

LATVIJAS REPUBLIKAS MINISTRU KABINETS

18.07.2006
Rīgā

Noteikumi nr. 600

Veterināro zāļu reģistrācijas kārtība

Grozījumi: MK 02.10.2007. not. nr.666 (L.V., 5.okt., nr.161;
Zinotājs, 2007, nr.23)

(prot. Nr.38 44.§)

Izdoti saskaņā ar
Farmācijas likuma
5.panta 3. un 6.punktu

I. Vispārīgie jautājumi

1. Noteikumi nosaka kārtību, kādā Zāļu valsts aģentūra reģistrē veterinārās zāles.

2. Noteikumos lietoti šādi termini:

2.1. atsaucēs zāles – veterinārās zāles, kas reģistrētas kādā Eiropas Ekonomiskās zonas valstī vai centralizētā reģistrācijas procedūrā atbilstoši Eiropas Parlamenta un Padomes 2004.gada 31.marta Regulai (EK) Nr.726/2004, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrācijas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru;

2.2. ģenēriskās zāles – zāles, kam ir tāds pats aktīvo vielu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs un tāda pati zāļu forma kā atsaucēs zālēm un kuru bioekvivalence ar atsaucēs zālēm ir pierādīta attiecīgos biopieejamības pētījumos. Aktīvās vielas sāļus, esterus, ēterus, izomērus, izomēru maisījumus, kompleksos savienojumus un atvasinājumus uzskata par to pašu aktīvo vielu, ja vien tiem nepiemīt būtiski atšķirīgas īpašības attiecībā uz drošību un efektivitāti vai drošību vai efektivitāti. Dažādās zāļu formas ar ātru aktīvās vielas atbrīvošanu iekšķīgai lietošanai uzskata par vienu zāļu formu;

2.3. gatavā veterināro zāļu sērija – zāļu formas vienības, kas izgatavotas no viena un tā paša sākotnējā materiāla daudzuma un kurām veikta viena un tā pati ražošanas un sterilizācijas vai ražošanas vai sterilizācijas. Ja ražošanas process ir nepārtraukts, gatavā veterināro zāļu sērija ir visas noteiktā laikposmā saražotās vienības;

2.4. stiprums – aktīvās vielas saturs kvantitatīvā izteiksmē devā, kas izteikts tilpuma vai svara vienībā atbilstoši devas veidam;

2.5. imunoloģiskās veterinārās zāles – veterinārās zāles, ko lieto dzīvniekiem, lai tiem ierosinātu aktīvo vai pasīvo imunitāti vai lai diagnosticētu imunitātes līmeni;

2.6. neimunoloģiskās veterinārās zāles – veterinārās zāles, kas nav imunoloģiskās veterinārās zāles;

2.7. homeopātiskās veterinārās zāles – veterinārās zāles, kas pagatavotas no homeopātiskajām izejvielām (produktiem, vielām vai savienojumiem) atbilstoši homeopātisko zāļu ražošanas metodei, kura aprakstīta Eiropas farmakopejā vai farmakopejās, ko oficiāli lieto Eiropas Savienības dalībvalstīs (turpmāk – dalībvalstīs). Homeopātisko veterināro zāļu sastāvā var būt vairākas vielas;

2.8. zāļu izdalīšanās periods – laikposms no pēdējās reizes, kad veterinārās zāles ievada dzīvniekam noteiktos lietošanas apstākļos, līdz pārtikas produkta ieguvei no šāda dzīvnieka. Šo laikposmu ievēro, lai aizsargātu sabiedrības veselību, nodrošinot, ka minēto pārtikas produktu sastāvā nav atliekvieļu tādā daudzumā, kas pārsniedz atliekvieļu maksimāli pieļaujamo līmeni, kas noteikts Padomes 1990.gada 26.jūnija Regulā (EEK) Nr.2377/90, ar ko nosaka Kopienas procedūru veterināro zāļu maksimāli pieļaujamo atlieku daudzuma noteikšanai dzīvnieku izcelsmes produktos (turpmāk – Regula Nr.2377/90);

2.9. vispārīgais nosaukums – starptautiskais nepatentētais nosaukums, ko ieteikusi Pasaules veselības organizācija (INN), vai, ja tāda nav, plaši lietotais nosaukums.

3. Atļauts izplatīt veterinārās zāles, kam Zāļu valsts aģentūra izsniegusi šo noteikumu 1.pielikumam atbilstošu veterināro zāļu reģistrācijas apliecību (turpmāk – reģistrācijas apliecība) vai kuras reģistrētas Eiropas Zāļu aģentūrā, veicot centralizēto reģistrācijas procedūru atbilstoši Eiropas Parlamenta un Padomes 2004.gada 31.marta Regulai (EK) Nr.726/2004, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrācijas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru.

4. Veterinārajām zālēm, kam Zāļu valsts aģentūra izsniegusi reģistrācijas apliecību atbilstoši šo noteikumu prasībām, attiecībā uz papildu informāciju par šo zāļu stiprumu, zāļu formu, ievadīšanas veidu, noformējumu un reģistrācijas apliecības paplašinājumu (reģistrācijas apliecības papildu attiecināšanu) Zāļu valsts aģentūra pieņem lēmumu par zāļu pārreģistrāciju vai par datu iekļaušanu sākotnējās reģistrācijas apliecībā. Šo lēmumu iekļauj sākotnējā lēmumā par veterināro zāļu reģistrāciju (īpaši – attiecībā uz šo noteikumu 22., 23. un 24.punktā minētajām veterinārajām zālēm).

5. Šie noteikumi neattiecas uz:

5.1. dzīvnieku ārstniecisko barību, kas definēta normatīvajos aktos par dzīvnieku ārstnieciskās un diētiskās barības aprites kārtību. Jāņem vērā, ka, gatavojot dzīvnieku ārstniecisko barību, izmanto premiksus (zāles, ko pagatavo iepriekš, lai izgatavotu dzīvnieku ārstniecisko barību), kas reģistrēti atbilstoši šo noteikumu prasībām;

5.2. inaktivētām imunoloģiskajām veterinārajām zālēm, kas pagatavotas no patogēniem un antigēniem, kuri iegūti no ganāmpulka dzīvnieka vai dzīvniekiem, un ko izmanto minētā ganāmpulka dzīvnieka vai dzīvnieku ārstēšanai ganāmpulkā uz vietas;

5.3. veterinārajām zālēm uz radioaktīvo izotopu bāzes;

5.4. piedevām, kas saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes 2003.gada 22.septembra Regulu (EK) Nr.1831/2003 par dzīvnieku ēdināšanā lietotām piedevām ir publicētas Eiropas Komisijas mājas lapā atļauto barības piedevu reģistrā, ja šīs piedevas ir pievienotas dzīvnieku barībai un dzīvnieku papildbarībai;

5.5. veterinārajām zālēm, kas paredzētas pētījumiem un testiem veterināro zāļu izstrādes gaitā;

5.6. veterinārajām zālēm, ko izgatavo aptiekā atsevišķam dzīvniekam vai dzīvnieku grupai atbilstoši veterinārārsta izrakstītai receptei, kas zināma kā *formula magistralis*;

5.7. zālēm, ko izgatavo aptiekā atbilstoši farmakopejas monogrāfijām un ko paredzēts nodot tieši galapatērētājam, un kas zināmas kā *formula officinalis*.

6. Par veterināro zāļu virzību tirgū ir atbildīgs reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks). Pārstāvja iecelšana neatbrīvo reģistrācijas apliecības turētāju (īpašnieku) no atbildības.

7. Veterinārās zāles, ko paredzēts lietot produktīvajiem dzīvniekiem (dzīvnieki, no kuriem iegūst dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktus), reģistrē, ja to sastāvā ietilpstošās aktīvās vielas ir norādītas Regulas Nr.2377/90 I, II vai III pielikumā.

8. Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) vai, ja nepieciešams, Zāļu valsts aģentūra veic nepieciešamos pasākumus, lai izdarītu grozījumus reģistrācijas apliecībā vai anulētu reģistrācijas apliecību atbilstoši prasībām, kas noteiktas Regulas Nr.2377/90 I, II un III pielikumā. Grozījumus izdara vai reģistrācijas apliecību anulē 60 dienu laikā no dienas, kad Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī publicēti grozījumi Regulas Nr.2377/90 I, II vai III pielikumā.

8.¹ Reģistrējot veterinārās zāles, Zāļu valsts aģentūra nosaka to piederību bezrecepšu veterināro zāļu grupai.

(MK 02.10.2007. noteikumu nr.666 redakcijā)

8.² Veterinārās zāles, ko paredzēts lietot produktīvajiem dzīvniekiem, klasificē kā bezrecepšu veterinārās zāles, ja:

8.² 1. tās nav injicējamas un, lietojot ārīgi vai iekšķīgi (*per os*), nav nepieciešamas īpašas zināšanas vai prasmes;

8.² 2. pat lietotas neatbilstoši attiecīgo veterināro zāļu lietošanas instrukcijai, tās nerada tiešu vai netiešu risku ārstējamajam dzīvniekam (dzīvniekiem), personai, kas dod dzīvniekam zāles, vai videi;

8.² 3. tās nesatur pretparazitārās un pretmikrobās vielas un, pat lietotas neatbilstoši attiecīgo veterināro zāļu lietošanas instrukcijai, nerada risku cilvēku vai dzīvnieku veselībai;

8.² 4. to aprakstā nav:

8.² 4.1. brīdinājuma par iespējamām smagām blakusparādībām (blaknēm), kas atkarīgas no to pareizas lietošanas;

8.² 4.2. minētas kontrindikācijas pret citām veterinārajām zālēm, kuras lieto bez receptes;

8.² 4.3. noteikts dzīvnieku produkcijas lietošanas ierobežojumu periods pēc zāļu lietošanas;

8.² 5. tām nav nepieciešami īpaši glabāšanas apstākļi;

8.² 6. iepriekš nav ziņots par biežām un smagām nevēlamām blakusparādībām (blaknēm), ko izraisa aktīvā viela, kuru satur veterinārās zāles vai kādas citas zāles.

(MK 02.10.2007. noteikumu nr.666 redakcijā)

8.³ Ja veterinārās zāles paredzētas lietot gan produktīvajiem dzīvniekiem, gan mājās (istabas) dzīvniekiem un tās neatbilst šo noteikumu 8.².punktā minētajiem nosacījumiem, tās reģistrē kā recepšu veterinārās zāles.

(MK 02.10.2007. noteikumu nr.666 redakcijā)

II. Kārtība, kādā iesniedzams iesniegums veterināro zāļu reģistrācijas apliecības saņemšanai

9. Lai saņemtu reģistrācijas apliecību, persona, uz kā vārda paredzēts reģistrēt veterinārās zāles (turpmāk – iesnieguma iesniedzējs), iesniedz Zāļu valsts aģentūrā iesniegumu par veterināro zāļu reģistrāciju (turpmāk – reģistrācijas iesniegums).

10. Reģistrācijas iesnieguma paraugs ir publicēts Zāļu valsts aģentūras mājas lapā. Reģistrācijas iesniegums noformēts, ievērojot Farmācijas likuma 28.¹ pantā minētos Eiropas Komisijas ieteikumus, kurus Eiropas Komisija ir publicējusi Eiropas Kopienas zāļu tiesiskā regulējuma VI sējumā "Veterinārās zāles".

11. Reģistrācijas iesniegumu tādu veterināro zāļu reģistrācijas apliecības saņemšanai, kas paredzētas vienas vai vairāku sugu

produktīvajiem dzīvniekiem un kas satur aktīvās vielas, kuras attiecībā uz šīm dzīvnieku sugām vēl nav iekļautas Regulas Nr.2377/90 I, II vai III pielikumā, iesniedz ne agrāk kā sešus mēnešus pēc tam, kad iesniegts atbilstoši prasībām noformēts iesniegums šīs vielas maksimāli pieļaujamo atliekvielu daudzuma noteikšanai saskaņā ar Regulu Nr.2377/90.

12. Reģistrācijas apliecību Zāļu valsts aģentūra izsniedz iesnieguma iesniedzējam, kura juridiskā adrese ir Eiropas Ekonomikas zonas valstī (reģistrēta firma, centrālā administrācija vai faktiskā darbības vieta).

