu, kura kontekstā DDPS tika novērtēts iepriekš.

(\*) Piezīme: šīs izmaiņas attiecas uz situāciju, kad ir jānovērtē iepriekš novērtētas farmakovigilances sistēmas atbilstība attiecīgajai jaunajai tirdzniecības atļaujai (piemēram, tirdzniecības atļaujas nodošanas laiks).

C.II.8. Izmaiņas saistībā ar PSUR iesniegšanas biežumu / iesniegšanas datumu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas saistībā ar PSUR iesniegšanas biežumu / iesniegšanas datumu ir apstiprinājusi kompetentā iestāde.

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulei pievieno attiecīgo kompetentās iestādes lēmumu.

**D. PPL/VAPL**

D.1. VAPL sertifikāta turētāja nosaukuma un/vai adreses izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

1. VAPL sertifikāta turētājs paliek tā pati juridiskā persona.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās oficiālās iestādes (piemēram, tirdzniecības palātas) izsniegts oficiāls dokuments, kurā ir norādīts jaunais nosaukums vai jaunā adrese.

D.2. PPL sertifikāta turētāja nosaukuma un/vai adreses izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

1. PPL sertifikāta turētājs paliek tā pati juridiskā persona.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās oficiālās iestādes (piemēram, tirdzniecības palātas) izsniegts oficiāls dokuments, kurā ir norādīts jaunais nosaukums vai jaunā adrese.

D.3. Izmaiņas, kas attiecas uz pašreizējo PPL sertifikāta turētāju, vai sertifikāta nodošana jaunam PPL sertifikāta turētājam, proti, citai juridiskai personai	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>

**Dokumentācija**

1. Dokuments, kurā iekļauta pašreizējā PPL turētāja (PPL nodevējs) identifikācijas informācija (nosaukums un adrese) un personas, kurai sertifikāts tiek nodots (PPL pārņēmējs), identifikācijas informācija (nosaukums un adrese), kā arī norādīts paredzētais darījuma īstenošanas datums, un šo dokumentu parakstījuši abi uzņēmumi.
2. Jaunākā PPL sertifikāta iedaļas "EMA plazmas pamatlietas (PPL) sertifikāts par atbilstību Kopienas tiesību aktiem" kopija.
3. Jaunā sertifikāta turētāja izveidošanas apliecinājums (izraksts no komercreģistra un tā tulkojums angļu valodā), ko parakstījuši abi uzņēmumi.
4. Abu uzņēmumu parakstīts apliecinājums, ka visa PPL dokumentācija par laikposmu no sākotnējās PPL sertifikācijas ir nodota pārņēmējam.
5. Pilnvarojuma vēstule, kurā norādīta par saziņu starp kompetento iestādi un PPL turētāju atbildīgās personas kontaktinformācija un kuru parakstījis pārņēmējs.
6. Apņemšanās vēstule, kurā pausta apņemšanās uzņemties visas uzsāktās un ilglaicīgās saistības (ja tādas ir) un kuru parakstījis pārņēmējs.

D.4. Asinsdonoru centra, tostarp asins/plazmas savākšanas centra, nosaukuma un/vai adreses izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1, 2	1, 2, 3	IA

**Nosacījumi**

1. Asinsdonoru centrs paliek tā pati juridiskā persona.
2. Izmaiņas ir administratīvas (piemēram, apvienošanās, pārņemšana); izmaiņas attiecas uz asinsdonoru centra / asins, plazmas savākšanas centra nosaukumu, ja asinsdonoru centrs paliek tas pats.

**Dokumentācija**

1. Parakstīts apliecinājums, ka izmaiņas neattiecas uz kvalitātes sistēmas izmaiņām asinsdonoru centrā.
2. Parakstīts apliecinājums, ka izmaiņas neattiecas uz savākšanas centru sarakstu.
3. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi.

