

## II

(Informācija)

EIROPAS SAVIENĪBAS IESTĀŽU, STRUKTŪRU, BIROJU UN  
AĢENTŪRU SNIEGTI PAZIŅOJUMI

## EIROPAS KOMISIJA

**Komisijas paziņojums – Pamatnostādnes, kurās ir sīka informācija par cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļauju nosacījumu dažādām izmaiņu kategorijām**

(2010/C 17/01)

## 1. IEVADS

Komisijas 2008. gada 24. novembra Regulu (EK) Nr. 1234/2008 par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļauju nosacījumos<sup>(1)</sup>, turpmāk tekstā "Izmaiņu regula", publicēja *Oficiālajā Vēstnesī* 2008. gada 12. decembrī. Izmaiņu regulas mērķis ir nodrošināt vienkāršu, skaidrāku un elastīgāku tiesisko regulējumu attiecībā uz zāļu tirdzniecības atļauju izmaiņām, vienlaikus garantējot sabiedrības veselības un dzīvnieku veselības aizsardzības augstu līmeni.

Izmaiņu regulas 2. un 3. pantā un II pielikumā ir paredzēti vispārēji noteikumi par izmaiņu veidiem un klasifikāciju. Turklāt 4. panta 1. punkta a) apakšpunktā ir noteikts, ka Komisijai ir jāizstrādā pamatnostādnes, kurās ir sīka informācija par dažādām izmaiņu kategorijām.

Tādējādi šajās pamatnostādnēs ir sniegta sīka informācija par izmaiņu klasificēšanu Izmaiņu regulas 2. pantā noteiktajās kategorijās – 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 ir jādokumentē. Ir jāņem vērā, ka vispārējie dokumenti, kas jāpievieno visiem pieteikumiem par tirdzniecības atļauju nosacījumu izmaiņu veikšanu, ir noteikti Izmaiņu regulas IV pielikumā un Komisijas pamatnostādnēs par Komisijas 2008. gada 24. novembra Regulas (EK) Nr. 1234/2008 par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļauju nosacījumos II, III un IV nodaļā izklāstīto procedūru norisi.

Šajās pamatnostādnēs minētās definīcijas ir sniegtas Direktīvā 2001/82/EK, Direktīvā 2001/83/EK, Regulā (EK) Nr. 726/2004, kā arī Izmaiņu regulā. Turklāt šajās pamatnostādnēs "testa procedūra" nozīmē to pašu, ko "analītiskā procedūra", un "ierobežojumi" nozīmē to pašu, ko "apstiprināšanas kritēriji". "Specifikācijas parametrs" ir kvalitātes rādītājs, kuram nosaka testa procedūru un ierobežojumus, piemēram, pamatvielas saturs, identitāte, ūdens saturs. Tāpēc specifikācijas parametra pievienošana vai svītrosana ietver tā attiecīgo testa metodi un ierobežojumus.

Ja šajās pamatnostādnēs norāda atsauci uz konkrētām izmaiņām, attiecīgās izmaiņas apzīmē, izmantojot simbolus X.N.x.n:

- X ir lielais burts, ar ko apzīmē šo pamatnostādņu 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 šo pamatnostādņu pielikumā (piemēram, 1, 2, 3 u. c.).

Šīs pamatnostādnes tiks regulāri atjauninātas, ņemot vērā ieteikumus, kas sniegti saskaņā ar regulas 5. pantu, kā arī zinātnes un tehnikas attīstību.

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

## 2. NELIELU IA TIPA IZMAIŅU, NELIELU IB TIPA IZMAIŅU UN NOZĪMĪGU II TIPA IZMAIŅU KLASIFICĒŠANAS PAMATNOSTĀDNES

Šo pamatnostādņu pielikums sastāv no četrām nodaļām, kurās klasificētas šādas izmaiņas: A – administratīvas izmaiņas, B – kvalitātes izmaiņas, C – drošuma, iedarbīguma un farmakovigilances izmaiņas un D – plazmas pamatlietas un vakcīnas antigēna pamatlietas īpašās izmaiņas.

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 noteiktajām definīcijām un Izmaiņu regulas II pielikumā sniegto klasifikāciju; pielikumā ir arī norādīts, par kuru nelielu IA tipa izmaiņu ieviešanu ir nekavējoties jāziņo saskaņā ar Izmaiņu regulas 8. panta 1. punktu,
- tādu izmaiņu piemēru uzskaitījums, kuras ir uzskatāmas par nelielām IB tipa izmaiņām, ar to saprotot, ka šo kategoriju piemēro pēc noklusējuma, kā noteikts Izmaiņu regulas 3. pantā, un ka tāpēc šo pamatnostādņu pielikumā nav noteikts pilnīgs šīs izmaiņu kategorijas uzskaitījums.

Pielikumā nav minēta papildu attiecināšanas klasifikācija, jo pilnīgs papildu attiecināšanas uzskaitījums ir minēts Izmaiņu regulas I pielikumā. Visas Izmaiņu regulas I pielikumā minētās izmaiņas ir uzskatāmas par tirdzniecības atļauju papildu attiecināšanu; citas izmaiņas nav klasificējamās kā tādas.

Ja nav izpildīts viens vai vairāki šo pamatnostādņu pielikumā minētie nosacījumi attiecībā uz nelielām IA tipa izmaiņām, attiecīgās izmaiņas var iesniegt kā IB tipa izmaiņas, ja vien izmaiņas nav īpaši klasificētas kā nozīmīgas II tipa izmaiņas.

Īpaši apstiprinotie dati IB un II tipa izmaiņām ir atkarīgi no izmaiņu īpatnībām. Dažos gadījumos ir norādīta atsauce uz īpašām zinātniskām pamatnostādnēm.

Turklāt, ja izmaiņu rezultātā ir jāpārskata zāļu apraksts, marķējums vai lietošanas pamācība (šajās pamatnostādnēs kopā saukti

“informācija par zālēm”), šī pārskatīšana uzskatāma par minēto izmaiņu daļu. Šādos gadījumos atjaunināto informāciju par zālēm iesniedz kā daļu no pieteikuma. Maketi vai paraugi ir jāiesniedz saskaņā ar Eiropas Kopienas Zāļu reglamentācijas noteikumu 2.A sējumu “Tirdzniecības atļauju izsniegšanas procedūras”; “Paziņojums pieteikuma iesniedzējiem”, 7. nodaļa “Vispārīga informācija” (turpmāk tekstā “Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem” 7. nodaļa), vai kā noteikts, apspriežoties ar atsaucē dalībvalsti vai Aģentūru attiecībā uz katru gadījumu.

Kompetentajām iestādēm nav jāpaziņo par atjauninātu Eiropas Farmakopejas vai dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju, ja atbilstība atjauninātajai monogrāfijai tiek panākta sešu mēnešu laikā no tās publicēšanas un reģistrētu zāļu dokumentācijā ir atsauce uz “pašreizējo redakciju”.

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 pārstrādāts, 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.

Šajās pamatnostādnēs norādītās atsauces uz tirdzniecības atļaujas dokumentācijas izmaiņām nozīmē pievienošanu, aizstāšanu vai svītrosānu, 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 ir jāapliecina, ka attiecīgās dokumentācijas daļas saturs redakcionālo izmaiņu rezultātā nav mainīts un nepārsniedz iesniegto izmaiņu satura būtību.

## PIELIKUMS

<i>Temats/izmaiņu joma</i>	<i>Izmaiņas</i>	<i>Lpp.</i>
A. <b>ADMINISTRATĪVĀS IZMAIŅAS</b> .....	1–7	4
B. <b>KVALITĀTES IZMAIŅAS</b> .....		5
I. <b>Aktīvā viela</b> .....		5
a) Ražošana .....	1–5	5
b) Aktīvās vielas kontrole .....	1–2	9
c) Trauka aizvākojuma sistēma .....	1–3	11
d) Stabilitāte .....	1	13
e) Izstrādes intervāls .....	1–3	13
II. <b>Gatavais produkts</b> .....		14
a) Apraksts un sastāvs .....	1–6	14
b) Ražošana .....	1–5	18
c) Palīgvielu kontrole .....	1–4	23
d) Gatavā produkta kontrole .....	1–3	25
e) Trauka aizvākojuma sistēma .....	1–7	26
f) Stabilitāte .....	1	30
g) Izstrādes intervāls .....	1–3	31
III. <b>CEP/TSE/monogrāfijas</b> .....	1–2	32
IV. <b>Medicīnas ierīces</b> .....	1–3	34
V. <b>Tirdzniecības atļauju izmaiņas citu regulatīvu procedūru rezultātā</b> .....		35
a) PPL/VAPL .....	1–2	35
b) Lietas nodošana izskatīšanai .....	1	36
c) Izmaiņu pārvaldības protokols .....	1	37
C. <b>DROŠUMA, IEDARBĪGUMA, FARMAKOVIGILANCES IZMAIŅAS</b> .....		37
I. <b>Cilvēkiem paredzētās un veterinārās zāles</b> .....	1–9	37
II. <b>Veterinārās zāles – īpašas izmaiņas</b> .....	1–6	40
D. <b>PPL/VAPL</b> .....	1–23	41