13. Iesnieguma iesniedzējs šo noteikumu 10.punktā minētajam reģistrācijas iesniegumam pievieno dokumentus, kuros iekļauta administratīvā informācija, un zinātnisko dokumentāciju, kas nepieciešama, lai pierādītu reģistrējamo veterināro zāļu drošumu, efektivitāti un kvalitāti atbilstoši šo noteikumu 2.pielikumā (attiecībā uz neimunoloģiskajām veterinārajām zālēm) vai 3.pielikumā (attiecībā uz imunoloģiskajām veterinārajām zālēm) minētajām prasībām, norādot vai pievienojot šādu informāciju:

13.1. iesnieguma iesniedzēja vārds, uzvārds vai komersanta firmas nosaukums un faktiskā vai juridiskā adrese. Ja atšķiras adreses, iesnieguma iesniedzējs norāda informāciju par veterināro zāļu ražotāju vai ražotājiem, kuri iesaistīti veterināro zāļu ražošanā, kā arī informāciju par ražošanas telpu izvietojumu un to faktisko adresi;

13.2. veterināro zāļu nosaukums (piešķirtais nosaukums, kas nav sajaucams ar vispārīgo nosaukumu, vai vispārīgais vai zinātniskais nosaukums kopā ar preču zīmi vai reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka) nosaukumu);

13.3. veterināro zāļu sastāvā ietilpstošo aktīvo vielu un sastāvdaļu kvalitatīvie un kvantitatīvie rādītāji. Lieto starptautisko nepatentēto nosaukumu, ko ieteikusi Pasaules Veselības organizācija (INN), ja tāds ir, vai aktīvo vielu ķīmisko nosaukumu;

13.4. veterināro zāļu ražošanas metodes apraksts;

13.5. veterināro zāļu terapeitiskās indikācijas, kontraindikācijas un blakusparādības (blaknes);

13.6. devas dzīvnieku sugām, kurām paredzētas zāles, zāļu forma, lietošanas un ievadīšanas veids un derīguma termiņš;

13.7. veicamie piesardzības un drošības pasākumi, kas jāievēro, zāles uzglabājot, lietojot zāles dzīvniekiem vai iznīcinot zāļu atkritumus. Norāda iespējamos riskus (riskā faktori, kas saistīti ar nevēlamu ietekmi), ko zāles var radīt apkārtējai videi un cilvēku, dzīvnieku vai augu veselībai;

13.8. periods, kādā zāles izdalās no dzīvnieka organisma, ja zāles paredzēts lietot produktīvajiem dzīvniekiem;

13.9. ražotāja izmantoto kontroles metožu apraksti;

13.10. rezultāti, kas iegūti:

13.10.1. farmaceitiskajos (fizikāli ķīmiskajos, bioloģiskajos vai mikrobioloģiskajos) testos;

13.10.2. drošuma testos un atliekvielu testos;

13.10.3. neklīniskajos un klīniskajos pētījumos;

13.10.4. izvērtējot veterināro zāļu iespējamo risku apkārtējai videi. Katru iespējamā riska gadījumu izskata atsevišķi, piedāvājot ieteikumus šī riska mazināšanai;

13.11. sīki izstrādāts veterināro zāļu lietošanas blakusparādību uzraudzības sistēmas apraksts un, ja nepieciešams, sīki izstrādāts riska kontroles sistēmas apraksts, ko iesnieguma iesniedzējs paredzējis ieviest;

13.12. veterināro zāļu apraksts saskaņā ar šo noteikumu 35.punktu;

13.13. veterināro zāļu lietošanas instrukcijas (turpmāk – lietošanas instrukcija) paraugs, kas sagatavots atbilstoši normatīvajiem aktiem par veterināro zāļu marķēšanas, izplatīšanas un kontroles noteikumiem;

13.14. primārā iepakojuma (trauks vai citāds iepakojums, kas ir tiešā saskarē ar attiecīgajām zālēm) un sekundārā iepakojuma (iepakojums, kurā ievieto primāro iepakojumu) paraugi, kas sagatavoti atbilstoši normatīvajiem aktiem par veterināro zāļu marķēšanas, izplatīšanas un kontroles noteikumiem;

13.15. dokuments, kas apliecina, ka veterināro zāļu ražotājam savā valstī ir atļauts ražot veterinārās zāles;

13.16. reģistrācijas apliecību kopijas, kas apliecina šo zāļu reģistrāciju citā Eiropas Ekonomikas zonas valstī vai valstī, kas nav Eiropas Ekonomikas zonas valsts (turpmāk – trešā valsts), kā arī:

13.16.1. to Eiropas Ekonomikas zonas valstu saraksts, kurās iesniegums reģistrācijas apliecības saņemšanai atbilstoši šo noteikumu prasībām atrodas izskatīšanas stadijā. Šim sarakstam pievieno katrai sarakstā minētajai valstij iesniegtās veterināro zāļu apraksta (kas sagatavots atbilstoši šo noteikumu 35.punktam vai ko atzinusi kompetentā iestāde atbilstoši šo noteikumu 51., 52., 53., 54. un 55.punktam) kopijas un lietošanas instrukcijas kopijas;

13.16.2. informācija par noraidošu lēmumu attiecībā uz veterināro zāļu reģistrācijas apliecības izsniegšanu Eiropas Ekonomikas zonas valstī vai trešajā valstī un šī lēmuma motivāciju;

13.16.3. šo noteikumu 13.16.1. un 13.16.2.apakšpunktā minētā informācija, kuru iesnieguma iesniedzējs papildina, tiklīdz ir papildu ziņas par atbilstošiem lēmumiem;

13.17. apliecinājums, ka iesnieguma iesniedzēja rīcībā ir kvalificēta persona, kas ir atbildīga par zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības sistēmu atbilstoši normatīvajiem aktiem par veterināro zāļu blakusparādību uzraudzības kārtību, un ir pieejami līdzekļi, lai paziņotu par blakusparādībām, kuras iespējams novērot Eiropas Ekonomikas zonas valstīs vai trešajās valstīs;

13.18. attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas paredzētas vienas vai vairāku sugu produktīvajiem dzīvniekiem un satur vienu vai vairākas farmakoloģiski aktīvas vielas, kas attiecībā uz šīm dzīvnieku sugām vēl nav iekļautas Regulas Nr.2377/90 (ar turpmākiem grozījumiem) I, II vai III pielikumā, – dokuments, kas apliecina, ka Eiropas Zāļu aģentūrai saskaņā ar minēto regulu ir iesniegts iesniegums maksimāli pieļaujamo zāļu atliekvielu daudzuma noteikšanai;

13.19. dokuments, kas apliecina attiecīgā pakalpojuma samaksu saskaņā ar Zāļu valsts aģentūras publisko maksas pakalpojumu cenrādi.

(Ar grozījumiem, kas izdarīti ar MK 02.10.2007. noteikumiem nr.666)

14. Reģistrācijas dokumentācijā norādītās veterināro zāļu sastāvā ietilpstošās krāsvielas atbilst šo noteikumu 4.pielikumā minētajām prasībām.

15. Iesnieguma iesniedzējs nodrošina, ka par šo noteikumu 13.10.apakšpunktā minēto testu un pētījumu rezultātiem tiek sagatavots sīki izstrādāts kopsavilkums. Kopsavilkumu sagatavo un paraksta persona (eksperts), kuras atbilstošā tehniskā vai profesionālā kvalifikācija

izklāstīta īsā dzīves aprakstā (*Curriculum vitae*). Iesnieguma iesniedzējs eksperta apstiprināto kopsavilkumu un eksperta *Curriculum vitae* iesniedz Zāļu valsts aģentūrā.

16. Ja iesnieguma iesniedzējs atbilstoši šo noteikumu 28.punktam ir tiesīgs neiesniegt drošuma testu un neklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātus, eksperts pamato zinātniskās informācijas izmantošanu saskaņā ar šo noteikumu 2. un 3.pielikumā minētajiem nosacījumiem.

17. Kopsavilkums ir daļa no dokumentācijas, kuru zāļu reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs kopā ar reģistrācijas iesniegumu iesniedz Zāļu valsts aģentūrā.

18. Iesnieguma iesniedzējs neiesniedz drošuma un atliekvielu testu vai neklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātus, ja viņš pierāda, ka reģistrējamās veterinārās zāles ir ģenēriskās zāles atsaucēs zālēm, kuras saskaņā ar šo noteikumu 3.punktu Latvijā vai citās Eiropas Ekonomikas zonas valstīs ir reģistrētas ne mazāk kā astoņus gadus.

19. Šo noteikumu 18.punktā minētās veterinārās zāles neizlaiž tirgū, kamēr nav pagājuši 10 gadi pēc atsaucēs zāļu sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas.

20. Šo noteikumu 18.punktu piemēro arī tad, ja iesnieguma iesniedzējs iesniedzis Zāļu valsts aģentūrā reģistrācijas iesniegumu attiecībā uz ģenēriskajām zālēm, bet atsaucēs zālēm Latvijā nav izsniegta reģistrācijas apliecība. Šajā gadījumā iesnieguma iesniedzējs norāda Eiropas Ekonomiskās zonas valsti, kurā atsaucēs zāles ir vai ir bijušas reģistrētas. Zāļu valsts aģentūra:

20.1. pieprasa Eiropas Ekonomiskās zonas valsts, kurā atsaucēs zāles ir vai ir bijušas reģistrētas, kompetentajai iestādei mēneša laikā sniegt apliecinājumu, ka attiecīgās atsaucēs zāles ir vai ir bijušas reģistrētas šai valstī, kā arī informāciju par atsaucēs zāļu pilnu sastāvu un, ja nepieciešams, citus atbilstošus dokumentus;

20.2. pēc citas Eiropas Ekonomikas zonas valsts kompetentās iestādes, kurā iesniegts veterināro zāļu reģistrācijas iesniegums, pieprasījuma viena mēneša laikā nosūta apstiprinājumu par to, ka atsaucēs zāles ir reģistrētas vai ir bijušas reģistrētas Latvijā, un citus pieprasītos dokumentus.

21. Veterinārajām zālēm, kas paredzētas zivīm, bitēm vai citām dzīvnieku sugām, kuras noteiktas ar attiecīgu Eiropas Komisijas lēmumu, šo noteikumu 19.punktā noteikto 10 gadu laikposmu var pagarināt līdz 13 gadiem.

22. Iesnieguma iesniedzējs iesniedz Zāļu valsts aģentūrā drošuma un atliekvielu testu, neklīnisko vai klīnisko pētījumu rezultātus attiecībā uz ģenēriskajām zālēm, ja:

22.1. uz šīm veterinārajām zālēm nevar attiecināt šo noteikumu 2.2.apakšpunktā minēto ģenērisko zāļu definīciju;

22.2. veicot biopieejamības pētījumus, nevar pierādīt bioekvivalenci atsaucēs zālēm;

22.3. ir aktīvās vielas terapeitisko indikāciju, stipruma, zāļu formas vai ievadīšanas veida atšķirības attiecībā uz atsaucēs zālēm.

23. Ja bioloģiskās izcelsmes veterinārās zāles, kas ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes atsaucēs zālēm, neatbilst ģenērisku zāļu definīcijā minētajiem nosacījumiem (īpaši – bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu un bioloģiskas izcelsmes atsaucēs zāļu izejvielu vai ražošanas procesa atšķirību dēļ), iesnieguma iesniedzējs iesniedz neklīnisko vai klīnisko pētījumu rezultātus, kas attiecas uz minētajiem nosacījumiem. Iesniedzamo papildu datu veids un daudzums atbilst šo noteikumu 2. un 3.pielikumā minētajiem nosacījumiem un šo noteikumu 37.punktā minētajās Eiropas Komisijas vadlīnijās noteiktajiem kritērijiem. Pārējos atsaucēs zāļu dokumentācijā iekļautos pētījumu un testu rezultātus iesnieguma iesniedzējs ir tiesīgs neiesniegt.

24. Veterinārajām zālēm, kas paredzētas vienas vai vairāku sugu produktīvajiem dzīvniekiem un satur aktīvo vielu, kura Kopienā nav reģistrēta līdz 2004.gada 30.aprīlim, šo noteikumu 23.punktā minēto 10 gadu laikposmu Zāļu valsts aģentūra pagarina par vienu gadu katram reģistrācijas apliecības paplašinājumam attiecībā uz citām produktīvo dzīvnieku sugām, ja šādu paplašinājumu apstiprina piecos gados no sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

25. Veterinārajām zālēm, kas paredzētas četrām vai vairākām produktīvo dzīvnieku sugām, šo noteikumu 24.punktā minētais laikposms kopumā nepārsniedz 13 gadus.

26. Veterinārajām zālēm, kas paredzētas produktīvajiem dzīvniekiem, 10 gadu laikposma pagarinājumu līdz 11, 12 vai 13 gadiem piešķir tad, ja reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) saskaņā ar Regulu Nr.[2377/90](#) ir sākotnēji iesniedzis Eiropas Zāļu aģentūrā iesniegumu tāda maksimāli pieļaujamā zāļu atliekvielu daudzuma noteikšanai, kāds paredzēts dzīvnieku sugām, kuras minētas reģistrācijas apliecībā.

27. Pētījumi un pārbaudes, kā arī praktiskās prasības, kuras piemēro atbilstoši šo noteikumu 18., 19., 20., 21., 22., 23. un 24.punktam, nav uzskatāmas kā pretējas patenttiesībām vai veterināro zāļu papildu aizsardzības sertifikātiem.

28. Iesnieguma iesniedzējs neiesniedz drošuma un atliekvielu pārbaudes vai neklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātus, ja viņš pierāda, ka veterināro zāļu sastāvā ietilpstošās aktīvās vielas Eiropas Ekonomikas zonas valstīs ir lietotas reģistrētu veterināro zāļu sastāvā ne mazāk kā 10 gadus, šīm zālēm ir atzīta efektivitāte un pieļaujama drošuma pakāpe atbilstoši šo noteikumu 2.pielikumā (attiecībā uz neimunoloģiskajām veterinārajām zālēm) vai 3.pielikumā (attiecībā uz imunoloģiskajām veterinārajām zālēm) minētajām prasībām. Iesnieguma iesniedzējs norāda izmantoto zinātnisko literatūru.