D.5. Asins/plazmas savākšanas centra aizstāšana vai pievienošana PPL iekļauta asinsdonoru centra ietvaros	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1, 2, 3	IB

**Dokumentācija**

1. Ar asins/plazmas savākšanas centru saistīto vīrusu marķieru epidemioloģiskie dati, kas iegūti pēdējos trijos gados. Jaunizveidotam(-iem) centram(-iem) vai gadījumos, kad dati vēl nav pieejami, apliecinājums, ka epidemioloģiskie dati tiks sniegti nākamā gada precizējuma(-u) sagatavošanas laikā.
2. Apliecinājums, ka centrs strādā atbilstoši tādiem pašiem noteikumiem kā citi asinsdonoru centra pakļautībā esošie centri saskaņā ar standarta līgumu, kas noslēgts starp asinsdonoru centru un PPL turētāju.
3. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi.

D.6. Iestādes(-žu)/centra(-u), ko izmanto asins/plazmas savākšanai vai donoru materiālu un plazmas fondu testēšanai, svītrosana vai statusa izmaiņas (darbojas/nedarbojas)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1, 2	1	IA

**Nosacījumi**

1. Svītrosanas vai statusa izmaiņu iemesls nav saistīts ar labas ražošanas prakses apsvērumu.
2. Iestādei(-ēm)/centram(-iem) statusa maiņas gadījumā ir jāatbilst tiesību aktiem par pārbaudēm, ja iestāde/centrs, kas nedarbojas, kļūst par iestādi/centru, kas darbojas.

**Dokumentācija**

1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi.

D.7. Jauna, PPL neiekļauta asinsdonoru centra pievienošana asins/plazmas savākšanai	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II
D.8. Donoru materiālu un/vai plazmas fondu testēšanas asinsdonoru centra aizstāšana vai pievienošana PPL iekļautas iestādes ietvaros	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1, 2	IB

**Dokumentācija**

1. Apliecinājums, ka testēšanu veic atbilstoši iepriekš apstiprinātām standartprocedūrām un/vai testa metodēm.
2. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi.

D.9. Jauna, PPL neiekļauta asinsdonoru centra, kur veic donoru materiālu un/vai plazmas fondu testēšanu, pievienošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II
D.10. Jauna asinsdonoru centra vai centra(-u), kur veic plazmas glabāšanu, aizstāšana vai pievienošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1, 2	IB

**Dokumentācija**

1. Apliecinājums, ka glabāšanas centrs darbojas atbilstoši tādām pašām standartprocedūrām kā iepriekš apstiprināta iestāde.
2. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi.

D.11. Asinsdonoru centra vai centra(-u), kur veic plazmas glabāšanu, svītrošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1	IA
<b>Nosacījumi</b>			
1. Svītrošanas iemeslam nevajadzētu būt saistītam ar labas ražošanas prakses apsvērumiem.			
<b>Dokumentācija</b>			
1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi.			
D.12. Uzņēmuma, kas iesaistīts plazmas pārvadāšanā, aizstāšana vai pievienošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1	IB
<b>Dokumentācija</b>			
1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi, tostarp visu asinsdonoru centru, kuri izmanto šo pārvadājumu uzņēmumu, apraksts (laiks, temperatūra un atbilstība LRP) par sistēmu, kas paredzēta, lai nodrošinātu, ka pārvadājumi tiek veikti atbilstoši attiecīgiem noteikumiem, un apliecinājums, ka pārvadāšanas noteikumi ir apstiprināti.			
D.13. Plazmas pārvadāšanā iesaistīta uzņēmuma svītrošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1	IA
<b>Nosacījumi</b>			
1. Svītrošanas iemeslam nevajadzētu būt saistītam ar labas ražošanas prakses apsvērumiem.			
<b>Dokumentācija</b>			
1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi.			
D.14. Testa komplekta ar CE marķējumu, ko izmanto atsevišķu donoru materiāla testēšanā, kā jauna testa komplekta pievienošana vai esoša testa komplekta aizstāšana ar šādu testa komplektu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2	IA
<b>Nosacījumi</b>			
1. Jaunajam testa komplektam ir CE marķējums.			
<b>Dokumentācija</b>			
1. To testēšanas vietu saraksts, kur izmanto komplektu. 2. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi, tostarp atjaunināta informācija par testēšanu saskaņā ar Pamatnostādnēm par prasībām attiecībā uz zinātniskajiem datiem plazmas pamatlietai.			
D.15. Testa komplekta bez CE marķējuma, ko izmanto atsevišķu donoru materiāla testēšanā, kā jauna testa komplekta pievienošana vai esoša testa komplekta aizstāšana ar šādu testa komplektu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Jaunais testa komplekts PPL iepriekš nav apstiprināts nevienam asinsdonoru centram donoru materiālu testēšanai			II
b) Jaunais testa komplekts PPL ir apstiprināts citam(-iem) asinsdonoru centram(-iem) materiālu testēšanai		1, 2	IA