## 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>
<b>Nosacījumi</b>			
1. Tirdzniecības atļaujas turētājs paliek tā pati juridiskā persona.			
<b>Dokumentācija</b>			
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
<b>Nosacījumi</b>			
1. EMEA pārbaude par jaunā nosaukuma pieņemamību ir pabeigta, un rezultāts ir pozitīvs.			
<b>Dokumentācija</b>			
1. EMEA akceptēšanas vēstules kopija par jaunā (piešķirtā) nosaukuma pieņemamību.			
2. Pārskatītā informācija par zālēm.			
A.3. Aktīvās vielas nosaukuma izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1, 2	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<b>Nosacījumi</b>			
1. Aktīvā viela nemainās.			
2. Pirms šo izmaiņu veikšanas produktīvajiem dzīvniekiem paredzēto veterināro zāļu jaunais nosaukums ir publicēts Regulā (EK) Nr. 470/2009.			
<b>Dokumentācija</b>			
1. PVO apstiprināšanas apliecinājums vai SNN saraksta kopija. 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 zāļu dokumentācijā) ražošanas procesā izmantotās aktīvās vielas, izejvielas, reaģenta vai starpprodukta ražotāja vai piegādātāja (tostarp attiecīgā gadījumā kvalitātes kontroles iestādes) nosaukuma un/vai adreses izmaiņas, ja apstiprinātajā dokumentācijā nav iekļauts Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
	1	1, 2, 3	IA
<b>Nosacījumi</b>			
1. Ražotne un ražošanas process nemainās.			
<b>Dokumentācija</b>			
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 (kopējs tehniskais dokuments) 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, tostarp kvalitātes kontroles iestāžu, nosaukuma un/vai adreses izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

<b>b) Pārējie ražotāji</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Nosacījumi</b>			
1. Ražotne un ražošanas process nemainās.			
<b>Dokumentācija</b>			
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.			
<b>A.6. ATĶ koda/veterināro zāļu ATĶ koda izmaiņas</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Nosacījumi</b>			
1. PVO piešķirtā vai mainītā ATĶ koda/veterināro zāļu ATĶ koda radītās izmaiņas.			
<b>Dokumentācija</b>			
1. Apstiprināšanas apliecinājums (izdevusi PVO) vai ATĶ (veterināro zāļu ATĶ) kodu saraksta kopija.			
2. Pārskatītā informācija par zālēm.			
<b>A.7. Jebkuras ražotnes (tostarp 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) svītrosana (ja minēta dokumentācijā)</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Nosacījumi</b>			
1. Ir jāpaliek vismaz vienai iepriekš pilnvarotai ražotnei/ražotājam, kas veic tādu pašu funkciju, uz kādu attiecas svītrosana.			
2. Svītrosanas iemesls nevar būt būtiski ar ražošanu saistīti trūkumi.			
<b>Dokumentācija</b>			
1. Izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda "pašreizējie" un "ierosinātie" ražotāji, kā minēts pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā (IA daļa).			
2. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp attiecīgā gadījumā pārskatītā informācija par zālēm.			

## B. KVALITĀTES IZMAIŅAS

### B.I. AKTĪVĀ VIELA

#### B.I.a) Ražošana

<b>B.I.a.1. Aktīvās vielas ražošanas procesā izmantotās izejvielas/reaģenta/starpprodukta ražotāja izmaiņas vai aktīvās vielas ražotāja (tostarp attiecīgā gadījumā kvalitātes kontroles iestādes) izmaiņas, ja apstiprinātajā dokumentācijā neietilpst Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) Ierosinātais ražotājs pārstāv to pašu farmācijas grupu, kuru pārstāv pašreiz apstiprinātais ražotājs	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
b) Jauna aktīvās vielas ražotāja pieteikums, kas pamatots uz AVPL			<b>II</b>

c) Ierosinātais ražotājs izmanto būtiski atšķirīgu sintēzes metodi vai ražošanas apstākļus, kas var būtiski 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 tā materiāla ražotājs, attiecībā uz kuru ir jāveic vīrusu drošības un/vai TSE riska novērtējums			II
e) Izmaiņas attiecas uz bioloģiski aktīvu vielu vai izejvielu/reāģentu/starpproduktu, ko izmanto bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes produkta ražošanā			II
f) Izmaiņas, kas attiecas uz aktīvās vielas kvalitātes kontroles kārtību, – vietas, kur notiek sērijas kontrole/testēšana, aizstāšana vai pievienošana	2, 4	1, 5	IA

#### Nosacījumi

1. Izejvielu un reāģentu specifikācijas (tostarp testi ražošanas gaitā, visu materiālu analīzes metodes specifikācijas) ir identiskas jau apstiprinātajām. Starpproduktu un aktīvo vielu specifikācijas (tostarp testi ražošanas gaitā, visu materiālu analīzes metodes), sagatavošanas metode (tostarp sērijas apjoms) un sīki izstrādāta sintēzes metode ir identiska 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.

#### Dokumentācija

1. Vajadzības gadījumā attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieteikuma iesniedzējiem 6.B sējuma formātā veterinārām 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/reāģenta/starpprodukta specifikācijas 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 pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā (IA daļa).
6. 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 izejvielām. Noteiktos gadījumos ir pieļaujams, ka tiek iesniegts viens apliecinājums, – skatīt piezīmi pie izmaiņām B.II.b.1.
7. Vajadzības gadījumā aktīvās vielas ražotāja apņemšanās informēt tirdzniecības atļaujas turētāju par izmaiņām aktīvās vielas ražošanas procesā, specifikācijās un testa procedūrā.

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/imunoloģiskās izcelsmes vielu vai citas ķīmiski iegūtas vielas izmantošanu bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes zāļu ražošanā 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 pamatlietas ierobežotas pieejamības daļā		1, 2, 3, 4	IB

#### Nosacījumi

- Piemaisījumu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā sastāvā vai fizikāli ķīmiskajās īpašībās nav nelabvēlīgu izmaiņu.
- 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.
- Aktīvās vielas vai starpprodukta specifiskācijas nemainās.
- Attiecīgos gadījumos izmaiņas ir pilnībā aprakstītas aktīvās vielas pamatlietas atklātajā ("pieteikuma iesniedzēja") daļā.
- Aktīvā viela nav bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes viela.
- Izmaiņas neattiecas uz augu izcelsmes zāļu ģeogrāfisko izcelsmi, ražošanas procesu vai ražošanu.
- Izmaiņas neattiecas uz aktīvās vielas pamatlietas ierobežotas pieejamības daļu.

#### Dokumentācija

- Dokumentācijas attiecīgās(-o) daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Pazīpojuma pieteikuma iesniedzējiem 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm) un attiecīgos gadījumos apstiprinātās aktīvās vielas pamatlietas grozījumi, tostarp pašreizējā procesa un jaunā procesa tiešs salīdzinājums.
- Vismaz divu sēriju (minimālais eksperimentālo sēriju skaits), kas saražotas saskaņā ar pašreiz apstiprināto un ierosināto ražošanas procesu, analīzes dati (salīdzinošās tabulas veidā).
- Aktīvās vielas apstiprināto specifiskāciju kopijas.
- 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 specifiskācijas 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 sērijas apjoma (tostarp sērijas apjoma diapazona) izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Apjoma palielināšanās līdz 10 reizēm salīdzinājumā ar pašreiz apstiprināto sērijas apjomu	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Apjoma samazināšanās	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Lai veiktu izmaiņas, ir nepieciešams bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes aktīvās vielas salīdzināmības novērtējums			II
d) Apjoma palielināšanās vairāk nekā 10 reizes salīdzinājumā ar pašreiz apstiprināto sērijas apjomu		1, 2, 3, 4	IB



e) <b>Bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes aktīvās vielas sērijas palielināšana/samazināšana bez ražošanas procesa izmaiņām (piemēram, ražošanas līnijas dubultošana)</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
--	--	-------------------	-----------

**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 specifiskajiem.
3. Attiecīgās zāles nav bioloģiskās/imunoloģiskās 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 specifiskācija nemainās.
7. Aktīvā viela nav sterila.
8. Pašreizējais sērijas apjoms nav apstiprināts, veicot IA tipa izmaiņas.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieņemuma 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 ierosināto rīcību) nākamo divu pilnu produkcijas sēriju datus, ja tie neatbilst specifiskajai.
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 specifiskācija nemainās.

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

**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; mainās kopējo piemaisījumu ierobežojumi.
3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testa procedūra nemainās vai testa procedūras izmaiņas ir nelielas.



5. Jaunas testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
6. Jaunā testa metode nav bioloģiskā/imunoloģiskā/imunokīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).

#### 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 farmakopejā 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 pierāda, ka parametrs nav būtisks.
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/reģenta, ko izmanto aktīvās vielas ražošanas procesā, ierobežojumiem	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana zālēm, uz ko attiecas noteikumi par oficiālo sērijas izlaidi	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, 7	IA
d) Nebūtiska specifiskācijas parametra svīturošana (piemēram, novecojuša parametra svīturošana)	1, 2	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 specifiskāciju ierobežojumu paplašināšana, kas var būtiski ietekmēt aktīvās vielas un/vai gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
h) Specifiskācijas parametra pievienošana vai aizstāšana (izņemot attiecībā uz bioloģiski vai imunoloģiski aktīvu vielu) drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 5, 7	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; mainās kopējo piemaisījumu ierobežojumi.

3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testa procedūra nemainās vai testa 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. Izmaiņas nav saistītas ar genotoksiskiem piemaisījumiem.

#### Dokumentācija

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieņemšanas iesniegšanai 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējo un ierosināto specifikāciju salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par jauno analīzes metodi un validācijas datiem.
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 salīdzināms gatavā produkta šķīšanas profils, ko nosaka vismaz vienai eksperimentālai produktam, kurš ietver aktīvo vielu, sērijai atbilstoši pašreizējai un ierosinātajai specifikācijai. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
6. TAT vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja pamatojums/riska novērtējums, kas pierāda, ka parametrs nav būtisks.
7. TAT vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja sagatavots jaunā specifikācijas parametra un ierobežojumu piemērotības pamatojums.