29. Kā šo noteikumu 28.punktā minēto zinātnisko literatūru (īpaši – par veterināro zāļu drošuma pārbaudi) iesnieguma iesniedzējs var izmantot novērtējuma ziņojumu, ko Eiropas Zāļu aģentūra publicē pēc iesnieguma izvērtēšanas par maksimāli pieļaujamo zāļu atliekvielu daudzuma noteikšanu saskaņā ar Regulu Nr.[2377/90](#).

30. Ja iesnieguma iesniedzējs izmanto zinātnisko literatūru, lai saņemtu reģistrācijas apliecību veterinārajām zālēm, ko paredzēts lietot produktīvajiem dzīvniekiem, un lai paplašinātu reģistrācijas apliecību (lai šīs zāles varētu lietot citām produktīvo dzīvnieku sugām), iesnieguma iesniedzējs atbilstoši Regulai Nr.2377/90 iesniedz jaunus veterināro zāļu atliekvielu pētījumu rezultātus vienlaikus ar papildu klīnisko pētījumu rezultātiem. Trešās personas šos pētījumus un to rezultātus neizmanto trīs gadus no dienas, kad piešķirta reģistrācijas apliecība, ar kuru saistībā izdarīti minētie pētījumi.

31. Ja veterinārās zāles satur aktīvās vielas, kas izmantotas reģistrētu veterināro zāļu sastāvā, bet līdz šim nav izmantotas vienā veterināro zāļu sastāvā terapeitiskiem nolūkiem, attiecībā uz aktīvajām vielām iesniedz neklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātus un, ja nepieciešams, drošuma un atliekvielu testus.

32. Attiecībā uz šo noteikumu 31.punktā minētajām veterinārajām zālēm neiesniedz zinātniskās atsauces par katru aktīvo vielu atsevišķi.

33. Pēc reģistrācijas apliecības saņemšanas reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) ir tiesīgs izmantot farmaceutisko, drošuma un atliekvielu, neklīnisko un klīnisko dokumentāciju, kas iekļauta reģistrēto veterināro zāļu dokumentācijā, lai izskatītu vēlāku reģistrācijas iesniegumu veterinārajām zālēm ar tādu pašu kvalitatīvo un kvantitatīvo aktīvo vielu sastāvu un zāļu formu.

34. Imunoloģisko veterināro zāļu reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs ārkārtas apstākļos drīkst neiesniegt tādu lauka izmēģinājumu rezultātus, kas veikti mērķa sugai (dzīvnieku suga, kurai zāles paredzētas), ja šādus izmeklējumus nevar veikt precīzi formulētu pamatotu iemeslu dēļ un atbilstoši citiem Eiropas Savienības tiesību aktiem.

35. Veterināro zāļu aprakstā iekļauj šādu informāciju (norādītajā secībā):

35.1. veterināro zāļu nosaukums, kam pievienota norāde par stiprumu un zāļu formu;

35.2. aktīvo vielu un palīgvielu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs, ko svarīgi zināt, lai zāles pareizi lietotu dzīvniekiem (izmanto plaši lietotos vai ķīmiskos nosaukumus);

35.3. zāļu forma;

35.4. klīniskie dati:

35.4.1. mērķa sugas;

35.4.2. zāļu lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas;

35.4.3. kontraindikācijas;

35.4.4. blakusparādības (biežums un smaguma pakāpe);

35.4.5. īpaši piesardzības pasākumi attiecībā uz katru mērķa sugu;

35.4.6. zāļu lietošanas piesardzības pasākumi, tai skaitā īpaši piesardzības pasākumi personai, kura ievada zāles dzīvniekam;

35.4.7. veterināro zāļu lietošana grūsnības, laktācijas vai olu dēšanas periodā;

35.4.8. veterināro zāļu mijiedarbība ar citām zālēm un cita veida mijiedarbība;

35.4.9. ievadāmais veterināro zāļu daudzums (deva) un ievadīšanas veids;

35.4.10. simptomi un rīcība zāļu pārdozēšanas gadījumā (pirmā palīdzība, pretindes);

35.4.11. zāļu izdalīšanās periods dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktos, tai skaitā produktos, kuros zāļu izdalīšanās periods ir noteikts nulles apmērā;

35.5. farmakoloģiskās īpašības:

35.5.1. farmakodinamiskās īpašības;

35.5.2. farmakokinētiskie dati;

35.6. farmaceutiskie dati:

35.6.1. palīgvielu saraksts;

35.6.2. galvenās zāļu nesaderības;

35.6.3. zāļu derīguma termiņš un norādījumi par zāļu derīguma termiņu pēc zāļu atšķaidīšanas vai primārā iesaiņojuma atvēršanas;

35.6.4. īpaši norādījumi zāļu uzglabāšanai;

35.6.5. primārā iesaiņojuma veids un saturs;

35.6.6. īpaši norādījumi rīcībai ar neizmantotajām zālēm vai to atkritumiem, ja tādi ir;

35.7. reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) (vārds, uzvārds vai nosaukums un juridiskā adrese vai reģistrētā uzņēmējdarbības vieta);

35.8. reģistrācijas apliecības numurs vai apliecību numuri;

35.9. datums, kad sākotnēji izsniegta vai pārreģistrēta reģistrācijas apliecība;

35.10. datums, kad precizēts zāļu apraksta teksts.

36. Iesniedzot reģistrācijai veterinārās zāles atbilstoši šo noteikumu 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26. un 27.punktam, nav jānorāda atsauces zāļu apraksta daļas, kas attiecas uz indikācijām vai dozējumu, uz kurām ģenērisko zāļu tirdzniecības laikā vēl attiecas patenti tiesības.

37. Iesnieguma iesniedzējs sagatavo reģistrācijas iesniegumam pievienoto dokumentāciju, ievērojot:

37.1. šo noteikumu 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 31., 32., 33., 34. un 35.punktā, kā arī 2. un 3.pielikumā minētās prasības;

37.2. Farmācijas likuma 28.¹ pantā minētos Eiropas Komisijas ieteikumus, ko satur Paziņojums iesniegumu iesniedzējiem tirdzniecības

atļauju saņemšanai veterinārajām zālēm Eiropas Savienības dalībvalstīs, kuru Eiropas Komisija publicējusi Eiropas Savienības zāļu tiesiskā regulējuma dokumentu krājuma VI sējumā "Veterinārās zāles";

37.3. Eiropas Komisijas pamatnostādnes par veterināro zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, kuras Eiropas Komisija publicējusi Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā reglamentējuma dokumentu krājumā;

37.4. nosacījumu, ka ir iesniegta informācija par reģistrējamo veterināro zāļu novērtēšanu (neatkarīgi no tā, vai novērtēšana ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga). Iesnieguma iesniedzējs iesniedz Zāļu valsts aģentūrā arī informāciju par veterināro zāļu testiem vai pētījumu, kas ir nepilnīgs vai nav pabeigts. Pēc reģistrācijas apliecības saņemšanas reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) Zāļu valsts aģentūrai bez kavēšanās sniedz jebkādu informāciju, kas nav iekļauta sākotnējā reģistrācijas dokumentācijā un attiecas uz ieguvuma un riska novērtējumu (veterināro zāļu pozitīvās terapeitiskās iedarbības izvērtējums saistībā ar noteiktiem riskiem);

37.5. nosacījumu, ka eksperimentus ar dzīvniekiem veic atbilstoši normatīvajiem aktiem par eksperimentos un zinātniskos nolūkos izmantojamo dzīvnieku turēšanas, izmantošanas, tirdzniecības un nogalināšanas kārtību.

III. Kārtība, kādā reģistrē homeopātiskās veterinārās zāles

38. Šī nodaļa neattiecas uz imunoloģiskajām homeopātiskajām veterinārajām zālēm.

39. Zāļu valsts aģentūra:

39.1. homeopātiskās veterinārās zāles, kuras ražo un izplata Latvijā, reģistrē saskaņā ar šo noteikumu prasībām;

39.2. homeopātiskajām veterinārajām zālēm, kas atbilst šo noteikumu 40.punkta prasībām:

39.2.1. izveido vienkāršotu reģistrācijas procedūru;

39.2.2. piemēro šo noteikumu 73., 74., 75., 76., 77., 78., 79., 80. un 81.punktu.

40. Zāļu valsts aģentūra piemēro vienkāršoto reģistrācijas procedūru homeopātiskajām veterinārajām zālēm, kuru:

40.1. ievadīšanas veids atbilst Eiropas Farmakopejas monogrāfijai vai, ja tāda nav, Eiropas Ekonomikas zonas valstu oficiāli lietoto farmakopeju monogrāfijām;

40.2. marķējumā un lietošanas instrukcijā vai kādā no reģistrācijai iesniegtajiem dokumentiem nav norādītas specifiskas terapeitiskās indikācijas;

40.3. atšķaidīšanas pakāpe ir pietiekami augsta, lai nodrošinātu zāļu drošumu. Zāles nesatur vairāk kā vienu 10000 daļu no mātes tinktūras (pamattinktūras).

41. Reģistrējot homeopātiskās veterinārās zāles, Zāļu valsts aģentūra klasificē tās receptšu vai bezreceptšu (zāles, kuras atļauts izplatīt bez receptes) zālēs.

42. Šo noteikumu 40.punktā minētajām homeopātiskajām veterinārajām zālēm vienkāršotajā reģistrācijas procedūrā izmanto kritērijus un nosacījumus atbilstoši šo noteikumu IV nodaļā minētajām prasībām. Nepiemēro šo noteikumu 51., 52., 53., 54. un 55.punktā minētās prasības un zāļu terapeitisko iedarbību apliecinošo dokumentu noformēšanas prasības.

43. Iesnieguma iesniedzējs, kurš reģistrē homeopātiskās veterinārās zāles, piemērojot vienkāršoto reģistrācijas procedūru, iesniedz Zāļu valsts aģentūrā reģistrācijas iesniegumu. Vienkāršotā reģistrācijas iesniegumā var iekļaut homeopātiskās veterinārās zāles, kas iegūtas no vienas un tās pašas homeopātiskās izejvielas (izejvielām). Homeopātisko veterināro zāļu reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs, lai apliecinātu homeopātisko veterināro zāļu kvalitāti un saražoto sēriju homogenitāti (zāļu sēriju identiskumu), reģistrācijas iesniegumam pievieno:

43.1. dokumentu, kurā aprakstītas homeopātiskās izejvielas vai izejvielu zinātniskais nosaukums, vai farmakopejā norādītais nosaukums kopā ar aprakstu par zāļu ievadīšanas veidiem, zāļu formām un atšķaidījuma pakāpi;

43.2. aprakstu par homeopātiskās izejvielas vai izejvielu iegūšanu, kontroli un to homeopātisko iedarbību, izmantojot atbilstošu bibliogrāfiju. Ja homeopātiskās veterinārās zāles satur bioloģiskas vielas, apraksta veiktos pasākumus zāļu nodrošināšanai pret patogēniem mikroorganismiem;

43.3. dokumentu par katras zāļu formas ražošanu un kontroli;

43.4. atšķaidīšanas un potencēšanas metodes aprakstu;

43.5. speciālo atļauju (licenci) attiecīgo homeopātisko veterināro zāļu ražošanai;

43.6. citās Eiropas Ekonomikas zonas valstīs izsniegto reģistrācijas apliecību kopijas, kas izsniegtas tām pašām homeopātiskajām veterinārajām zālēm;

43.7. vienu vai vairākus reģistrējamo homeopātisko veterināro zāļu primārā un sekundārā iepakojuma paraugus vai to reklāmas paraugus;

43.8. dokumentu, kas apliecina homeopātisko veterināro zāļu stabilitāti;

43.9. ieteikto zāļu izdalīšanās laiku un tā noteikšanas pamatojumu.

44. Vienkāršoto reģistrācijas procedūru nepiemēro homeopātiskajām veterinārajām zālēm, kas nav minētas šo noteikumu 40.punktā (kas paredzētas produktīvo dzīvnieku ārstēšanai). Reģistrācijas apliecības izsniegšanas procedūra šīm homeopātiskajām veterinārajām zālēm ir atbilstoša šo noteikumu 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 31., 32., 33., 34., 35., 36. un 37.punktā minētajām prasībām.

45. Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga piemērot izņēmumus attiecībā uz drošuma pārbaudi un klīniskiem un neklīniskiem pētījumiem homeopātiskajām veterinārajām zālēm, kuras paredzēts lietot mājās (istabas) dzīvniekiem un neproduktīvajiem eksotiskajiem dzīvniekiem saskaņā ar Latvijā praktizētajiem homeopātijas principiem un raksturīgajām iezīmēm. Šajā gadījumā Zāļu valsts aģentūra paziņo Eiropas

Komisijai par piemērotajiem izņēmumiem.