**Dokumentācija**

1. To testēšanas centru saraksts, kuros pašlaik izmanto un turpmāk izmantos komplektu.
2. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi, tostarp atjaunināta informācija par testēšanu saskaņā ar Pamatnostādnēm par prasībām attiecībā uz zinātniskajiem datiem plazmas pamatlīetai.

D.16. Izmaiņas, kas saistītas ar komplektu/metodi, ko izmanto plazmas fondu testēšanai (antivielas vai antigēna, vai NAT tests)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II
D.17. Krājuma glabāšanas procedūras ieviešana vai paplašināšana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1	IA

**Nosacījumi**

1. Krājuma glabāšanas procedūra ir stingrāka procedūra (piemēram, izdošana tikai pēc donoru atkārtotas testēšanas).

**Dokumentācija**

1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas, tostarp pamatojums krājuma glabāšanas laika noteikšanai vai pagarināšanai, informācija par vietām, kur notiek krājuma glabāšana, un procedūras izmaiņām, lēmumu pieņemšanas shēma, kurā iekļauti jaunie noteikumi.

D.18. Krājuma glabāšanas laika atcelšana vai saīsināšana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1	IB

**Dokumentācija**

1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas.

D.19. Asins iepakojumu (piemēram, maisiņu, pudeļu) aizstāšana vai pievienošana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Jaunajiem asins iepakojumiem ir CE marķējums	1, 2	1	IA
b) Jaunajiem asins iepakojumiem nav CE marķējuma			II

**Nosacījumi**

1. Iepakojumam ir CE marķējums.
2. Iepakojumā esošās asins kvalitātes kritēriji nemainās.

**Dokumentācija**

1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi, tostarp informācija par iepakojuma nosaukumu, ražotāju, antikoagulanta šķīduma specifikācija, CE marķējuma apliecinājums un tā asinsdonoru centra nosaukums, kurā iepakojumu izmanto.

D.20. Izmaiņas, kas attiecas uz glabāšanu/pārvadāšanu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Glabāšanas un/vai pārvadāšanas noteikumi	1	1	IA
b) Maksimālais plazmas glabāšanas laiks	1, 2	1	IA

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas veic, lai noteiktu stingrākus noteikumus un nodrošinātu atbilstību Eiropas Farmakopejas prasībām attiecībā uz asins plazmas frakcionēšanu.
2. Maksimālais glabāšanas laiks ir īsāks par iepriekš noteikto.

**Dokumentācija**

1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi, tostarp jauno noteikumu sīks apraksts, glabāšanas/pārvadāšanas noteikumu apstiprināšanas apliecinājums un attiecīgos gadījumos tā (to) asinsdonoru centra(-u) nosaukums, kur veic pārmaiņas.

D.21. Vīrusu marķieru testa ieviešana, ja tai ir būtiska ietekme uz vīrusu drošības novērtējumu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II
D.22. Izmaiņas, kas attiecas uz plazmas fonda sagatavošanu (piemēram, ražošanas metodi, fonda lielumu, plazmas fonda paraugu glabāšanu)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1	IB

**Dokumentācija**

1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas.

D.23. Izmaiņas, kas attiecas uz pasākumiem, kuri jāveic, ja vēlāk tiek konstatēts, ka donora materiāls(-i) ir jāizņem no apstrādes ("retrospektīva" procedūra)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II