B.I.b.2. Izmaiņas aktīvās vielas ražošanas procesā izmantotās aktīvās vielas vai izejvielas/reaģenta/starpprodukta testa procedūrā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas apstiprinātajā testa procedūrā	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aktīvās vielas vai izejvielas/reaģenta/starpprodukta testa procedūras svītrotšana, ja ir apstiprināta alternatīva testa procedūra	7	1	IA
c) Citas reaģenta testa procedūras izmaiņas (tostarp aizstāšana vai pievienošana), kas būtiski neietekmē aktīvās vielas vispārējo kvalitāti	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Bioloģiskās/imunoloģiskās/imunokīmiskās testa metodes vai metodes, kura paredz bioloģiskās izcelsmes reaģenta kā bioloģiski aktīvas vielas izmantošanu, izmaiņas (aizstāšana), piemēram, peptīdu kartēšana, glikokartēšana u. c.			II
e) Citas aktīvās vielas vai izejvielas/starpprodukta testa procedūras izmaiņas (tostarp aizstāšana vai pievienošana)		1, 2	IB

#### Nosacījumi

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādnēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testa procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testa 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/imunoloģiskā/imunokīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).
5. Jaunās testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.
6. Aktīvā viela nav bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes viela.
7. Ir apstiprināta specifikācijas parametra alternatīva testa 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 pieņemšanas iesniegumiem 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm), tostarp analīzes metodes apraksts, validācijas datu kopsavilkums, pārskatītas piemaisījumu specifikācijas (vajadzības gadījumā).
2. Salīdzināmi validācijas rezultāti vai attiecīgos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka ierosinātā testa procedūra ir līdzvērtīga pašreizējai testa procedūrai. Šo prasību nepiemēro, ja tiek pievienota jauna testa procedūra.

B.I.c) *Trauka aizvākuma sistēma*

B.I.c.1. Izmaiņas aktīvās vielas primārajā iepakojumā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Kvalitatīvais un/vai kvantitatīvais sastāvs	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Sterilu un nesasadētu bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes aktīvo vielu iepakojuma 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 SSK (Starptautiskā saskaņošanas konference) 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 datu par stabilitāti pieejamība. Šie pētījumi ir jāpabeidz un dati (kopā ar 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/immunoloģiskās izcelsmes aktīvā viela.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieņemšanas iesniegumiem 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 attiecīgām 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 SSK noteikumiem ir uzsākti noteiktie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgi procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija nepieciešamais apmierinošu datu par stabilitāti minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar 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 SSK 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 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) <b>Nebūtiska specififikācijas parametra svītrosāna (piemēram, novecojuša parametra svītrosāna)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
d) <b>Specifikācijas parametra pievienošana vai aizstāšana drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specififikāciju 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. Testa procedūra nemainās vai testa 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 specififikāciju salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas dati.
4. Divu primārā iepakojuma sēriju analīzes dati par visiem specififikācijas parametriem.
5. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja pamatojums/riska novērtējums, kas pierāda, ka parametrs nav būtisks.
6. Tirdzniecības atļaujas turētāja vai attiecīgos gadījumos AVPL turētāja sagatavots jaunā specififikācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

<b>B.I.c.3. Aktīvās vielas primārā iepakojuma testa procedūras izmaiņas</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) <b>Nelielas izmaiņas apstiprinātajā testa procedūrā</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
b) <b>Citas izmaiņas testa procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)</b>	<b>1, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
c) <b>Testa procedūras svītrosāna, ja jau ir apstiprināta alternatīva testa procedūra</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 testa procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testa procedūrai.
2. Analīzes metodei jāpaliek tai pašai (piemēram, pieļaujamas 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/imunoloģiskās izcelsmes viela/gatavais produkts.
5. Joprojām ir reģistrēta specififikācijas parametra testa 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 attiecīgos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testa procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja tiek pievienota jauna testa procedūra.

B.I.d) *Stabilitāte*

B.I.d.1. Aktīvās vielas atkārtota testa perioda/glabāšanas laika vai glabāšanas noteikumu izmaiņas, ja apstiprinātajai dokumentācijai nav pievienots Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāts par atkārtota testa periodu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) <b>Atkārtota testa periods/glabāšanas laiks</b>			
1. Saīsināšana	1	1, 2, 3	IA
2. Atkārtota testa perioda pagarināšana, pamatojoties uz SSK pamatnostādņem neatbilstošu stabilitātes datu ekstrapolāciju (*)			II
3. Bioloģiski/imunoloģiski 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) <b>Glabāšanas noteikumi</b>			
1. Izmaiņas, kas izdarāmas, lai noteiktu stingrākus aktīvās vielas glabāšanas nosacījumus	1	1, 2, 3	IA
2. Bioloģiski/imunoloģiski aktīvu vielu glabāšanas nosacījumu izmaiņas, ja stabilitātes pētījumi nav veikti saskaņā ar pašreiz apstiprinātu stabilitātes protokolu			II
3. Aktīvo vielu glabāšanas nosacījumu izmaiņas		1, 2, 3	IB

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Pazīpojuma pieņemšanas iesniegumiem 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 jo-projām tiek nodrošināta atbilstība attiecīgajām apstiprinātajām specifikācijām.
3. Aktīvās vielas apstiprināto specifikāciju kopijas.

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

B.I.e) *Izstrādes intervāls*

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 testa procedūrām		1, 2, 3	II
b) izejvielu/reagentu/starpproduktu un/vai aktīvās vielas testa procedūrām		1, 2, 3	II

**Dokumentācija**

1. Izstrādes intervāls ir noteikts saskaņā ar attiecīgajām Eiropas un starptautiskajām zinātniskajām pamatnostādņēm. Produkta, procesa un analītisko attīstības pētījumu rezultāti (piemēram, ir jāzvēta 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 mehānistiska izpratne par materiāla rādītājiem un procesa parametriem, kā arī aktīvās vielas kritiskajiem kvalitātes rādītājiem.
2. Izstrādes intervāla, tostarp mainīgo (attiecīgos gadījumos materiāla rādītāju un procesa parametru) un to ierosinātā diapazona, apraksts tabulas veidā.
3. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieņemšanas iesniegumiem 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).

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

**Dokumentācija**

1. Ierosināto izmaiņu sīks apraksts.
2. Ar aktīvo vielu saistīts izmaiņu pārvaldības protokols.

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

**Nosacījumi**

1. Ar aktīvo vielu saistītā apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokola svītrosānu nav izraisījuši neparedzēti notikumi vai specifikācijas apsvērumi protokolā aprakstīto izmaiņu veikšanas laikā.

**Dokumentācija**

1. Ierosinātās svītrosāšanas pamatojums.

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

<b>B.II.a.1. Iespiedumu, reljefu vai citāda marķējuma izmaiņas vai pievienošana, tostarp produktu marķēšanā izmantotās krāsvielas aizstāšana vai pievienošana</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
<b>a) Iespiedumu, reljefu vai citāda marķējuma izmaiņas</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>b) Izmaiņas, kas attiecas uz šķēlējlinijām/dalījuma līnijām, kuras paredzētas zāļu dalīšanai vienādās devās</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>

**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.

**Dokumentācija**

1. Atbilstošās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieņemšanas iesniegumiem 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 pārbaudes 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, svecītes 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

**Nosacījumi**

1. Attiecīgos gadījumos pārveidotā produkta šķīšanas profils ir pielīdzināms iepriekšējam. Ja augu izcelsmes zālēm šķīšanas testus nevar izdarīt, jaunā produkta sabrukšanas laiks salīdzinājumā ar iepriekšējo.
2. Produkta izlaides un glabāšanas laika specifiskācijas nav mainītas (izņemot izmērus).
3. Kvalitatīvais vai kvantitatīvais sastāvs un vidējā masa nemainās.
4. Izmaiņas 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 pieņemuma 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 veterinārajām 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 Farmakopejas pārbaūžu rezultāti, kas pierāda parametru/pareizas dozēšanas līdzvērtību.

B.II.a.3. Izmaiņas gatavā produkta sastāvā (palīgvielas)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Aromatizēšanas vai krāsojuma sistēmas komponentu izmaiņas			
1. Pievienošana, svīturošana vai aizstāšana	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
2. Palielināšana vai samazināšana	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Bioloģiskās izcelsmes veterinārās zāles iekšķīgai lietošanai, kurām krāsviela vai aromatizētājs ir būtisks, lai tās uzņemtu dzīvnieku mērķa sugas			II
b) Citas palīgvielas			
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 attiecas uz bioloģiskās/ imunoloģiskās izcelsmes zālēm			II
4. Visas jaunās palīgvielas, kuras ir saistītas ar cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiālu izmantošanu, kuriem jāpārbauda dati par vīrusu drošību vai TSE risku			II



<b>5. Izmaiņas, kas ir pamatotas ar bioekvivalences pētījumu</b>			<b>II</b>
<b>6. Vienas palīgvielas aizstāšana ar pielīdzināmu palīgvielu, kurai ir tādas pašas funkcionālās īpašības un kura pārstāv līdzīgu līmeni</b>		<b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</b>	<b>IB</b>

**Nosacījumi**

1. Nemainās zāļu formas funkcionālās īpašības, piemēram, sadalīšanās 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 uz identifikācijas testa svītrotānu.
4. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar SSK noteikumiem uzsākti stabilitātes pētījumi (norādot sēriju numurus) un novērtēti attiecīgie stabilitātes parametri, 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 ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijai. Turklāt attiecīgos gadījumos ir jāveic fotostabilitātes pārbaude.
5. Visām ierosinātajām komponentēm ir jāatbilst attiecīgajām direktīvām (piemēram, Direktīvai 94/36/EK un Direktīvai 2008/128/EK par krāsvielām, kuras lieto pārtikas produktos, un Direktīvai 88/388/EEK 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 veterinārām 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 veterinārajām 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. Attiecīgās zāles nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles.