IV. Kārtība, kādā izskatāms reģistrācijas iesniegums un izsniedzama veterināro zāļu reģistrācijas apliecība

46. Zāļu valsts aģentūra izsniedz veterināro zāļu reģistrācijas apliecību 210 dienu laikā no dienas, kad saņemts atbilstoši šiem noteikumiem noformēts reģistrācijas iesniegums. Reģistrācijas iesniegumus, kas par vienām veterinārajām zālēm iesniegti divās vai vairākās Eiropas Ekonomikas zonas valstīs, izskata saskaņā ar šo noteikumu V nodaļā minētajām prasībām.

47. Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga pārtraukt reģistrācijas iesnieguma izskatīšanu, ja reģistrācijas iesniegums un dokumentācija jau tiek izskatīta citā Eiropas Ekonomikas zonas valstī. Šādā gadījumā Zāļu valsts aģentūra informē iesnieguma iesniedzēju, ka tā piemēro šo noteikumu V nodaļā minētās prasības.

48. Ja Zāļu valsts aģentūra saskaņā ar šo noteikumu 13.4.1.apakšpunktu saņem informāciju, ka kādā Eiropas Ekonomikas zonas valstī reģistrācijas apliecību ir saņēmušas veterinārās zāles, par kurām Zāļu valsts aģentūrā iesniegts reģistrācijas iesniegums, Zāļu valsts aģentūra noraida reģistrācijas iesniegumu, ja vien tas nav iesniegts atbilstoši šo noteikumu V nodaļā minētajām prasībām.

49. Zāļu valsts aģentūra izskata reģistrācijas iesniegumu, kas iesniegts saskaņā ar šo noteikumu 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 31., 32., 33. un 34.punktā minētajām prasībām, un:

49.1. pārbauda informāciju, kas norādīta reģistrācijas iesniegumam pievienotajos dokumentos;

49.2. ir tiesīga nosūtīt gatavās veterinārās zāles, to izejvielas un, ja nepieciešams, starpproduktus vai citas zāļu sastāvdaļas laboratoriskai izmeklēšanai Zāļu valsts aģentūras laboratorijā vai citā laboratorijā, kura ir tiesīga kontrolēt zāles, lai pārbaudītu, vai iesniegtajos reģistrācijas dokumentos zāļu ražotāja norādītās zāļu kontroles metodes ir pietiekamas veterināro zāļu kvalitatīvai kontrolei;

49.3. pieprasa, lai iesnieguma iesniedzējs sniegtu papildu informāciju, ja iesniegtā informācija nav pilnīga. Šo noteikumu 46.punktā minēto reģistrācijas laiku pagarina līdz brīdim, kad Zāļu valsts aģentūrā iesniegti pieprasītie dokumenti vai, ja nepieciešams, iesnieguma iesniedzējs sniedzis mutisku vai rakstisku paskaidrojumu uz jautājumiem, kas radušies, izskatot iesniegtos reģistrācijas dokumentus;

49.4. ir tiesīga pieprasīt, lai iesnieguma iesniedzējs Pārtikas un veterinārajā dienestā iesniedz nepieciešamās vielas vajadzīgajos daudzumos, lai pārbaudītu analītiskās metodes to veterināro zāļu atliekvielu noteikšanai, kuras iesnieguma iesniedzējs norādījis reģistrācijas dokumentos.

50. Zāļu valsts aģentūra:

50.1. pārbauda, vai veterināro zāļu ražotājs spēj ražot veterinārās zāles saskaņā ar ziņām, kas iesniegtas saskaņā ar šo noteikumu 13.4.apakšpunktu, un veikt veterināro zāļu kvalitātes kontroli ar metodēm, kas norādītas reģistrācijai iesniegtajos dokumentos saskaņā ar šo noteikumu 13.9.apakšpunktu. Ja atsevišķos pamatos gadījumos veterināro zāļu ražotājam dažus veterināro zāļu ražošanas posmus vai veterināro zāļu kvalitātes kontroli izpilda trešā persona, Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga veikt pārbaudi attiecīgajā uzņēmumā;

50.2. pārbauda, vai veterināro zāļu importētājs no trešajām valstīm spēj veikt veterināro zāļu kvalitātes kontroli ar metodēm, kas norādītas reģistrācijai iesniegtajos dokumentos saskaņā ar šo noteikumu 13.9.apakšpunktu. Ja atsevišķos pamatos gadījumos veterināro zāļu importētājam no trešajām valstīm veterināro zāļu kvalitātes kontroli izpilda trešā persona, Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga veikt pārbaudi attiecīgajā uzņēmumā;

50.3. pārbaudot trešajās valstīs ražoto veterināro zāļu atbilstību šo noteikumu 50.1.apakšpunktam, ņem vērā kārtību, kas noteikta Eiropas Komisijas apkopojumā par Kopienas inspicēšanas un informācijas apmaiņas procedūrām.

51. Zāļu valsts aģentūra izsniedz reģistrācijas apliecību un apstiprina zāļu aprakstu. Par apstiprināto zāļu aprakstu Zāļu valsts aģentūra informē reģistrācijas apliecības turētāju (īpašnieku).

52. Zāļu valsts aģentūra nodrošina, ka informācija par veterinārajām zālēm (īpaši – zāļu marķējums un lietošanas instrukcija) atbilst zāļu aprakstam, kuru Zāļu valsts aģentūra apstiprinājusi vienlaikus ar reģistrācijas apliecību vai pēc tam.

53. Zāļu valsts aģentūra nekavējoties nodrošina reģistrēto veterināro zāļu reģistrācijas apliecības un zāļu apraksta publisku pieejamību Zāļu valsts aģentūras mājas lapā internetā.

54. Zāļu valsts aģentūra sagatavo veterināro zāļu novērtējuma ziņojumu, kurā iekļauj komentārus par reģistrācijai iesniegtajiem dokumentiem (tai skaitā par veterinārajām zālēm veikto farmakoloģisko, drošuma un atliekvielu testu un neklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātiem). Veterināro zāļu novērtējuma ziņojumu papildina ar jaunu informāciju par veterināro zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbību, tiklīdz šāda informācija kļūst pieejama.

55. Zāļu valsts aģentūra izņem no šo noteikumu 54.punktā minētā veterināro zāļu novērtējuma ziņojuma komerciāli konfidenciālu informāciju un publisko pārējo ziņojuma tekstu Zāļu valsts aģentūras mājas lapā internetā.

56. Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga pieprasīt, lai reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) uz primārā vai sekundārā iepakojuma un lietošanas instrukcijā norāda informāciju par piesardzības pasākumiem, kurus ievēro, lietojot zāles dzīvniekam, vai citu cilvēku un dzīvnieku veselības aizsardzībai vai drošībai nepieciešamu informāciju, kas kļuvusi zināma pēc farmakoloģisko testu vai klīnisko pētījumu rezultātiem vai zāļu izmantošanas veterinārmedicīniskajā praksē.

57. Izņēmuma gadījumos objektīvu un pārbaudāmu iemeslu dēļ Zāļu valsts aģentūra pēc konsultēšanās ar iesnieguma iesniedzēju ir

tiesīga pieņemt lēmumu par veterināro zāļu reģistrāciju, ja iesnieguma iesniedzējs izpilda noteiktas prasības (īpaši – attiecībā uz zāļu drošumu), kā arī paziņo par starpgadījumiem saistībā ar veterināro zāļu lietošanu un veiktajiem pasākumiem. Reģistrācijas apliecība paliek spēkā, ja Zāļu valsts aģentūra katru gadu atkārtoti izvērtē prasību izpildi.

58. Pēc reģistrācijas apliecības saņemšanas tās turētājs (īpašnieks), ņemot vērā zinātnes un tehnikas progresu, papildina veterināro zāļu kontroles metodes, lai veterinārās zāles tiktu ražotas un pārbaudītas atbilstoši vispārztītām zinātniskām metodēm. Par izmaiņām informē Zāļu valsts aģentūru. Zāļu valsts aģentūra izvērtē un apstiprina izmaiņas.

59. Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) pēc Pārtikas un veterinārā dienesta pieprasījuma:

59.1. nodrošina pietiekamu daudzumu vielu, lai varētu veikt veterināro zāļu atliekvielu noteikšanu atbilstoši noteikumiem par zāļu atliekvielu noteikšanu un tās finansēšanas kārtību;

59.2. pamatojoties uz savu pieredzi, sniedz tehniskās konsultācijas, lai atvieglotu veterināro zāļu atliekvielu noteikšanas analīzes metodes ieviešanu Pārtikas un veterinārā dienesta Nacionālajā diagnostikas centrā.

60. Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) nekavējoties informē Zāļu valsts aģentūru, ja ir pieejama informācija:

60.1. kuras dēļ jāpapildina ziņas vai dokumenti, kas noformēti atbilstoši šo noteikumu 13., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 31., 32., 35., 36. un 37.punktā vai šo noteikumu 2. un 3.pielikumā minētajām prasībām;

60.2. par kompetento iestāžu noteiktajiem ierobežojumiem vai aizliegumiem attiecībā uz veterinārajām zālēm katrā valstī, kurā šīs veterinārās zāles laistas tirdzniecībā;

60.3. kas var ietekmēt šo veterināro zāļu riska un ieguvuma attiecības izvērtēšanu. Lai turpinātu riska un ieguvuma attiecības izvērtējumu, Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga pieprasīt, lai reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) sniedz informāciju, kas apliecina, ka riska un ieguvuma attiecība saglabājas labvēlīga.

61. Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) nekavējoties informē Zāļu valsts aģentūru, ja nepieciešami grozījumi šo noteikumu 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 31., 32., 33. un 34.punktā minētajā veterināro zāļu reģistrācijas dokumentācijā vai reģistrācijas apliecībā.

62. Pēc reģistrācijas apliecības saņemšanas tās turētājs (īpašnieks) informē Zāļu valsts aģentūru par:

62.1. dienu, kad reģistrētās veterinārās zāles laiž tirgū, ņemot vērā reģistrētās zāļu formas;

62.2. laikposmu, uz kuru pārtraukta veterināro zāļu laišanu tirgū vai veterināro zāļu izņemšana no tirgus. Minēto informāciju reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) paziņo ne vēlāk kā divus mēnešus pirms dienas, kad tiek pārtraukta veterināro zāļu laišana tirgū, izņemot ārkārtējus apstākļus.

63. Pēc Zāļu valsts aģentūras pieprasījuma reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) atbilstoši veterināro zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības sistēmai norāda visus datus par veterināro zāļu pārdošanas apjomu un viņa rīcībā esošos datus par izrakstīto recepsu apjomu.

64. Reģistrācijas apliecība ir derīga piecus gadus.

65. Reģistrācijas apliecību pēc pieciem gadiem pārreģistrē, pamatojoties uz riska un ieguvuma attiecības atkārtotu izvērtējumu. Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniedz Zāļu valsts aģentūrā iesniegumu un tam pievienotu konsolidētu sarakstu, kurā norādīti dokumenti, kas iesniegti par veterināro zāļu kvalitāti, drošumu un efektivitāti, un visi grozījumi, kas ieviesti kopš reģistrācijas apliecības sākotnējās izsniegšanas. Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniegumu un konsolidēto sarakstu iesniedz Zāļu valsts aģentūrā ne vēlāk kā sešus mēnešus pirms reģistrācijas apliecības derīguma termiņa beigām. Zāļu valsts aģentūra katrā laikā ir tiesīga pieprasīt, lai reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniedz sarakstā norādītos dokumentus, lai precizētu iesniegto informāciju.

66. Reģistrācijas apliecība pēc pārreģistrēšanas saskaņā ar šo noteikumu 65.punktu ir derīga neierobežotu laiku (izņemot gadījumus, ja Zāļu valsts aģentūra, pamatojoties uz veterināro zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības sistēmas rezultātiem, nosaka vienu papildu pārreģistrāciju pēc pieciem gadiem saskaņā ar šo noteikumu 65.punktu).

67. Reģistrācijas apliecība uzskatāma par nederīgu, ja veterinārās zāles triju gadu laikā pēc lēmuma par attiecīgo veterināro zāļu reģistrāciju pieņemšanas dienas nav laistas tirgū.

68. Reģistrācijas apliecība uzskatāma par nederīgu, ja pēc veterināro zāļu reģistrācijas tās ir laistas tirgū, bet pēc tam trīs gadus pēc kārtas netiek tirgotas.

69. Zāļu valsts aģentūra, ņemot vērā ārkārtas apstākļus un cilvēku vai dzīvnieku veselības aizsardzības apsvērumus, ir tiesīga izdarīt izņēmumus attiecībā uz šo noteikumu 66. un 67.punktā minētajiem nosacījumiem. Šādus izņēmumus attiecīgi pamato.

70. Reģistrācijas apliecības izsniegšana nemazina veterināro zāļu ražotāja un reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka) atbildību.

71. Zāļu valsts aģentūra reģistrācijas apliecību neizsniedz, ja:

71.1. izskatot veterināro zāļu reģistrācijai iesniegtos dokumentus, tiek konstatēts, ka reģistrācijai iesniegtie dokumenti neatbilst šo noteikumu 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 31., 32., 33. un 34.punktā minētajām prasībām;

71.2. pēc reģistrācijai iesniegto dokumentu un datu pārbaudes tiek konstatēts, ka:

71.2.1. veterināro zāļu riska un ieguvuma attiecība, tās lietojot reģistrācijas dokumentos norādītajā veidā, ir nelabvēlīga (īpaši – vērtējot ieguvumus saistībā ar dzīvnieku veselību un labturību un patērētāju drošību attiecībā uz veterinārajām zālēm, ko lieto zootehniskos nolūkos);

71.2.2. veterinārajām zālēm nav reģistrācijas dokumentācijā norādītās terapeitiskās iedarbības vai iesnieguma iesniedzējs nav sniedzis pietiekamus pierādījumus par šādu iedarbību reģistrācijas dokumentos norādītajām dzīvnieku mērķa sugām;

71.2.3. veterināro zāļu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs neatbilst reģistrācijas dokumentos norādītajiem datiem;

71.2.4. iesnieguma iesniedzēja ieteiktais veterināro zāļu izdalīšanās periods:

71.2.4.1. nav pietiekami ilgs, lai nodrošinātu, ka no ārstētajiem dzīvniekiem iegūtie dzīvnieku izcelsmes pārtikas produkti nesatur veterināro zāļu atliekvielas patērētāja veselībai bīstamos daudzumos;

71.2.4.2. nav pietiekami pamatots;

71.2.5. iesnieguma iesniedzēja piedāvātais veterināro zāļu marķējums vai lietošanas instrukcija neatbilst prasībām, kas noteiktas veterināro zāļu marķēšanas, izplatīšanas un kontroles noteikumos;

71.2.6. veterināro zāļu lietošanas veids ir aizliegts Eiropas Savienībā.

72. Iesnieguma iesniedzējs vai reģistrācijas atļaujas turētājs ir atbildīgs par iesniegto datu pareizību.

V. Kārtība, kādā veterinārās zāles reģistrē, izmantojot savstarpējās atzīšanas procedūru un decentralizēto procedūru

73. Lai zāles reģistrētu vairāk nekā vienā Eiropas Ekonomikas zonas valstī (turpmāk – iesaistītās dalībvalstis), iesnieguma iesniedzējs katras iesaistītās dalībvalsts kompetentajā iestādē (Latvijā – Zāļu valsts aģentūrā) iesniedz veterināro zāļu reģistrācijas iesniegumu, izpildot šādus nosacījumus:

73.1. veterināro zāļu reģistrācijas dokumentācijā ietver administratīvo informāciju un zinātnisko un tehnisko informāciju atbilstoši prasībām, kas minētas šo noteikumu 10., 11., 12., 13., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 31., 32., 35., 36. un 37.punktā;

73.2. vienādu reģistrācijas dokumentāciju iesniedz visās iesaistītajās dalībvalstīs;

73.3. reģistrācijas dokumentācijai pievieno to iesaistīto dalībvalstu sarakstu, kurās iesniegts reģistrācijas iesniegums;

73.4. reģistrācijas dokumentācijai pievieno dokumentu, kas apliecina attiecīgā pakalpojuma samaksu saskaņā ar Zāļu valsts aģentūras publisko maksas pakalpojumu cenrādi.

(Ar grozījumiem, kas izdarīti ar MK 02.10.2007. noteikumiem nr.666)

74. Ja iesaistītajās dalībvalstīs veterinārās zāles reģistrācijas iesnieguma iesniegšanas laikā:

74.1. ir reģistrētas, veterinārās zāles reģistrējamas savstarpējās atzīšanas procedūrā;

74.2. atrodas reģistrācijas procesā, veterinārās zāles reģistrējamas decentralizētā procedūrā.

75. Pirms iesnieguma iesniegšanas par veterināro zāļu reģistrāciju, izmantojot savstarpējās atzīšanas procedūru, iesnieguma iesniedzējs pieprasa kādai iesaistītajai dalībvalstij, lai tā ir atsaucis dalībvalsts un sagatavo veterināro zāļu novērtējuma ziņojumu. Ja atsaucis dalībvalsts ir Latvija, Zāļu valsts aģentūra sagatavo novērtējuma ziņojumu par attiecīgajām veterinārajām zālēm vai atjauno novērtējuma ziņojumu Administratīvā procesa likumā noteiktajā kārtībā, bet ne ilgāk kā 90 dienu laikā pēc prasībām atbilstoša reģistrācijas iesnieguma saņemšanas. Ja nepieciešams, Zāļu valsts aģentūra novērtējuma ziņojumā iekļauj novērtējumu atbilstoši šo noteikumu 26., 27. un 28.punktā minētajām prasībām vai 32.punktā minētajām prasībām. Novērtējuma ziņojumu ar apstiprinātu veterināro zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju Zāļu valsts aģentūra nosūta iesnieguma iesniedzējam un iesaistītajām dalībvalstīm.

76. Ja līdz reģistrācijas iesnieguma iesniegšanas dienai reģistrācijas apliecība citā iesaistītajā dalībvalstī nav izsniegta un Latvija ir atsaucis dalībvalsts, iesnieguma iesniedzējs pieprasa, lai Zāļu valsts aģentūra sagatavo novērtējuma ziņojuma projektu un veterināro zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas projektu. Zāļu valsts aģentūra sagatavo minēto projektu Administratīvā procesa likumā noteiktajā kārtībā, bet ne ilgāk kā 120 dienu laikā pēc derīga reģistrācijas iesnieguma saņemšanas un nosūta to iesaistītajām dalībvalstīm un iesnieguma iesniedzējam.

77. Zāļu valsts aģentūra 90 dienu laikā pēc šo noteikumu 75. vai 76.punktā minētā novērtējuma ziņojuma projekta un zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas projekta saņemšanas:

77.1. apstiprina minētos dokumentus un informē par to atsaucis dalībvalsti, ja Latvija ir iesaistītā dalībvalsts;

77.2. pēc informācijas saņemšanas no iesaistītajām dalībvalstīm reģistrē iesaistīto dalībvalstu vienošanos, noslēdz procedūru un nekavējoties informē par to iesnieguma iesniedzēju, ja Latvija ir atsaucis dalībvalsts.

78. Ja Zāļu valsts aģentūrā iesniegts iesniegums par veterināro zāļu reģistrāciju saskaņā ar šo noteikumu 73.punktu, Zāļu valsts aģentūra:

78.1. pieņem lēmumu atbilstoši apstiprinātajam novērtējuma ziņojumam, zāļu aprakstam, marķējuma tekstam un lietošanas instrukcijai Administratīvā procesa likumā noteiktajā kārtībā, bet ne vēlāk kā 30 dienu laikā pēc šo noteikumu 77.2.apakšpunktā minētās vienošanās apstiprināšanas;

78.2. par pieņemto lēmumu informē atsaucis dalībvalsti, reģistrācijas iesnieguma iesniedzēju un citas iesaistītās dalībvalstis.

79. Ja Zāļu valsts aģentūra, pamatojoties uz to, ka reģistrējamās veterinārās zāles var apdraudēt cilvēku vai dzīvnieku veselību vai apkārtējo vidi, 90 dienu laikā neapstiprina novērtējuma ziņojumu, zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju, Zāļu valsts

aģentūra:

79.1. iesniedz sīki pamatotus apsvērumus iesnieguma iesniedzējam, atsaucies dalībvalstij un iesaistītajām dalībvalstīm;

79.2. par jautājumiem, kuros nav panākta vienošanās, nekavējoties informē Koordinācijas grupu, kura izveidota Eiropas Zāļu aģentūrā, lai izskatītu visus jautājumus, kas saistīti ar zāļu reģistrāciju divās vai vairākās Eiropas Ekonomikas zonas valstīs (turpmāk – Koordinācijas grupa). Koordinācijas grupas sekretariāta darbu nodrošina Eiropas Zāļu aģentūra.

80. Lai pamatotu atteikumu izsniegt imunoloģisko veterināro zāļu reģistrācijas apliecību decentralizētajā procedūrā, Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga piemērot nosacījumus par aizliegumu izplatīt imunoloģiskās veterinārās zāles, kas noteikti normatīvajos aktos par veterināro zāļu marķēšanas, izplatīšanas un kontroles noteikumiem.

81. Zāļu valsts aģentūra 60 dienu laikā pēc šo noteikumu 79.2.apakšpunktā minētās informācijas saņemšanas nodrošina iesnieguma iesniedzējam iespēju sniegt mutisku vai rakstisku paskaidrojumu.

82. Ja iesaistītās dalībvalstis par jautājumiem, kuros nav panākta vienošanās, 60 dienu laikā pēc paziņošanas Koordinācijas grupai:

82.1. vienojas:

82.1.1. un Latvija ir atsaucies dalībvalsts, Zāļu valsts aģentūra reģistrē vienošanos, slēdz procedūru un informē par to iesnieguma iesniedzēju;

82.1.2. un Latvija ir iesaistītā dalībvalsts, Zāļu valsts aģentūra pieņem lēmumu atbilstoši šo noteikumu 78.punktā minētajai kārtībai;

82.2. nevienojas un Latvija ir atsaucies dalībvalsts, Zāļu valsts aģentūra nekavējoties iesniedz Eiropas Zāļu aģentūrā sīki izstrādātu faktu aprakstu par jautājumu, par kuru netika panākta vienošanās, un domstarpību iemeslus. Šo dokumentu kopiju nosūta iesnieguma iesniedzējam.

83. Tiklīdz iesnieguma iesniedzējs ir informēts par nevienošanos un saņēmis šo noteikumu 82.2.apakšpunktā minēto dokumentu kopiju, iesnieguma iesniedzējs nekavējoties nosūta Eiropas Zāļu aģentūrai šo noteikumu 73.punktā minētās informācijas un dokumentu kopijas.

84. Ja Zāļu valsts aģentūra ir saņēmusi divus vai vairākus iesniegumus konkrētu veterināro zāļu reģistrācijai saskaņā ar šo noteikumu 10., 11., 12., 13., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25., 26., 27., 28., 29., 30., 31., 32., 35., 36. un 37.punktā minēto kārtību un citas Eiropas Ekonomikas zonas valstis ir pieņēmušas atšķirīgus lēmumus attiecībā uz šo veterināro zāļu reģistrāciju, reģistrācijas apliecības apturēšanu vai anulēšanu, Zāļu valsts aģentūra, Eiropas Komisija vai reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) ir tiesīgs vērsties Veterināro zāļu komitejā (turpmāk – Komiteja), identificēt problēmu un iesniegt visu tā rīcībā esošo informāciju.

85. Zāļu valsts aģentūra atbilstoši Eiropas Zāļu aģentūras un Eiropas Komisijas lēmumam 22 dienu laikā pēc strīda izskatīšanas var nosūtīt rakstisku atzinumu par Eiropas Komisijas lēmuma projektu. Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga iesniegt rakstisku lūgumu, lai lēmuma projektu apspriež Komitejā. Ja pēc Eiropas Komisijas atzinuma Zāļu valsts aģentūras rakstiskais atzinums izraisa jaunus svarīgus zinātniskas un tehnoloģiskas dabas jautājumus, kam nav pievērsta uzmanība, dokumenta apspriešana un izskatīšana Eiropas Zāļu aģentūrā tiek turpināta.

86. Zāļu valsts aģentūra un atsaucies dalībvalsts kompetentā iestāde pieņem lēmumu par veterināro zāļu reģistrāciju vai reģistrācijas apliecības anulēšanu, vai nepieciešamību grozīt reģistrācijas dokumentāciju, lai izpildītu Eiropas Komisijas lēmumu 30 dienu laikā pēc Eiropas Komisijas lēmuma paziņošanas. Zāļu valsts aģentūra par pieņemto lēmumu informē Eiropas Komisiju un Eiropas Zāļu aģentūru.

87. Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks), kas reģistrējis veterinārās zāles savstarpējās atzīšanas procedūrā vai decentralizētajā procedūrā, jebkurus grozījumus (izmaiņas) veterināro zāļu reģistrācijas apliecībā, kas piešķirta saskaņā ar šajā nodaļā minētajām prasībām, iesniedz visām Eiropas Ekonomikas zonas valstīm, kurās attiecīgas veterinārās zāles reģistrētas.

88. Ja Zāļu valsts aģentūra cilvēku un dzīvnieku veselības un dabas aizsardzības apsvērumu dēļ uzskata, ka:

88.1. ir nepieciešami grozījumi reģistrācijas apliecībā, kas izsniegta saskaņā ar šajā nodaļā minētajām prasībām, vai ka reģistrācijas apliecību ir nepieciešams apturēt vai atsaukt, tā nekavējoties vērsas Eiropas Zāļu aģentūrā, identificē problēmu un iesniedz visu tās rīcībā esošo attiecīgo informāciju;

88.2. ir nepieciešama steidzama rīcība, lai aizsargātu cilvēku vai dzīvnieku veselību vai vidi, Zāļu valsts aģentūra Latvijas teritorijā ir tiesīga apturēt saskaņā ar šajā nodaļā minētajām prasībām izsniegto veterināro zāļu reģistrācijas apliecības darbību. Zāļu valsts aģentūra ne vēlāk kā nākamajā darbdienā informē par savas rīcības iemesliem Eiropas Komisiju un citas Eiropas Ekonomiskās zonas valstis, kurās ir reģistrētas šīs veterinārās zāles.