**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 SSK noteikumiem uzsākti nepieciešamie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgos gadījumos procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija vajadzīgais apmierinošu datu par stabilitāti minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar 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 SSK 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 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 vai veterinārām zālēm*. Attiecībā uz 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 specifiskācijas 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 salīdzināms šķīšanas profils 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 bio- pieejamības un bioekvivalences pētījumiem*.
10. Attiecībā uz veterinārām zālēm, kuras paredzētas produktīvu dzīvnieku sugām, pierādījums, ka palīgviela ir klasificēta saskaņā ar 14. panta 2. punkta c) apakšpunktu 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, vai, ja tas tā nav, pierādījums, ka palīgvielai nav farmakoloģiskas iedarbības devā, kādu uzņem mērķa dzīvnieks.

B.II.a.4. Iekšķīgi lietojamu zāļu formu apvalka svara vai kapsulu apvalka svara izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras veids
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 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 SSK noteikumiem uzsākti nepieciešamie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgos gadījumos procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija vajadzīgais apmierinošu datu par stabilitāti minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, kas šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar 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 vienreizējas devas koncentrācijas izmaiņas, ja aktīvās vielas daudzums uz vienu devu (proti, stiprums) nemainās	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II
B.II.a.6. Šķīdinātāja/atšķaidītāja trauka izņemšana no iepakojuma	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
		1, 2	IB

#### Dokumentācija

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

## B.II.b) Ražošana

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 iepakojšanas vieta	1, 2	1, 3, 8	IA <sub>IN</sub>
b) Primārās iepakojšanas 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 ražošanas operācija(-as), izņemot sēriju izlaides, sēriju kontroli un sekundāro iepakojšanu			II
d) Vieta, kurā 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 iepakojšanu		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Vieta, kur notiek jebkāda(-as) sterilu zāļu, ko ražo, izmantojot aseptisku metodi, izņemot bioloģiskās/ imunoloģiskās izcelsmes zāles, ražošanas operācija(-as), izņemot sēriju izlaides, sēriju kontroli un sekundāro iepakojšanu		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

## Nosacījumi

- Pēdējo triju gadu laikā inspekcijas dienests no EEZ dalībvalsts vai valsts, kurai ar ES ir savstarpējas atzīšanas nolīgums (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 EEZ dalībvalstī, – spēkā esošās ražošanas atļaujas kopija; pietiks ar atsauci uz *EudraGMP* datubāzi, kad tā kļūs publiski pieejama;

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;

ražotnei, kas neatrodas EEZ dalībvalstī, ja nav noslēgts šāds savstarpējas atzīšanas nolīgums, – vienas EEZ dalībvalsts inspekcijas dienesta pēdējo triju gadu laikā izdots LRP sertifikāts; pietiks ar atsauci uz *EudraGMP* datubāzi, kad tā kļūs publiski pieejama.
- Attiecīgos gadījumos ir jānorāda validācijas pētījumā izmantoto sēriju ( $\geq 33$ ) numuri, attiecīgo sēriju apjoms un sēriju izgatavošanas datums un jāiesniedz validācijas dati vai validācijas protokols (shēma).
- Izmaiņu pieteikuma veidlapā ir skaidri jānorāda “pašreizējie” un “ierosinātie” gatavā produkta ražotāji, kā minēts pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā (IA daļa).
- Attiecīgos gadījumos apstiprināto izlaides un glabāšanas laika specifiskāciju kopijas.
- 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 ierosināto rīcību), ja tie neatbilst specifiskajām.

6. Attiecībā uz pusciētām un šķidrām zāļu formām, kuru sastāvā aktīvā viela ir neizšķīdinātā formā, atbilstīgi validācijas dati, tostarp daļiņu izmēra sadalījuma mikroskopiskais attēls un morfoloģija.
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 pamatnostādņēm par labu ražošanas praksi izejvielām.
- ii) Turklāt, ja jaunā ražotne atrodas 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 pamatnostādņēm par labu ražošanas praksi izejvielām.
8. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieņemšanas iesniegšanai 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 EEZ dalībvalsts un kurai ar ES nav noslēgts spēkā esošs LRP savstarpējas atzīšanas nolīgums, tirdzniecības atļauju turētājiem pirms paziņojuma iesniegšanas ieteicams konsultēties ar atbildīgajām kompetentajām iestādēm un sniegt informāciju par pēdējos 2–3 gados veikto EEZ pārbaudi un/vai paredzēto(-ajām) EEZ pārbaudi(-ēm), tostarp pārbaudes datumu, pārbaudāmā produkta kategoriju, uzraudzības iestādi un citu būtisku informāciju. Tas vajadzības gadījumā atvieglotu 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 izlaidē 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 pieņemams, ka tiek iesniegts viens apliecinājums, ko parakstījis 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, ir minēta tehniskajā nolīgumā kā persona, kura uzņemas īpašu atbildību par aktīvās vielas ražotāja(-u) atbilstību LRP. Piezīme: attiecībā uz šiem pasākumiem kompetentās iestādes veic inspekciju.

Pieteikuma iesniegšanai jāatgādina, ka kvalificētā persona ir ražošanas atļaujas turētāja rīcībā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 41. pantu un Direktīvas 2001/82/EK 45. pantu un atrodas 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 jāiesniedz attiecībā uz asinīm un asins komponentēm, jo uz tām attiecas Direktīvas 2002/98/EK prasības.

B.II.b.2. Izmaiņas sērijas izlaidē kārtībā un gatavā produkta kvalitātes kontroles testēšanā	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Sērijas pārbaudes/testēšanas vietas aizstāšana vai pievienošana	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Par sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja aizstāšana vai pievienošana			
1. Bez sērijas pārbaudes/testēšanas	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Ar sērijas pārbaudi/testēšanu	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
3. Ar bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes produkta sērijas pārbaudi/testēšanu, kā vienu no pārbaudes/testa metodēm izmantojot bioloģisku/immunoloģisku/immunoķīmisku metodi			II

#### Nosacījumi

1. Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs atrodas EEZ.
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.

**Dokumentācija**

1. Ražotnei, kas atrodas 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 LRP savstarpējas atzīšanas nolīgums (SAN), – LRP atbilstības sertifikāts, ko attiecīgā kompetentā iestāde izdevusi pēdējos trijos gados. 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, kā minēts pieteikuma veidlapas 2.5. iedaļā (IA daļa).
3. Tikai centralizētai procedūrai – par produkta nepilnībām un atsaukšanu atbildīgās jaunās kontaktpersonas 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 izejvielām. Noteiktos gadījumos ir pieļaujams, ka tiek iesniegts 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 attiecīgā gadījumā pārskatītā informācija par zālēm.

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

**Nosacījumi**

1. Nav izmaiņu piemaisījumu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā sastāvā vai fizikāli ķīmiskajās īpašībās.
2. Attiecīgais produkts nav bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes vai augu izcelsmes zāles.
3. Ražošanas princips, tostarp atsevišķi ražošanas posmi, piemēram, starpproduktu apstrāde, nemainās, un izmaiņas neattiecas uz ražošanas procesā izmantoto šķīdinātāju.
4. Pašreiz reģistrētais process ir jākontrolē, veicot atbilstīgus testus ražošanas gaitā, un šīs pārbaudes nav jāmaina (ie robežojumu 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 pamatnostādņēm 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 ierosināto rīcību) tiks 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 pašreizējā procesa un jaunā procesa tiešs 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 profils un salīdzināmi dati par iepriekšējā ražošanas procesa pēdējām trijām sērijām; datiem par nākamajām divām pilnām produkcijas sērijām ir jābūt pieejamiem pēc pieprasījuma vai tie jāiesniedz (kopā ar 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. Sterilizācijas procesa izmaiņu gadījumā iesniedz validācijas datus.
6. Apstiprināto izlaides un glabāšanas laika specifikāciju kopijas.
7. Vismaz vienas sērijas, kas izgatavota saskaņā ar pašreiz apstiprināto un ierosināto procesu, analīzes dati (salīdzinošās tabulas veidā). Tirdzniecības atļaujas turētājs pēc pieprasījuma sagatavo un iesniedz (kopā ar ierosināto rīcību) nākamā divu pilnu produkcijas sēriju datus, ja tie neatbilst specifikācijai.
8. Apliecinājums, ka vismaz vienai eksperimentālai vai rūpnieciskai sērijai uzsākti atbilstīgi stabilitātes pētījumi saskaņā ar SSK noteikumiem (norādot attiecīgos sēriju numurus) un novērtēti attiecīgie stabilitātes parametri 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, kas šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar 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 pašreiz 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/immunoloģiskās izcelsmes zāļu salīdzināmības novērtējums			II
d) Izmaiņas attiecas uz pārējām zāļu formām, ko ražo sarežģītā ražošanas procesā			II
e) Apjoma palielināšanās vairāk nekā 10 reizes salīdzinājumā ar pašreiz apstiprināto sērijas apjomu zālēm ar ātru aktīvās vielas atbrīvošanu		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 standarta 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. Pašreizējo sērijas apjomu neapstiprināja, veicot 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 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 SSK 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 ierosināto rīcību) nekavējoties tiks iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām. Bioloģiskās/imunoloģiskās 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) Jaunu testu un ierobežojumu pievienošana	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Ražošanas gaitā veicama nebūtiska testa svītrosana	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Ražošanas gaitā veicama testa svītrosana, 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

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 vai izmaiņas kopējo piemaisījumu ierobežojumos.
3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testa procedūra nemainās vai testa 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/immunoloģiskā/immunoķīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakoņas mikrobioloģiskās metodes).

#### 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, un ierobežojumu salīdzinošā tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas datiem.
4. Divu gatavo produktu produkcijas sēriju analīzes dati (triju produkcijas sēriju analīzes dati bioloģiskās izcelsmes gatavajiem produktiem, ja nav noteikts citādi) par visiem specifikācijas parametriem.
5. 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.
6. Pamatojums/riska novērtējums, kas pierāda, ka parametrs nav būtisks.
7. Ražošanas gaitā izdarītā jaunā testa un ierobežojumu pamatojums.



B.II.c) *Palīgvielu kontrole*

B.II.c.1. Palīgvielas specififikācijas parametru un/vai ierobežojumu izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specififikācijas ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Jauna specififikācijas parametra pievienošana specififikācijai kopā ar atbilstīgu testa metodi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Nebūtiska specififikācijas parametra svītrosana (piemēram, novecojuša parametra svītrosana)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Izmaiņas, kas attiecas uz neapstiprinātiem specififikāciju ierobežojumiem			II
e) Specififikācijas parametra svītrosana, kas var būtiski ietekmēt gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
f) Specififikācijas parametra pievienošana vai aizstāšana (izņemot attiecībā uz bioloģiskās vai imunoloģiskās izcelsmes produktu) drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

**Nosacījumi**

- Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specififikāciju 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 vai izmaiņas kopējo piemaisījumu ierobežojumos.
- Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
- Testa procedūra nemainās vai testa 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.

**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 specififikāciju salīdzinošā tabula.
- Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas dati.
- Visu specififikācijas parametru analīzes dati divām palīgvielas produkcijas sērijām (trijām produkcijas sērijām attiecībā uz bioloģiskās izcelsmes palīgvielām).
- Attiecīgos gadījumos salīdzināms gatavā produkta šķīšanas profils, ko nosaka vismaz vienai eksperimentālai tāda produkta sērijai, kurš ietver palīgvielu, atbilstoši pašreizējai un ierosinātajai specififikācijai. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
- Vajadzības gadījumā pamatojums jaunā bioekvivalences pētījuma rezultātu neiesniegšanai saskaņā ar attiecīgajiem norādījumiem (cilvēkiem paredzētām zālēm un veterinārām zālēm) par *biopieejamību*.
- Pamatojums/riska novērtējums, kas pierāda, ka parametrs nav būtisks.
- Jaunā specififikācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

B.II.c.2. Palīgvielas testa procedūras izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas apstiprinātajā testa procedūrā	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Testa procedūras svītrosana, ja jau ir apstiprināta alternatīva testa procedūra	5	1	IA
c) Bioloģiskās/imunoloģiskās/imunoķīmiskās testa metodes vai metodes, kura paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu, aizstāšana			II

<b>d) Citas izmaiņas testa procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
--	--	-------------	-----------

**Nosacījumi**

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testa procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testa 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 specifiskācijas parametra testa 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 pieņemšanas iesnieguma formātā veterinārām zālēm), tostarp analīzes metodes apraksts, validācijas datu kopsavilkums, pārskatītas piemaisījumu specifiskācijas (ja tādas ir).
2. Salīdzināmi validācijas rezultāti vai attiecīgos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testa procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja tiek pievienota jauna testēšanas procedūra.

<b>B.II.c.3. Izmaiņas, kas attiecas uz palīgvielas vai reaģenta, kas var radīt TSE risku, izcelsmi</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
<b>a) Materiāla, kas var radīt TSE risku, aizstāšana ar augu vai sintētiskas izcelsmes materiālu</b>			
<b>1. Palīgvielas vai reaģenti, ko neizmanto, ražojot bioloģiski/immunoloģiski aktīvu vielu vai bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>2. Palīgvielas vai reaģenti, ko izmanto, ražojot bioloģiski/immunoloģiski aktīvu vielu vai bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>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</b>			<b>II</b>

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

**Nosacījumi**

1. Sintēzes ceļš un specififikācijas ir identiskas, un nav izmaiņu piemaisījumu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā sastāvā (izņemot atlikušo šķīdinātāju sastāvu, pieņemot, ka tie tiek kontrolēti saskaņā ar V SSK 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 pieņemuma 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) specififikāciju kopijas.

B.II.d) *Gatavā produkta kontrole*

B.II.d.1. Gatavā produkta specififikācijas parametru un/vai ierobežojumu izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Stingrāku specififikācijas ierobežojumu noteikšana	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Stingrāku specififikācijas ierobežojumu noteikšana zālēm, uz ko attiecas oficiālā sērijas izlaide	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Jauna specififikācijas parametra pievienošana specififikācijai kopā ar atbilstīgu testa metodi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Nebūtiska specififikācijas parametra svītrosana (piemēram, novecojuša parametra svītrosana)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Izmaiņas, kas attiecas uz neapstiprinātiem specififikāciju ierobežojumiem			II
f) Specifikācijas parametra svītrosana, kas var būtiski ietekmēt gatavā produkta vispārējo kvalitāti			II
g) Specifikācijas parametra pievienošana vai aizstāšana (izņemot attiecībā uz bioloģiskās vai imunoloģiskās izcelsmes produktu) drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specififikāciju 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 vai izmaiņas kopējo piemaisījumu ierobežojumos.
3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testa procedūra nemainās vai testa 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/imunoķīmiskā metode vai metode, kura kā bioloģiski aktīvu vielu paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu.
7. Izmaiņas neattiecas uz genotoksiskiem piemaisījumiem.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieņemuma iesniedzējiem 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējais un ierosinātais specififikāciju salīdzinošais tabula.
3. Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas datiem.

4. Visu specififikācijas 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 specififikācijai. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.
6. Pamatojums/riska novērtējums, kas pierāda, ka parametrs nav būtisks.
7. Jaunā specififikācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

B.II.d.2. Gatavā produkta testa procedūras izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) <b>Nelielas izmaiņas apstiprinātajā testa procedūrā</b>	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) <b>Testa procedūras svīturošana, ja jau ir apstiprināta alternatīva metode</b>	4	1	IA
c) <b>Bioloģiskās/immunoloģiskās/immunokīmiskās testa metodes vai metodes, kura paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu, aizstāšana</b>			II
d) <b>Citas izmaiņas testa procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)</b>		1, 2	IB

#### Nosacījumi

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testa procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testa procedūrai.
2. Kopējo piemaisījumu ierobežojumi nemainās; netiek konstatēti jauni nekvalificēti piemaisījumi.
3. Analīzes metodei jāpaliek tai pašai (piemēram, pieļaujamās kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode).
4. Testa metode nav bioloģiskā/immunoloģiskā/immunokīmiskā metode vai metode, kura paredz izmantot bioloģiskās izcelsmes reaģentu (neietver standarta farmakopejas mikrobioloģiskās metodes).

#### Dokumentācija

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

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

#### Dokumentācija

#### 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) <b>Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs</b>			
1. <b>Cietās zāļu formas</b>	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. <b>Puscietās un nesterilas šķidrās zāļu formas</b>		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. <b>Sterilas zāļu formas un bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles</b>			II
4. <b>Izmaiņas, kas attiecas uz mazāk aizsargājošu iepakojumu, ar ko saistītas glabāšanas noteikumu izmaiņas un/vai glabāšanas laika saīsināšana</b>			II

<b>b) Trauka veids</b>			
<b>1. Cietās, pusciētās un nesterilas šķidrās zāļu formas</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6, 7</b>	<b>IB</b>
<b>2. Sterīlas zāļu formas un bioloģiskās/immunoloģiskās izcelsmes zāles</b>			<b>II</b>

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas attiecas tikai uz to pašu iepakojuma/trauka veidu (piemēram, kontūriepakojumu aizstāj ar kontūriepakojumu).
2. Ierosinātajam iepakojuma materiālam tā attiecīgo īpašību ziņā jābūt vismaz līdzvērtīgam apstiprinātajam materiālam.
3. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar SSK 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 datu par stabilitāti pieejamība. Šie pētījumi ir jāpabeidz un dati (kopā ar ierosināto rīcību) nekavējoties jāsniedz kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā glabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifikācijām.

**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 attiecīgā gadījumā pārskatītā informācija par zālēm.
2. Atbilstīgi dati par jauno iepakojumu (salīdzināmi dati par caurlaidību, piemēram, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, mitruma caurlaidību).
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 apstiprinājums, ka materiāls atbilst attiecīgām farmakopejas prasībām vai Eiropas Savienības tiesību aktiem par plastmasas materiāliem un priekšmetiem, kas nonāk saskarē ar pārtikas precēm.
4. Apliecinājums, ka saskaņā ar SSK noteikumiem uzsākti nepieciešamie stabilitātes pētījumi (norādot attiecīgo sēriju numurus) un ka attiecīgos gadījumos procedūras īstenošanas laikā pieteikuma iesniedzēja rīcībā bija nepieciešamais apmierinošu datu par stabilitāti minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar 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 SSK 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 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/aizvākojuma paraugi (skatīt KTD, Prasības attiecībā uz dalībvalstīs savāktajiem paraugiem/EMA).

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

**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. Testa procedūra nemainās vai testa procedūras izmaiņas ir nelielas.