89. Šo noteikumu 81., 82., 83., 84., 85. un 86.punktā minētās prasības nepiemēro šo noteikumu 40.punktā minētajām homeopātiskajām veterinārajām zālēm.

90. Šo noteikumu 73., 74., 75., 76., 77., 78., 79., 80., 81., 82., 83., 84. un 85.punktā minētās prasības nepiemēro šo noteikumu 45.punktā minētajām homeopātiskajām veterinārajām zālēm.

VI. Veterināro zāļu klīniskā izpēte un lietošanas novērojumi

91. Ja iesnieguma iesniedzējs veterināro zāļu klīnisko izpēti un lietošanas novērojumus veic Latvijas Republikā, to veikšanai jāsaņem Pārtikas un veterinārā dienesta atļauja.

92. Iesnieguma iesniedzējs nodrošina veterināro zāļu klīniskās izpētes un lietošanas novērojumu veikšanu atbilstoši šo noteikumu 37.punktā, kā arī 2. un 3.pielikumā minētajām prasībām.

93. Veterināro zāļu klīniskajā izpētē un lietošanas novērojumos iegūtos datus iesnieguma iesniedzējs nosūta Zāļu valsts aģentūrai. Dati ir pietiekami, lai sniegtu zinātniski pamatotu atzinumu par veterināro zāļu atbilstību veterināro zāļu reģistrācijas kritērijiem.

VII. Izmaiņas veterināro zāļu reģistrācijas dokumentācijā un reģistrācijas paplašināšana

94. Lai apstiprinātu izmaiņas veterināro zāļu reģistrācijas dokumentācijā, reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniedz iesniegumu par izmaiņu apstiprināšanu. Iesniegumam pievieno datus un dokumentus, kas atbilst Eiropas Komisijas publicētajam paraugam un ir sagatavoti saskaņā ar šajos noteikumos noteiktajām prasībām reģistrācijas dokumentācijai, kā arī dokumentu, kas apliecina attiecīgā pakalpojuma samaksu saskaņā ar Zāļu valsts aģentūras publisko maksas pakalpojumu cenrādi. Minēto iesniegumu un dokumentus iesniedz:

94.1. Zāļu valsts aģentūrā par veterinārajām zālēm, kas reģistrētas nacionālā reģistrācijas procedūrā un ko neregistrē savstarpējā atzīšanas procedūrā vai decentralizētā procedūrā;

94.2. Zāļu valsts aģentūrā un attiecīgo Eiropas Ekonomikas zonas valstu kompetentajās iestādēs saskaņā ar Eiropas Komisijas 2003.gada 3.jūnija Regulu (EK) Nr.1084/2003 par izmaiņu izskatīšanu tās tirdzniecības atļaujas nosacījumos, ko dalībvalsts kompetenta iestāde izsniegusi attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm un veterinārām zālēm, ja zāles ir reģistrētas savstarpējā atzīšanas procedūrā vai decentralizētā procedūrā;

94.3. Eiropas Zāļu aģentūrā saskaņā ar Komisijas 2003.gada 3.jūnija Komisijas Regulu (EK) Nr.1085/2003 par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļaujas nosacījumos, uz ko attiecas Padomes Regula (EEK) Nr.2309/93, ja zāles ir reģistrētas centralizētā reģistrācijas procedūrā.

(Ar grozījumiem, kas izdarīti ar MK 02.10.2007. noteikumiem nr.666)

95. Zāļu valsts aģentūra atbilstoši kompetencei izpilda šo noteikumu 94.3.apakšpunktā minētajā regulā noteiktos kompetentās uzraudzības iestādes pienākumus.

96. Lai saņemtu lēmumu par veterināro zāļu reģistrācijas paplašināšanu nacionālā reģistrācijas procedūrā reģistrētām zālēm (ko neregistrē savstarpējā atzīšanas procedūrā vai decentralizētā procedūrā), reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniedz Zāļu valsts aģentūrā iesniegumu saskaņā ar Eiropas Komisijas publicēto paraugu, kas ir publicēta Zāļu valsts aģentūras mājas lapā internetā (kurā ir iekļauti dati un ir norādīti pievienotie dokumenti).

97. Attiecībā uz nacionālā reģistrācijas procedūrā reģistrētām veterinārajām zālēm (ko neregistrē savstarpējā atzīšanas procedūrā vai decentralizētā procedūrā) Zāļu valsts aģentūra:

97.1. pieņem lēmumu par veterināro zāļu reģistrācijas paplašināšanu, ja iesniegtie dati un dokumenti apliecina atbilstību šo noteikumu 5.pielikumā minētajiem kritērijiem. Šādā gadījumā veterināro zāļu nosaukums atbilst veterināro zāļu nosaukumam, kas norādīts sākotnējā lēmumā par zāļu reģistrāciju;

97.2. saskaņā ar šo noteikumu VIII vai IX nodaļu izvērtē iesniegto iesniegumu par izmaiņu apstiprināšanu un pieņem lēmumu par izmaiņu apstiprināšanu vai neapstiprināšanu.

VIII. Nelielas IA un IB tipa izmaiņas veterināro zāļu reģistrācijas dokumentācijā

98. Nacionālā reģistrācijas procedūrā reģistrētām veterinārajām zālēm (ko neregistrē savstarpējā atzīšanas procedūrā vai decentralizētā procedūrā) nelielas I tipa (IA tipa un IB tipa) izmaiņas reģistrācijas dokumentācijā ir minētas šo noteikumu 6.pielikumā. Minētās izmaiņas novērtē un apstiprina saskaņā ar šo nodaļu.

99. Šo noteikumu 98.punktā minētajām veterinārajām zālēm:

99.1. iesniegumā par nelielām I tipa izmaiņām norāda tikai vienas I tipa izmaiņas;

99.2. vienu iesniegumu, norādot tajā saistību starp visām izrietošajām izmaiņām, iesniedz, ja:

99.2.1. no vienām IA tipa izmaiņām izriet viena vai vairākas citas IA tipa izmaiņas;

99.2.2. no vienām IB tipa izmaiņām izriet IA tipa vai IB tipa izmaiņas;

99.3. ja izdarāmas vairākas I tipa izmaiņas, par katru izmaiņu iesniedz atsevišķu iesniegumu. Katrā iesniegumā ir atsauce uz pārējiem iesniegumiem, ja tādi ir;

99.4. ja no I tipa izmaiņām izriet, ka zāļu aprakstā, marķējumā vai lietošanas instrukcijā jāizdara grozījumi, to uzskata par izmaiņu daļu.

99.¹ Reģistrācijas apliecības turētājs šo noteikumu 99.punktā minētajam iesniegumam pievieno dokumentu, kas apliecina attiecīgā pakalpojuma samaksu saskaņā ar Zāļu valsts aģentūras publisko maksas pakalpojumu cenrādi.

(MK 02.10.2007. noteikumu nr.666 redakcijā)

100. Zāļu valsts aģentūra izskata iesnieguma atbilstību šo noteikumu 98. un 99.punktā minētajiem nosacījumiem, novērtē iesniegtos

datus un dokumentus (dokumentu ekspertīze) un Administratīvā procesa likumā noteiktajā kārtībā pieņem lēmumu par izmaiņu apstiprināšanu reģistrācijas dokumentācijā vai izmaiņu neapstiprināšanu, ievērojot, ka datu un dokumentu novērtēšana (ekspertīze) tiek veikta:

100.1. nelielām IA tipa izmaiņām – 14 dienu laikā pēc iesnieguma saņemšanas Zāļu valsts aģentūrā;

100.2. nelielām IB tipa izmaiņām – 30 dienu laikā pēc iesnieguma saņemšanas Zāļu valsts aģentūrā.

101. Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga pieprasīt, lai reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) sniedz papildu informāciju. Šādā gadījumā šo noteikumu 100.punktā minēto procedūru aptur līdz dienai, kad reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniedz Zāļu valsts aģentūrā pieprasīto papildu informāciju.

102. Ja pēc iesnieguma par IB tipa izmaiņām un tam pievienoto datu, dokumentu un citas informācijas novērtēšanas Zāļu valsts aģentūra uzskata, ka minētais iesniegums nav pieņemams, Zāļu valsts aģentūra Administratīvā procesa likumā noteiktajā kārtībā, bet ne ilgāk kā 30 dienu laikā pēc šo noteikumu 98.punktā minētā iesnieguma saņemšanas sniedz reģistrācijas apliecības turētājam (īpašniekam) pamatotu atzinumu. Reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) ir tiesīgs 30 dienu laikā pēc Zāļu valsts aģentūras atzinuma saņemšanas izdarīt grozījumus iesniegumā par IB tipa izmaiņām, ievērojot Zāļu valsts aģentūras atzinumā minēto pamatojumu. Ja reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) izdara minētos grozījumus iesniegumā par IB tipa izmaiņām, tas minēto 30 dienu laikā rakstiski paziņo Zāļu valsts aģentūrai par grozījumu veikšanu.

103. Ja reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniegumā par IB tipa izmaiņām neizdara grozījumus saskaņā ar šo noteikumu 73.punktā minētajiem nosacījumiem, iesniegumu uzskata par noraidītu, un Zāļu valsts aģentūra pieņemto lēmumu par izmaiņu neapstiprināšanu paziņo reģistrācijas apliecības turētājam (īpašniekam) Administratīvā procesa likumā noteiktajā kārtībā, bet ne ilgāk kā 30 dienu laikā.

104. Ja Zāļu valsts aģentūra nav paziņojusi reģistrācijas apliecības turētājam (īpašniekam) lēmumu par izmaiņu neapstiprināšanu atbilstoši šo noteikumu 102.punktā minētajai kārtībai, ir uzskatāms, ka Zāļu valsts aģentūra izmaiņas ir apstiprinājusi un reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) var ieviest paredzētās izmaiņas.

IX. Nozīmīgas II tipa izmaiņas reģistrācijas dokumentācijā un reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka) firmas vai adreses maiņa

105. Nacionālā reģistrācijas procedūrā reģistrētām veterinārajām zālēm (ko neregistrē savstarpējā atzīšanas procedūrā vai decentralizētā procedūrā) nozīmīgas - II tipa izmaiņas – ir izmaiņas, kas:

105.1. neatbilst šo noteikumu 5. un 6.pielikumam;

105.2. ir saistītas ar reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka) firmas maiņu (esošais reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) un jaunais reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) nav viena un tā pati persona) vai adreses maiņu.

106. Šo noteikumu 105.punktā minētajām veterinārajām zālēm:

106.1. iesniegumā par II tipa izmaiņām norāda tikai vienas II tipa izmaiņas, izņemot gadījumu, ja:

106.1.1. par vienām zālēm izdara vairākas II tipa izmaiņas. Šādā gadījumā par katru izmaiņu iesniedz atsevišķu iesniegumu, un katrā iesniegumā ir atsaucē uz pārējiem iesniegumiem, ja tādi ir;

106.1.2. no vienām II tipa izmaiņām izriet citas izmaiņas. Par visām šādām izmaiņām var iesniegt vienu iesniegumu, un tajā norāda saistību starp visām izrietošajām izmaiņām;

106.2. ja no izmaiņām izriet, ka veterināro zāļu aprakstā, marķējumā vai lietošanas instrukcijā jāizdara grozījumi, to uzskata par izmaiņu daļu.

107. Zāļu valsts aģentūra izskata iesnieguma atbilstību šo noteikumu 105. un 106.punktā minētajiem nosacījumiem, novērtē iesniegtos datus un dokumentus (dokumentu ekspertīze) un Administratīvā procesa likumā noteiktajā kārtībā pieņem lēmumu par izmaiņu apstiprināšanu reģistrācijas dokumentācijā. Datus un dokumentus novērtē (ekspertīzi veic):

107.1. ne ilgāk kā 60 dienu laikā pēc iesnieguma saņemšanas Zāļu valsts aģentūrā. Minēto termiņu var samazināt, ja jautājums ir steidzams (īpaši – saistībā ar drošības jautājumiem);

107.2. ne ilgāk kā 90 dienu laikā pēc iesnieguma saņemšanas Zāļu valsts aģentūrā, ja iesniegums saistīts ar terapeitisko indikāciju izmaiņām vai indikāciju papildināšanu.

108. Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga pieprasīt, lai reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) sniedz papildu informāciju. Šādā gadījumā šo noteikumu 107.punktā minēto procedūru aptur līdz dienai, kad reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniedz Zāļu valsts aģentūrā pieprasīto papildu informāciju.