- 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 specifikāciju salīdzinošā tabula.
- Attiecīgos gadījumos informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas dati.
- Divu primārā iepakojuma sēriju analīzes dati par visiem specifikācijas parametriem.
- Pamatojums/riska novērtējums, kas pierāda, ka parametrs nav būtisks.
- Jaunā specifikācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

B.II.e.3. Gatavā produkta primārā iepakojuma testa procedūras izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Nelielas izmaiņas apstiprinātā testa procedūrā	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Citas izmaiņas testa procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Testa procedūras svītrosāna, ja jau ir apstiprināta alternatīva testa procedūra	5	1	IA

#### Nosacījumi

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

#### Dokumentācija

- 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.
- Salīdzināmi validācijas rezultāti vai attiecīgos gadījumos salīdzinošās analīzes rezultāti, kas pierāda, ka pašreizējā testa procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja pievieno jaunu testa 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

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

**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 SSK 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 vismaz triju mēnešu laikā gūts nepieciešamais apmierinošu datu par stabilitāti minimums, un ka pieejamie dati nenorādīja uz problēmu. Ir arī jāsniedz apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar 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 pašreiz apstiprinātu iepakojuma izmēru	1, 2	1, 3	IA <sub>IN</sub>
2. Izmaiņas, kas attiecas uz pašreiz 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 un bioloģiskās/ imunoloģiskās izcelsmes daudzdevu parenterālu zāļu pildījuma svāra/tilpuma izmaiņas			II
d) Neparenterālu daudzdevu (vai vienas devas, daļējas izlietošanas) produktu pildījuma svāra/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 lietošanas ilgumam.
3. Apliecinājums, ka saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm tiks veikti stabilitātes pētījumi produktiem, kuru stabilitātes parametri var tikt skarti. Dati (kopā ar 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 pieņemšanas iesniegumiem 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 svītrotšana	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 svītrotas.
2. Iepakojuma komponentu/ierīces kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs 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 pieņemšanas iesniegumiem 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 noteikumu 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 atvēršanas	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
3. Pēc atšķaidīšanas vai sajaukšanas	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Gatavā produkta glabāšanas laika pagarināšana			
1. Iepakots pārdošanai (pamatojoties uz reālā laika datiem)		1, 2, 3	IB
2. Pēc 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 SSK pamatnostādņiem neatbilstošu stabilitātes datu ekstrapolāciju (*)			II
5. Bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes zāļu glabāšanas laika pagarināšana saskaņā ar apstiprinātu stabilitātes protokolu		1, 2, 3	IB
c) Bioloģiskās izcelsmes zāļu glabāšanas noteikumu izmaiņas, ja stabilitātes pētījumi nav veikti saskaņā ar apstiprināto stabilitātes protokolu			II
d) Gatavā produkta vai atšķaidītā/sajauktā produkta glabāšanas noteikumi		1, 2, 3	IB

**Nosacījumi**

1. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.

**Dokumentācija**

1. Attiecīgās(-o) dokumentācijas daļas(-u) grozījumi (iesniegti ES KTD formātā vai attiecīgos gadījumos Paziņojuma pieeikuma 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 pamatnostādnēm par stabilitāti veikti vismaz divām gatavā produkta eksperimentālām sērijām<sup>1</sup>, kurās produkts attiecīgi iepakots apstiprinātajā iepakojuma materiālā un/vai atvērts vai sajaukts; attiecīgos gadījumos jāiekļauj atbilstīgu mikrobioloģisko testu rezultāti.

<sup>1</sup> Eksperimentālās sērijas var izmantot, apņēmoties pārbaudīt ražošanas sēriju glabāšanas laiku.

2. Pārskatītā informācija par zālēm.
3. Kopija apstiprinātai gatavā produkta glabāšanas laika specifikācijai un attiecīgos gadījumos kopija specifikācijai pēc atšķaidīšanas/sajaukšanas vai atvēršanas.

(\*) *Piezīme.* Ekstrapolācija neattiecas uz bioloģiskās/imunoloģiskās izcelsmes zālēm.

**B.II.g) Izstrādes intervāls**

<b>B.II.g.1. Jauna izstrādes intervāla noteikšana vai apstiprināta izstrādes intervāla pagarināšana gatavajam produktam, izņemot bioloģiskās izcelsmes produktus</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) vienas vai vairāku vienību izgatavošanai gatavā produkta ražošanas procesā, tostarp saistītajām pārbaudēm ražošanas gaitā un/vai testa procedūrām		1, 2, 3	II
b) palīgvielu/starpproduktu un/vai gatavā produkta testa 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 mehāniskā izpratne par materiāla rādītājiem un procesu parametriem, kā arī gatavā produkta kritiskajiem 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 pieeikuma iesniedzējiem 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).

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

**Dokumentācija**

1. Ierosināto izmaiņu sīks apraksts.
2. Ar gatavo produktu saistīts izmaiņu pārvaldības protokols.

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

**Nosacījumi**

1. Ar gatavo produktu saistītā apstiprinātā izmaiņu pārvaldības protokola svītrosanu nav izraisījuši neparedzēti notikumi vai specifikācijas apsvērumi protokolā aprakstīto izmaiņu veikšanas laikā.

**Dokumentācija**

1. Ierosinātās svītrosanas pamatojums.

## B.III. CEP/TSE/MONOGRĀFIJAS

B.III.1. Jauna vai atjaunināta Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta iesniegšana	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
<b>Aktīvai vielai Izejvielai/reaģentam/starpproduktam, ko izmanto aktīvās vielas ražošanas procesā Palīgvielai</b>			
<b>a) Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta iesniegšana Eiropas Farmakopejas attiecīgajai monogrāfijai</b>			
1. Jaunu sertifikātu iesniedz iepriekš apstiprināts ražotājs	1, 2, 3, 4, 5, 8	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	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
<b>b) Eiropas Farmakopejas TSE atbilstības sertifikāts aktīvai vielai/izejvielai/reaģentam/starpproduktam vai palīgvielai</b>			
1. Jauns vai iepriekš apstiprināts ražotājs iesniedz jaunu sertifikātu aktīvai vielai	3, 6	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	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Iepriekš apstiprināts ražotājs iesniedz atjauninātu sertifikātu	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

**Nosacījumi**

1. Gatavā produkta izlaides un glabāšanas laika specifiskācijas nemainās.
2. Attiecīgos gadījumos nemainās (izņemot attiecībā uz stingrākiem ierobežojumiem) papildu specifiskācijas (papildus Eiropas Farmakopejai) piemaisījumiem (izņemot attiecībā uz atlikušajiem šķīdinātājiem, ar nosacījumu, ka tie atbilst SSK/V SSK) un produktam specifiskām prasībām (piemēram, daļiņas izmērs, polimorfa forma).
3. Aktīvās vielas, izejmateriāla/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 termiņš vai ja dokumentācijā nav sniegti dati, kas apliecina atkārtota testa termiņu, tikai aktīvo vielu testē tieši pirms lietošanas.
5. Aktīvā viela/izejmateriāls/reaģents/starpprodukts/palīgviela nav sterila.
6. Viela nav iekļauta veterinārās zālēs, kas paredzētas lietošanai dzīvnieku sugām, kas ir uzņēmīgas pret TSE.
7. Attiecībā uz veterinārām zālēm materiāla izcelsme nemainās.
8. Ja aktīvās vielas ir augu izcelsmes, ražošanas procesam, fizikālai formai, ekstrakcijas šķīdinātājam un drogās/ekstrakta attiecībai (DER) jāpaliek tai pašai.

**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 (IA daļa).
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 veterinārām 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. 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 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.

B.III.2. Izmaiņas, kas izdarāmas, lai panāktu atbilstību Eiropas Farmakopejai vai dalībvalsts farmakopejai	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Tādas izmaiņas iepriekš farmakopejā neietilpstošas vielas specifikācijā(-ās), kas izdarāmas, lai panāktu atbilstību Eiropas Farmakopejai vai dalībvalsts farmakopejai			
1. Aktīvā viela	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Palīgviela/aktīvās vielas izejviela	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Izmaiņas, 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

- Izmaiņas izdara tikai tādēļ, lai panāktu atbilstību farmakopejai.
- Nemainītas specifikācijas (papildus farmakopejai) produkta specifiskajām īpašībām (piemēram, daļiņu izmēra profili, polimorfa forma vai biotesti, summārie rādītāji).
- Nav būtisku izmaiņu piemaisījumu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā profilā, ja vien netiek noteikti stingrāki specifikāciju ierobežojumi.
- Nav nepieciešama jaunās vai mainītās farmakopejas metodes papildu validācija.
- Ja aktīvās vielas ir augu izcelsmes, ražošanas procesam, fizikālai 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.
- Divu attiecīgās vielas produkcijas sēriju analīzes dati par visiem jaunajā specifikācijā paredzētajiem testiem.
- Dati, kas pierāda monogrāfijas piemērotību vielas kontroles nodrošināšanai, piemēram, iespējamo piemaisījumu un monogrāfijas atzīmes par caurspīdīgumu salīdzinājums.
- Attiecīgos gadījumos gatavā produkta, kas satur vielu, kura atbilst pašreizējai un ierosinātai specifikācijai, divu produkcijas sēriju analīzes dati (salīdzinošās tabulas veidā), kā arī attiecīgos gadījumos salīdzināmi šķīšanas profila dati vismaz vienai gatavā produkta eksperimentālai sērijai. Augu izcelsmes zālēm var iesniegt salīdzināmus sabrukšanas datus.

*Piezīme.* Kompetentajām iestādēm nav jāpaziņo par atjauninātu Eiropas Farmakopejas vai dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju, ja atbilstība atjauninātajai monogrāfijai tiek panākta sešu mēnešu laikā pēc tās publicēšanas un reģistrēto zāļu dokumentācijā ir atsauce uz "pašreizējo redakciju".

## B.IV. MEDICĪNAS IERĪCES

B.IV.1. Mērierīces vai ievadīšanas 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	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Ierīce bez CE marķējuma tikai veterinārām zālēm		1, 3, 4	IB
3. Dozētas devas inhalatoru krājelpas			II
b) Ierīces svītrosana	4, 5	1, 5	IA <sub>IN</sub>
c) Ierīces, kas ir primārā iepakojuma neatņemama sastāvdaļa, pievienošana vai aizstāšana			II

## Nosacījumi

1. Ierosinātajai mērierīcei 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.

## 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 ziņējums un sastāvs un attiecīgos gadījumos informācija par piegādātāju un pārskatītā informācija par zālēm.
2. CE marķējuma esamības apliecinājums.
3. Dati, kas pierāda ierīces pareizību, precizitāti un savietojamību.
4. Attiecīgos gadījumos jaunās ierīces paraugi (skatīt KTD, Prasības attiecībā uz dalībvalstīs savāktajiem paraugiem).
5. Ierīces svītrosanas 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 specifikācijas parametros un/vai ierobežojumos	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) Apstiprināto specifikāciju ierobežojumu paplašināšana, kas var būtiski ietekmēt ierīces vispārējo kvalitāti			II
d) Specifikācijas parametra svītrosana, kas var būtiski ietekmēt ierīces vispārējo kvalitāti			II
e) Specifikācijas parametra pievienošana drošuma vai kvalitātes apsvēruma dēļ		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Nebūtiska specifikācijas parametra svītrosana (piemēram, novecojuša parametra svītrosana)		1, 2, 5	IA

## 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 ierosinājuši neparedzēti notikumi ražošanas gaitā.

3. Visām izmaiņām jāatbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem.
4. Testa procedūra nemainās.
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 pieņemšanas iesniegumiem 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
2. Pašreizējo un ierosināto specifikāciju salīdzinošā tabula.
3. Informācija par visām jaunajām analīzes metodēm un validācijas datu kopsavilkums.
4. Divu produkcijas sēriju analīzes dati par visiem jaunajām specifikācijā paredzētajiem testiem.
5. Pamatojums/riska novērtējums, kas pierāda, ka parametrs nav būtisks.
6. Jaunā specifikācijas parametra un ierobežojumu pamatojums.

<b>B.IV.3. Izmaiņas veterināro zāļu mērierīces vai ievadīšanas ierīces testa procedūrā</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) <b>Nelielas izmaiņas apstiprinātajā testa procedūrā</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
b) <b>Citas izmaiņas testa procedūrā (tostarp aizstāšana vai pievienošana)</b>	<b>1, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
c) <b>Testa procedūras svīturošana, ja jau ir apstiprināta alternatīva testa procedūra</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

**Nosacījumi**

1. Saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm ir veikti atbilstoši validācijas pētījumi, un to rezultāti pierāda, ka atjauninātā testa procedūra ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testa 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 specifikācijas parametra testa 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 pieņemšanas iesniegumiem 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 testa procedūra ir līdzvērtīga ierosinātajai. Šo prasību nepiemēro, ja pievieno jaunu testa procedūru.

**B.V. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJU IZMAIŅAS CITU REGULATĪVU PROCEDŪRU REZULTĀTĀ****B.V.a) PPL/VAPL**

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

**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 uzsvērtas 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 EMEA 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 uzsvērtas 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 EMEA 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 saskaņā ar Komisijas lēmumu, ievērojot Direktīvas 2001/83/EK 30. vai 31. pantā vai Direktīvas 2001/82/EK 34. vai 35. pantā noteikto procedūru (lietas nodošana izskatīšanai)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Izmaiņas veic, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar lietas nodošanu izskatīšanai (*)		1	IA <sub>IN</sub>
b) Kvalitātes dokumentācijas saskaņošana nav daļa no procedūras (lietas nodošana izskatīšanai), un atjaunināšanu veic, lai to saskaņotu			II



**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikumam pievieno pavadvēstuli, kurā norāda atsauci uz attiecīgo Komisijas lēmumu.

- (\*) *Piezīme.* Piemēro gadījumos, kad tirdzniecības atļaujas turētājam(-iem) ir jāveic pasākumi, lai ļautu dalībvalstīm nodrošināt atbilstību Komisijas lēmumam 30 dienu laikā pēc tā paziņošanas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 34. panta 3. punktu un Direktīvas 2001/82/EK 38. panta 3. punktu.

## B.V.c) Izmaiņu pārvaldības protokols

B.V.c.1. Kvalitātes dokumentācijas atjaunināšana, lai veiktu izmaiņas, ko pēc izmaiņu pārvaldības protokola novērtēšanas pieprasījusi EMEA/dalībvalsts kompetentā iestāde	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/ imunoloģiskās 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 tās 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/imunoloģiskās 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 pieņemšanas iesniedzējiem 6.B sējuma formātā veterinārām zālēm).
5. Aktīvās vielas vai gatavā produkta apstiprinātu specifikāciju kopijas.

**C. DROŠUMA, IEDARBĪGUMA, FARMAKOVIGILANCES IZMAIŅAS**

## C.I. CILVĒKIEM PAREDZĒTĀS UN VETERINĀRĀS ZĀLES

C.I.1. Izmaiņas zāļu aprakstā, marķējumā vai lietošanas instrukcijā, īstenojot procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. vai 31. pantu vai Direktīvas 2001/82/EK 34. vai 35. pantu (lietas nodošana izskatīšanai)	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Zāles ietilpst procedūras (lietas nodošana izskatīšanai) darbības jomā (*)		1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Zāles neietilpst noteiktajā procedūras (lietas nodošana izskatīšanai) darbības jomā, bet izmaiņas veic, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar procedūru, un TAT neiesniedz jaunus papildu datus		1, 2, 3	IB
c) Zāles neietilpst noteiktajā procedūras (lietas nodošana izskatīšanai) darbības jomā, bet izmaiņas veic, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar procedūru, un TAT iesniedz jaunus papildu datus		1, 3	II

**Dokumentācija**

1. Izmaiņu pieteikumam pievieno pavadvēstuli, kurā norāda atsauci uz attiecīgo Komisijas lēmumu, pievienojot zāļu aprakstu, marķējumu vai lietošanas instrukciju.

2. Apliecinājums, ka ierosinātais zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija ir identiski attiecīgajiem dokumentiem, kas pievienoti Komisijas lēmumam par lietas saistībā ar atsaucis zālēm nodošanu izskatīšanai.
3. Pārskatītā informācija par zālēm.

(\*) *Piezīme.* Piemēro gadījumos, kad tirdzniecības atļaujas turētājam(-iem) ir jāveic pasākumi, lai ļautu dalībvalstīm nodrošināt atbilstību Komisijas lēmumam 30 dienu laikā pēc tā paziņošanas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 34. panta 3. punktu un Direktīvas 2001/82/EK 38. panta 3. punktu.

C.I.2. Izmaiņas ģenētisko zāļu/hibrīdzāļu/bioloģiskās izcelsmes zālēm līdzvērtīgu zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā, pamatojoties uz atsaucis produktam veiktu tādu pašu izmaiņu novērtējumu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Tādu izmaiņu veikšana, saistībā ar kurām TAT neiesniedz jaunus papildu datus		1, 2	IB
b) Tādu izmaiņu veikšana, kas jāpamato ar TAT iesniegtiem jauniem papildu datiem (piemēram, salīdzināmība)			II

#### Dokumentācija

1. Attiecīgos gadījumos izmaiņu pieteikuma pavadvēstulei pievienots EMEA / dalībvalsts kompetentās iestādes pieprasījums.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

C.I.3. Izmaiņu veikšana, ko pieprasījusi EMEA / dalībvalsts kompetentā iestāde, pamatojoties uz steidzamu ar drošību saistītu ierobežojumu, attiecīgās klases etiķešu, periodiski atjaunināta drošības ziņojuma, riska pārvaldības plāna, turpmāko pasākumu/īpašā pienākuma un saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45./46. pantu iesniegto datu novērtējumu vai grozījumiem, kas atspoguļo kompetentās iestādes pamata papildu aizsardzības sertifikāta prasības	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Pieņemtā formulējuma izmaiņu veikšana, saistībā ar kurām tirdzniecības atļaujas turētājs neiesniedz jaunus papildu datus		1, 2	IB
b) Tādu izmaiņu veikšana, kas jāpamato ar tirdzniecības atļaujas turētāja iesniegtiem jauniem papildu datiem			II

#### Dokumentācija

1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulei pievienots EMEA / dalībvalsts kompetentās iestādes pieprasījums, ja tāds ir pieejams.
2. Pārskatītā informācija par zālēm.

*Piezīme.* Tirdzniecības atļauju turētājiem tiek atgādināts, ka, tiklīdz ir pieejama jaunā informācija, kas var ierosināt tirdzniecības atļaujas izmaiņas, šāda informācija kā izmaiņas ir jāiesniedz kompetentajām iestādēm, nevis jāgaida tādu datu novērtējums, ko iegūst, īstenojot kādu no iepriekš minētajām procedūrām.