109. Nacionālā reģistrācijas procedūrā reģistrētām veterinārajām zālēm (ko neregistrē savstarpējā atzīšanas procedūrā vai decentralizētā procedūrā) reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka) nosaukuma vai juridiskās adreses maiņas gadījumā esošais reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) iesniedz Zāļu valsts aģentūrā iesniegumu, ja reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks) nav tā pati persona. Iesniegumam pievieno šādus dokumentus un norāda šādu informāciju:

109.1. dokumentu, kas apliecina reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka) maiņu;

109.2. veterināro zāļu nosaukumu, reģistrācijas apliecības numuru un reģistrācijas datumu;

109.3. esošā reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka) firmas nosaukumu un adresi, kā arī tās personas nosaukumu un adresi, kurai paredzēts nodot zāļu reģistrācijas apliecību;

109.4. dokumentu, kas apliecina pilnīgas un nodošanas brīdī atjaunotas veterināro zāļu reģistrācijas dokumentācijas vai tās kopijas pieejamību un nodošanu personai, kurai nodod zāļu reģistrācijas apliecību;

109.5. datumu, kad persona, kurai paredzēts nodot reģistrācijas apliecību, pārņem pienākumus no iepriekšējā reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka);

109.6. dokumentu, kas apliecina, ka persona, kurai nodod reģistrācijas apliecību, spēj veikt reģistrācijas apliecības turētāja (īpašnieka) pienākumus atbilstoši prasībām, kas noteiktas normatīvajos aktos par veterināro zāļu ražošanu un kontroli, veterināro zāļu izplatīšanu, reklāmu, nevēlamām blakusparādībām un klīnisko izpēti. Minētajā dokumentā norāda:

109.6.1. personu, kura ir atbildīga par darbībām saistībā ar veterināro zāļu blakusparādību pārraudzības sistēmu (personas adrese, tālruna un faksa numurs, Tss darbības un pieredzes apraksts);

109.6.2. dienestu, kurš ir atbildīgs par veterināro zāļu reklamēšanu un izplatīšanu (dienesta adrese, tālruna un faksa numurs);

109.7. veterināro zāļu apraksta, lietošanas instrukcijas un marķējuma projektu;

109.8. dokumentu, kas apliecina maksājumu par novērtēšanu saskaņā ar Zāļu valsts aģentūras publisko pakalpojumu cenrādi.

110. Datumu, kad reģistrācijas apliecība tiks nodota jaunajam reģistrācijas apliecības turētājam (īpašniekam), nosaka Zāļu valsts aģentūra, un šo datumu ieraksta līgumā, kuru slēdz esošais un jaunais reģistrācijas apliecības turētājs (īpašnieks). Reģistrācijas apliecības darbības termiņš nemainās.

X. Noslēguma jautājumi

111. Atzīt par spēku zaudējušiem Ministru kabineta 2004.gada 22.aprīļa noteikumus Nr.409 "Veterināro zāļu reģistrācijas kārtība" (Latvijas Vēstnesis, 2004, 69., 201.nr.; 2006, 68.nr.).

112. Veterināro zāļu reģistrācijas apliecības, kas izsniegtas līdz šo noteikumu spēkā stāšanās dienai, ir derīgas līdz tajās norādītā derīguma termiņa beigām.

Informatīva atsauce uz Eiropas Savienības direktīvām

(Ar grozījumiem, kas izdarīti ar MK 02.10.2007. noteikumiem nr.666)

Noteikumos iekļautas tiesību normas, kas izriet no:

1) Eiropas Parlamenta un Padomes 2001.gada 6.novembra Direktīvas [2001/82/EK](#) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz veterinārajām zālēm;

2) Eiropas Parlamenta un Padomes 2004.gada 31.marta Direktīvas [2004/28/EK](#), kas labo Direktīvu [2001/82/EK](#) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz veterinārajām zālēm;

3) Komisijas 2006.gada 11.decembra Direktīvas [2006/130/EK](#), ar ko īsteno Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu [2001/82/EK](#) attiecībā uz kritēriju noteikšanu dažu produktīvajiem dzīvniekiem domāto veterināro zāļu atbrīvošanai no veterinārārsta receptes prasības.

Ministru prezidents

A.Kalvītis

Zemkopības ministra vietā –
iekšlietu ministrs

Dz.Jaundžeikars

(MK 02.10.2007. noteikumu nr.666 redakcijā)

I.pielikums
Ministru kabineta
2006.gada 18.jūlija
noteikumiem Nr.600

LATVIJAS REPUBLIKA
ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA

REPUBLIC OF LATVIA
STATE AGENCY OF MEDICINES

(adrese, reģistrācijas numurs, tālruna, faksa
numurs)

(address, registration number, phone, fax number)

VETERINĀRO ZĀĻU REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBA

REGISTRATION CERTIFICATE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCT

**Reģistrācijas
numurs/Registration number**

1. Zāļu nosaukums, stiprums, zāļu
forma

*Name of the medicinal product,
strength, dosage form*

2. Atļauts lietot šādām mērķsugām

Usage allowed for such target species

3. Reģistrācijas apliecības turētājs
(reģistrācijas īpašnieks)

*The certificate holder (marketing
authorization holder)*

4. Lēmums reģistrēt (pārreģistrēt)
veterinārās zāles

*Order on registration (renewal) of
medicinal product*

(numurs, datums/number, date)

5. Apliecība ir spēkā līdz (norāda, ja
nepieciešams)

The certificate is valid until

(diena, mēnesis, gads/day, month, year)

6. Zāļu valsts aģentūras atbildīgā
amatpersona*

*Responsible person of the State
Agency of Medicines*

(paraksts/signature) (amats, vārds, uzvārds/ position, name, surname)

Z.v.

Seal

Piezīme.

* Dokumenta rekvizītus "paraksts" un
"Z.v." neaizpilda, ja elektroniskais
dokuments ir noformēts atbilstoši
normatīvajos aktos par elektronisko
dokumentu noformēšanu noteiktajām
prasībām.

Zemkopības ministrijas iesniegtajā redakcijā

2.pielikums
Ministru kabineta
2006.gada 18.jūlija
noteikumiem Nr.600

Prasības neimunoloģiskajām veterinārajām zālēm

I. Dokumentācijas kopsavilkums

1. Administratīvie dati:

1.1. veterinārās zāles, uz kurām attiecas reģistrācijas iesniegums, identificē ar nosaukumu un aktīvās vielas (aktīvo vielu) nosaukumu, norādot zāļu stiprumu, zāļu formu, ievadīšanas veidu un lietošanas veidu, kā arī galīgās realizācijas noformējuma aprakstu;

1.2. uzrāda reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja nosaukumu un adresi, ražotāju nosaukumus, adreses un objektus, kas iesaistīti dažādos ražošanas posmos, ietverot galaprodukta ražotāju un aktīvās vielas ražotāju, un attiecīgā gadījumā importētāja nosaukumu un adresi;

1.3. reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs precīzi norāda to dokumentu skaitu un nosaukumu, kurus viņš iesniedz kopā ar iesniegumu, kā arī norāda uz iesniegtajiem paraugiem, ja tādus iesniedz;

1.4. administratīvajiem datiem pielikumā pievieno dokumentu, kurā atspoguļots, ka ražotājam ir atļauts ražot attiecīgās veterinārās zāles, kā noteikts normatīvajos aktos par kārtību, kādā izsniedz, aptur, pārreģistrē un anulē speciālās atļaujas (licences) veterinārfarmaceutiskai darbībai (tirdzniecības atļauja), kā arī to Eiropas Ekonomikas zonas valstu (turpmāk – dalībvalstu) sarakstu, kurās ir piešķirta reģistrācijas apliecība, kopijas no visiem zāļu aprakstiem saskaņā ar šo noteikumu 35.punkta prasībām, ko apstiprinājušas dalībvalstis, un to dalībvalstu sarakstu, kurās iesniegts pieteikums.

2. Zāļu apraksts:

- 2.1. iesnieguma iesniedzējs piedāvā zāļu aprakstu saskaņā ar šo noteikumu 35.punkta prasībām;
- 2.2. iesnieguma iesniedzējs uzrāda vienu vai vairākus veterināro zāļu paraugus vai reklāmas maketus kopā ar lietošanas instrukcijas paraugu, ja tā nepieciešama.

3. Eksperta kopsavilkuma ziņojums:

- 3.1. saskaņā ar šo noteikumu 15., 16. un 17.punkta prasībām iesniedz eksperta kopsavilkuma ziņojumu par analīzes dokumentāciju, farmaceutiski toksikoloģisko dokumentāciju, atliekvielu dokumentāciju un klīnisko dokumentāciju;
- 3.2. katru kopsavilkuma ziņojumu veido dažādo testu un/vai pētījumu, kas veikti saskaņā ar šo noteikumu prasībām, kritisks izvērtējums, un tajā uzrāda visus datus, kas attiecas uz izvērtējumu. Eksperts sniedz savu atzinumu par to, vai ir pietiekamas garantijas attiecīgo veterināro zāļu kvalitātei, drošumam un iedarbīgumam. Faktu kopsavilkums vien ir nepietiekams;
- 3.3. visus svarīgos datus apkopo eksperta kopsavilkuma ziņojuma pielikumā, ja iespējams, tabulas vai grafiskā veidā. Eksperta ziņojumā un kopsavilkumos ir precīzas savstarpējās norādes uz ziņām, ko satur pamatdokumenti;
- 3.4. katru eksperta kopsavilkuma ziņojumu sagatavo persona ar atbilstošu kvalifikāciju un pieredzi. To paraksta un datē eksperts, un kopsavilkuma ziņojumam pievieno īsas ziņas par eksperta izglītību un profesionālo pieredzi. Atspoguļo eksperta un reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja profesionālās attiecības.

II. Neimunoloģisko veterināro zāļu analītiskās (fizikāli ķīmiskās, bioloģiskās vai mikrobioloģiskās) pārbaudes

4. Visas testēšanas procedūras atbilst tā brīža zinātnes progresa stāvoklim un ir atzītas procedūras, kā arī tiek sniegti apstiprināšanas pētījumu rezultāti.

5. Visas testēšanas procedūras apraksta pietiekami sīki, lai to varētu atkārtot kontroles pārbaudēs, ko veic pēc Zāļu valsts aģentūras pieprasījuma. Sīki apraksta izmantojamās speciālās iekārtas un aprīkojumu, pēc iespējas pievienojot shēmu. Vajadzības gadījumā laboratorijas reaģentu formulas papildina ar pagatavošanas metodi. Tādām testēšanas procedūrām, kas iekļautas Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, šo aprakstu var aizstāt ar sīki izstrādātu atsauci uz minēto farmakopeju.

6. Šo noteikumu 13.3.apakšpunktā noteiktās ziņas par veterināro zāļu sastāvā ietilpstošo aktīvo vielu un sastāvdaļu kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu iesniedz saskaņā ar šādām prasībām:

6.1. kvalitatīvās ziņas (zāļu visu komponentu kvalitatīvo ziņu jēdziens ietver sevī to, ka tiek nosauktas un aprakstītas aktīvās vielas, palīgvielu komponenti neatkarīgi no to veida un izmantotā daudzuma, ietverot krāsvielas, konservantus, palīgvielas, stabilizatorus, biezinātājus, emulgatorus, garšas un aromātiskās vielas u.tml., zāļu ārējā apvalka (kapsulu, želatīna kapsulu u.tml.) komponenti, ko paredzēts caur gremošanas traktu vai kā citādi ievadīt dzīvniekiem). Šīm ziņām pievieno visus datus attiecībā uz trauku un to noslēgšanas veidu kopā ar datiem par zāļu lietošanas un ievadīšanas ierīcēm, ko piegādā kopā ar šīm zālēm;

6.2. "parastā terminoloģija", kas lietojama, aprakstot zāļu komponentus, neatkarīgi no šo noteikumu 13.3.apakšpunkta pārējo noteikumu piemērošanas, nozīmē:

6.2.1. attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas Farmakopejā vai, ja tās nav, kādas dalībvalsts farmakopejā - galveno nosaukumu attiecīgās monogrāfijas augšdaļā ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju;

6.2.2. attiecībā uz pārējām vielām - Pasaules Veselības organizācijas ieteikto starptautisko nepatentēto nosaukumu (SNN), kam var būt pievienots kāds cits nepatentēts nosaukums, vai, ja tāda nav, precīzu zinātnisko nosaukumu. Vielas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai precīza zinātniskā nosaukuma, apraksta, nosakot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citām atbilstošām ziņām;

6.2.3. attiecībā uz krāsvielām - "E" koda apzīmējumu, kas tam piešķirts atbilstoši šo noteikumu 4.pielikuma prasībām;

6.3. kvantitatīvās ziņas:

6.3.1. lai sniegtu zāļu visu aktīvo vielu "kvantitatīvās ziņas", atbilstoši zāļu formai nosaka katras aktīvās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaitu devas vienībā vai masas, vai tilpuma vienībā;

6.3.2. bioloģiskās aktivitātes vienību izmanto vielām, ko nevar noteikt ķīmiski. Ja Pasaules Veselības organizācija ir noteikusi Starptautisku bioloģiskās aktivitātes vienību, tad lieto to. Ja nav noteikta Starptautiska bioloģiskās aktivitātes vienība, tad bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tādā veidā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti;

6.3.3. ja vien iespējams, norāda bioloģisko aktivitāti masas vai tilpuma vienībā. Šai informācijai pievieno:

6.3.3.1. attiecībā uz injicējamām veterinārajām zālēm - katras trauka vienībā esošās aktīvās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienības, ņemot vērā zāļu izmantojamo apjomu pēc atjaunošanas;

6.3.3.2. attiecībā uz tādām zālēm, ko ievada pilienos - katras aktīvās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienības, kas ir tādā pilienu skaitā, kurš atbilst 1 ml vai 1 g pagatavojumam;

6.3.3.3. attiecībā uz sīrupiem, emulsijām, granulām un citām farmaceutiskajām formām, ko ievada nomērītos daudzumos - katras aktīvās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienības nomērītajā daudzumā;

6.3.4. aktīvās vielas, kas ir savienojumu vai atvasinājumu veidā, apraksta kvantitatīvi attiecībā uz to kopējo masu un, ja nepieciešams vai ir lietderīgi, attiecībā uz molekulas aktīvā elementa vai elementu masu;

6.3.5. zālēm, kurās ir aktīvā viela, uz kuru pirmo reizi attiecas reģistrācijas iesniegums jebkurā dalībvalstī, tādās aktīvās vielas kvantitatīvo novērtējumu, kas ir sālis vai hidrāts, sistemātiski izsaka ar aktīvā elementa vai elementu masu molekulā. Visām pēc tam reģistrētajām zālēm dalībvalstīs to kvantitatīvo sastāvu deklarē tādā pašā veidā attiecībā uz to pašu aktīvo vielu.