C.I.4. Izmaiņas, kas saistītas ar būtiskiem zāļu apraksta grozījumiem, jo īpaši – lai ņemtu vērā jaunus kvalitatīvus, preklīniskus, klīniskus vai farmakovigilances datus	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II
C.I.5. Centralizēti reģistrētu zāļu tiesiskā statusa izmaiņas	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
a) Ģenētisko 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

<b>Dokumentācija</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Izmaiņu pieteikuma pavadvēstulei pievieno tiesiskā statusa izmaiņu apstiprināšanas apliecinājumu (piemēram, atsauci uz attiecīgo Komisijas lēmumu).</li> <li>2. Pārskatītā informācija par zālēm.</li> </ol>			
<p><i>Piezīme.</i> Attiecībā uz dalībvalstī reģistrētām zālēm, ko apstiprina, īstenojot savstarpējas atzīšanas procedūru/decentralizēto procedūru, tiesiskā statusa maiņu veic dalībvalsts līmenī (nevis īstenojot savstarpējas atzīšanas procedūras izmaiņas).</p>			
<b>C.I.6. Terapeitisko indikāciju izmaiņas</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) Jaunas terapeitiskas indikācijas pievienošana vai apstiprinātas indikācijas grozīšana			II
b) Terapeitiskas indikācijas svītrosšana			IB
<p><i>Piezīme.</i> Ja terapeitiskas indikācijas pievienošanu vai grozīšanu veic, lai ņemtu vērā atzinumu, kas sniegts saistībā ar lietas nodošanu izskatīšanai, vai informācijas par ģenēriskām zālēm/hibrīdzālēm/bioloģiskās izcelsmes zālēm līdzvērtīgām zālēm izmaiņas, kas veiktas, novērtējot tādas pašas izmaiņas atsauces zālēm, attiecīgi piemēro izmaiņas C.I.1. un C.I.2.</p>			
<b>C.I.7. Svītrosšana</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) Zāļu formas svītrosšana		1, 2	IB
b) Zāļu stipruma svītrosšana		1, 2	IB
<b>Dokumentācija</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apliecinājums, ka pārējais produkta noformējums atbilst zāļu aprakstā minētajiem norādījumiem par zāļu devām un ārstēšanas ilgumu.</li> <li>2. Pārskatītā informācija par zālēm.</li> </ol>			
<p><i>Piezīme.</i> 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 nav uzskatāma par izmaiņām, bet gan tirdzniecības atļaujas atsaukšanu.</p>			
<b>C.I.8. Jaunas farmakovigilances sistēmas ieviešana</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) Sistēma, kuru attiecīgā dalībvalsts kompetentā iestāde/EMA nav novērtējusi saistībā ar citu TAT produktu			II
b) Sistēma, kuru attiecīgā dalībvalsts kompetentā iestāde/EMA ir novērtējusi saistībā ar citu TAT produktu (*)		1	IB
<b>Dokumentācija</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jauns farmakovigilances sistēmas sīks apraksts (FSSA).</li> </ol>			
<p>(*) <i>Piezīme.</i> Šīs izmaiņas attiecas uz situāciju, kad ir jānovērtē iepriekš novērtētas farmakovigilances sistēmas atbilstība jaunajai attiecīgajai tirdzniecības atļaujai (piemēram, tirdzniecības atļaujas nodošanas laiks).</p>			
<b>C.I.9. Izmaiņas pašreizējā farmakovigilances sistēmā, kas aprakstīta FSSA</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) Izmaiņas, kas attiecas uz kvalificēto personu, kas atbildīga par farmakovigilanci	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas kontaktinformācijas izmaiņas	1	2	IA <sub>IN</sub>
c) Par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas veiktās drošības procedūras izmaiņas	1	2	IA <sub>IN</sub>
d) Drošības datubāzes izmaiņas (piemēram, jaunas drošības datubāzes izveide, tostarp drošības datubāzes nodošana un/vai analīze, un informācijas sniegšana jaunajā sistēmā)	1, 2, 3	2	IA <sub>IN</sub>
e) Pamatnoteikumu izmaiņas līgumos ar citām personām vai organizācijām, kas iesaistītas farmakovigilances saistību izpildē un minētas FSSA, jo īpaši – ja tiek slēgti apakšlīgumi saistībā ar elektronisku paziņošanu par konkrētu medikamentu lietojuma drošuma starpgadījumiem, galvenajām datubāzēm, signālu noteikšanu vai periodiski atjauninātiem drošības ziņojumiem	1	2	IA <sub>IN</sub>

f) Jautājumu, uz kuriem attiecas rakstiskā(-ās) procedūra(-as), kas apraksta farmakovigilances darbības, svītrosana	1	2	IA <sub>IN</sub>
g) Izmaiņas, kas attiecas uz vietu, kur veic farmakovigilances darbības	1	2	IA <sub>IN</sub>
h) Citas FSSA izmaiņas, kas neietekmē farmakovigilances sistēmas darbību (piemēram, izmaiņas, kas attiecas uz galvenajām glabāšanas/arhivēšanas vietām, administratīvās izmaiņas, akronīmu atjaunināšana, funkciju/procedūru nosaukumu piešķiršanas izmaiņas)	1	2	IA
i) FSSA izmaiņas, lai ņemtu vērā tā paša FSSA novērtējumu saistībā ar citām tā paša TAT zālēm	4	2, 3	IA <sub>IN</sub>

**Nosacījumi**

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

**Dokumentācija**

1. FSSA jaunākā versija, kas ietver a) jaunās par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas dzīves apraksta kop-savilkumu, b) apliecinājumu, ka par farmakovigilanci atbildīgā kvalificētā persona ir reģistrēta *EudraVigilance* datubāzē, un c) TAT un par farmakovigilanci atbildīgās personas jauno paziņojumu par to pieejamību un blakusparādību paziņošanas metodēm, ko parakstījusi jaunā par farmakovigilanci atbildīgā persona un tirdzniecības atļaujas turētājs, kā arī atspoguļo citas izrietošās izmaiņas, piemēram, attiecībā uz struktūras shēmu.
2. Attiecīgos gadījumos FSSA jaunākā versija un/vai produktam(-iem) specifiskā(-o) papildinājuma(-u) jaunākā versija. Attiecībā uz b), ja sākotnēji FSSA nebija iekļautas par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas kontaktinformācija, nav jāiesniedz pārskatītā FSSA versija, bet gan tikai pieteikuma veidlapa/paziņojums.
3. Atsauce uz pieteikumu/procedūru un produktu, attiecībā uz kuru tika apstiprinātas izmaiņas.

Piezīme attiecībā uz i): FSSA novērtējums, kas iesniegts kā jaunā tirdzniecības atļaujas/reģistrācijas paplašināšanas/izmaiņu pieteikuma sastāvdaļa, var ierosināt šā FSSA izmaiņas pēc dalībvalsts kompetentās iestādes / EMEA pieprasījuma. Šādos gadījumos tādas pašas FSSA izmaiņas var veikt arī citām tā paša tirdzniecības atļaujas turētāja tirdzniecības atļaujām, iesniedzot (grupētas) IA<sub>IN</sub> tipa izmaiņas.

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

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

**Dokumentācija**

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

C.II.3. Izmaiņas, kas attiecas uz veterināro zāļu izdalīšanās periodu	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II
C.II.4. Izmaiņas, kas attiecas aizstāšanu vai papildināšanu ar serotipu, celmu, antigēnu vai serotipu kombināciju, celmiem vai antigēniem veterinārai vakcīnai pret putnu gripu, mutes un nagu sērgu vai infekciozo katarālo drudzi	Izpildāmie nosacījumi	Iesniedzamā dokumentācija	Procedūras tips
			II

<b>C.II.5. Izmaiņas, kas attiecas uz celma aizstāšanu veterinārāi vakcīnai pret zirgu gripu</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.6. Izmaiņas marķējumā vai lietošanas pamācībā, kas nav saistītas ar zāļu aprakstu</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
			<b>IB</b>

*Piezīme.* Šis pielikums neattiecas uz izmaiņām marķējumā vai lietošanas pamācībā, kas nav saistītas ar cilvēkiem paredzētu zāļu aprakstu, jo Direktīvas 2001/83/EK 61. panta 3. punktā šādām izmaiņām ir paredzēta īpaša paziņošanas procedūra. Tā kā Direktīvā 2001/82/EK nav iekļauti attiecīgi noteikumi veterinārām zālēm, uz šādām izmaiņām attiecas šis dokuments.

#### D. PPL/VAPL

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

##### 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.

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

##### 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.

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

##### 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.

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

**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 asins/plazmas ieguves centru sarakstu.
3. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi.

D.5. Asins/plazmas ieguves 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) ir jāatbilst tiesību aktiem par pārbaudēm statusa maiņas gadījumā, 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. Izmaiņas, kas attiecas uz jauna asinsdonoru centra vai centra(-u), kur veic plazmas glabāšanu, aizstāšanu 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.

<b>D.11. Asinsdonoru centra vai centra(-u), kur veic plazmas glabāšanu, svītrošana</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<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.			
<b>D.12. Uzņēmuma, kas iesaistīts plazmas pārvadāšanā, aizstāšana vai pievienošana</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<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.			
<b>D.13. Plazmas pārvadāšanā iesaistīta uzņēmuma svītrošana</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<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.			
<b>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</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Nosacījumi</b>			
1. Jaunajam testa komplektam ir CE marķējums.			
<b>Dokumentācija</b>			
1. Testēšanas vietu, kur izmanto komplektu, saraksts.			
2. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi, tostarp atjaunināta informācija par testēšanu saskaņā ar "Pamatnostādnēm par prasībām attiecībā uz zinātniskajiem datiem plazmas pamatlietai".			
<b>D.15. Testa komplekta bez CE marķējuma, ko izmanto atsevišķu donoru materiāla testēšanā, kā jauna testa komplekta pievienošana vai esošā testa komplekta aizstāšana ar šādu testa komplektu</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
a) Jaunais testa komplekts PPL iepriekš nav apstiprināts nevienam asinsdonoru centram donoru materiālu testēšanai			<b>II</b>
b) Jaunais testa komplekts PPL ir apstiprināts citam asinsdonoru centram(-iem) materiālu testēšanai		<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Dokumentācija</b>			
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 pamatlietai".			
<b>D.16. Izmaiņas, kas saistītas ar komplektu/metodi, ko izmanto plazmas fondu testēšanai (antivielas vai antigēna, vai NAT tests)</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
			<b>II</b>
<b>D.17. Krājuma glabāšanas procedūras ieviešana vai paplašināšana</b>	<b>Izpildāmie nosacījumi</b>	<b>Iesniedzamā dokumentācija</b>	<b>Procedūras tips</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Nosacījumi</b>			
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. Asins kvalitātes kritēriji iepakojumā nemainās.

**Dokumentācija**

1. Atjauninātas PPL dokumentācijas attiecīgās daļas un pielikumi, tostarp informācija par iepakojuma nosaukumu, ražotāju, antikoagulanta šķīduma specifikācija, CE marķējuma apliecinājums un 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 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