7. Farmaceutiskā izstrādne:

- 7.1. sniedz skaidrojumu par savienojumu, komponentu un trauka izvēli un paredzēto palīgvielas funkciju gatavajās zālēs;
- 7.2. šim skaidrojumam pievieno zinātniskos datus par farmaceitisko izstrādni. Nosaka devas palielinājumu, to pamatojot.

8. Ražošanas metodes apraksts:

8.1. šo noteikumu 13.4.apakšpunktā minēto veterināro zāļu ražošanas metodes aprakstu izveido tādu, lai tas sniegtu pietiekamu pārskatu par ražošanas operāciju raksturu;

8.2. aprakstā iekļauj:

8.2.1. norādi uz dažādajiem ražošanas posmiem, lai būtu iespējams veikt novērtējumu attiecībā uz to, vai farmaceitiskās formas ražošanā lietotais process varētu izraisīt nevēlamas pārmaiņas komponentos;

8.2.2. nepārtrauktās ražošanas gadījumā - pilnīgas ziņas par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu galaprodukta viendabību;

8.2.3. faktisko ražošanas formulu, sniedzot sīki izklāstītas kvantitatīvās ziņas par visām izmantotajām vielām. Papildvielu daudzumus uzrāda aptuveni, ciktāl tas vajadzīgs attiecībā uz farmaceitisko formu. Uzskaita visas vielas, kas varētu zust ražošanas gaitā. Norāda jebkādu devas palielinājumu un to pamato;

8.2.4. norādi par ražošanas posmiem, kuros veic paraugu ņemšanu kontrolei ražošanas gaitā, ja pārējie dati reģistrācijas iesniegumam pievienotajos dokumentos rāda šādas kontroles nepieciešamību gatavo zāļu kvalitātes kontrolei;

8.2.5. eksperimentālu pētījumu rezultātus, kas apstiprina ražošanas procesu, ja izmanto nestandarta ražošanas metodi vai ja tam ir izšķirīga nozīme attiecībā uz zālēm;

8.2.6. attiecībā uz sterilām zālēm - ziņas par lietotajiem sterilizācijas procesiem un/vai dezinfekcijas pasākumiem.

9. Izejmateriālu kontrole:

9.1. šajā punktā "izejmateriāli" nozīmē jebkādu medicīnisko produktu sastāvu un, vajadzības gadījumā, tā trauka komponentus, kā minēts šī pielikuma 6.1.apakšpunktā;

9.2. gadījumā, ja tā ir:

9.2.1. aktīva viela, kas nav aprakstīta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā;

9.2.2. aktīva viela, kas ir aprakstīta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, bet kuras pagatavošanas metode var atstāt piemaisījumus, kas nav minēti farmakopejas monogrāfijā un kuru atbilstīgai kvalitātes kontrolei monogrāfija nav lietderīga. Ja to ražojusi cita persona, nevis reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs, tad reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs var organizēt to, lai aktīvās vielas ražotājs nepastarpināti iesniegtu kompetentajām iestādēm sīki izstrādātu aprakstu attiecībā uz ražošanas metodi, kvalitātes kontroli ražošanas gaitā un procesa apstiprināšanu. Šajā gadījumā ražotājs sniedz reģistrācijas iesnieguma iesniedzējam visas ziņas, kas nepieciešamas, lai reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs uzņemtos atbildību par šīm zālēm. Ražotājs rakstiski apstiprina reģistrācijas iesnieguma iesniedzējam to, ka ražotājs nodrošina visu sēriju atbilstību paraugam un ka ražotājs bez reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja ziņas nemaina ražošanas procesu vai specifiskāciju. Kompetentajām iestādēm iesniedz dokumentus un ziņas, ko pievieno pieteikumam attiecībā uz šādām maiņām;

9.3. ziņās un dokumentos, ko pievieno iesniegumam reģistrācijas apliecības saņemšanai atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iekļauj visu izmantoto komponentu kvalitātes kontroles testu rezultātus, ietverot sēriju analīzi attiecībā uz aktīvajām vielām. Rezultātus iesniedz saskaņā ar turpmāk minētiem nosacījumiem;

9.4. izejmateriāli, kas uzskaitīti farmakopejās:

9.4.1. Eiropas Farmakopejas monogrāfijas attiecas uz visām tajā sastopamajām vielām;

9.4.2. par citām vielām katra dalībvalsts var pieprasīt, lai attiecībā uz tās teritorijā ražotajām zālēm tiktu ievērota dalībvalsts nacionālā farmakopeja;

9.4.3. komponenti, kas atbilst Eiropas Farmakopejas prasībām vai kādas dalībvalsts farmakopejas prasībām, uzskata par pietiekamā mērā atbilstošiem šo noteikumu 13.9.apakšpunkta prasībām. Šajā gadījumā analītisko metožu aprakstu var aizstāt ar sīki izstrādātu atsauci uz minēto farmakopeju;

9.4.4. ja Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā minētais izejmateriāls ir pagatavots ar metodi, kas var atstāt piemaisījumus, ko nekontrolē farmakopejas monogrāfija, norāda šos piemaisījumus un to maksimālās pielaišanas robežas un apraksta piemērotu testēšanas procedūru;

9.4.5. krāsvielas visos gadījumos atbilst šo noteikumu 4.pielikuma prasībām;

9.4.6. regulārie testi, ko veic katrai izejmateriālu sērijai, atbilst testiem, kas norādīti iesniegumā reģistrācijas apliecības saņemšanai. Ja izmanto testus, kas nav minēti farmakopejā, tad sniedz pierādījumus, ka izejmateriāli atbilst farmakopejā noteiktajām kvalitātes prasībām;

9.4.7. ja specifiskācija, kas ierakstīta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, nav pietiekama, lai nodrošinātu vielas kvalitāti, Zāļu valsts aģentūra var pieprasīt no reģistrācijas atļaujas turētāja specifiskāciju, kas nodrošina vielas kvalitāti;

9.4.8. Zāļu valsts aģentūra informē iestādes, kas atbildīgas par attiecīgo farmakopeju. Reģistrācijas atļaujas turētājs sniedz šo farmakopeju pārzinošajām iestādēm sīkas ziņas par varbūtējo nepilnību un par papildus izmantotajām specifiskācijām;

9.4.9. ja izejmateriāls nav aprakstīts Eiropas Farmakopejā un Latvijas farmakopejā, var akceptēt atbilstību monogrāfijai kādas trešās valsts farmakopejā. Šādos gadījumos reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs sagādā monogrāfijas kopiju, kam vajadzības gadījumā pievienots monogrāfijā esošo testēšanas procedūru apstiprinājums un, ja nepieciešams, tulkojums;

9.5. Izejmateriālu komponentus, kas nav uzskaitīti nevienā farmakopejā, apraksta monogrāfijas veidā, iedalot šādi:

9.5.1. vielas nosaukumam, kas atbilst šī pielikuma 6.2.apakšpunkta prasībām, pievieno komerciālos vai zinātniskos sinonīmus;

9.5.2. vielas definīcijai, kas izklāstīta tādā formā, kādu lieto Eiropas Farmakopejā, pievieno nepieciešamo paskaidrojumu, jo īpaši tādu, kas attiecīgā gadījumā skar molekulāro struktūru. Tai pievieno pienācīgu sintēzes paņēmiena aprakstu. Ja vielas var aprakstīt tikai pēc to ražošanas metodes, tad apraksts ir pietiekami precīzi izklāstīts, lai raksturotu tādu vielu, kura ir konstanta gan sastāva, gan iedarbības ziņā;

9.5.3. identifikācijas metodes var būt aprakstītas kā pilnās metodes, ko izmanto vielas ražošanai, un kā regulāri veicami testi;

9.5.4. tīrības testi aprakstīti saistībā ar to kopējo daudzumu, ko veido prognozētie piemaisījumi, īpaši tādi, kam var būt kaitīgas sekas, un, ja vajadzīgs, tie, kas, ņemot vērā vielu salikumu, uz kuru attiecas pieteikums, varētu negatīvi ietekmēt zāļu stabilitāti vai izkropļot analīzes rezultātus;

9.5.5. attiecībā uz kompleksām augu vai dzīvnieku izcelsmes vielām norāda atšķirību starp gadījumu, kad daudzveidīgas

farmakoloģiskās iedarbības dēļ vajadzīga galveno sastāvdaļu ķīmiska, fizikāla vai bioloģiska kontrole, un gadījumu, kad vielās ir viena vai vairākas galveno vielu grupas ar līdzīgu darbību, kam var akceptēt vispārēju novērtējuma metodi;

9.5.6. ja izmanto dzīvnieku izcelsmes materiālus, apraksta pasākumus, kas nodrošina iespējamo patogēnu novēršanu;

9.5.7. norāda visus īpašos piesardzības pasākumus, kas var būt vajadzīgi izejmateriāla uzglabāšanai, un vajadzības gadījumā - maksimālo līdz atkārtotai pārbaudei pieļaujamo uzglabāšanas laiku;

9.6. fizikāli ķīmiskās īpašības, kas var ietekmēt bioloģisko pieejamību:

9.6.1. šādu informāciju par aktīvajām vielām (neatkarīgi no tā, vai tās ir uzskaitītas farmakopejās) sniedz kā aktīvo vielu vispārējā apraksta sastāvdaļu, ja no tā atkarīga zāļu bioloģiskā pieejamība:

9.6.1.1. kristāliskā forma un šķīdības koeficienti;

9.6.1.2. daļiņu lielums, attiecīgā gadījumā pēc pulverizēšanas;

9.6.1.3. solvācijas pakāpe;

9.6.1.4. eļļas vai ūdens sašķelšanās koeficients;

9.6.2. 9.6.1.1., 9.6.1.2. un 9.6.1.3.apakšpunktu nepiemēro vielām, ko lieto vienīgi šķīdumā;

9.7. ja veterināro zāļu ražošanā izmanto tādus resursus avotus kā mikroorganismi, augu vai dzīvnieku izcelsmes audi, šūnas vai šķidrums (ietverot asinis), kas iegūti no dzīvniekiem vai cilvēkiem, vai biotehnoloģiskas šūnu struktūras, tad apraksta izejmateriālu izcelsmi un vēsturi un pamato ar dokumentiem;

9.8. izejmateriāla aprakstā iekļauj ražošanas stratēģiju, attīrīšanas vai inaktivācijas metodes kopā ar to apstiprinājumu un visas procedūras attiecībā uz kontroli ražošanas gaitā ar uzdevumu nodrošināt visu galaprodukta sēriju atbilstību paraugam;

9.9. ja izmanto šūnu bankas, tad jāatspoguļo tas, ka šūnu raksturlielumi saglabājas nemainīgi pirms un pēc ražošanā lietotās pasāžas;

9.10. kultūras materiālus, šūnu bankas, serumu un citu bioloģiskas izcelsmes materiālu apkopojumus un, ja iespējams, resursus avotus, no kuriem tie iegūti, pārbauda attiecībā uz papildu slimības izraisītājiem;

9.11. ja nav iespējams izvairīties no iespējamās patogēno izraisītāju klātbūtnes, šo materiālu izmanto tikai tādā gadījumā, ja tālākā apstrāde nodrošina patogēno izraisītāju likvidēšanu un/vai inaktivāciju un tas tiek apstiprināts.

10. Īpaši pasākumi, lai novērstu dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas pārnesumu – reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs uzrāda, ka veterinārās zāles ir ražotas saskaņā ar Komisijas norādījumiem par riska samazināšanu līdz minimumam attiecībā uz iespēju veterinārām zālēm pārmēsāt dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas izraisītājus, ko Eiropas Komisija publicējusi Eiropas Kopienas Zāļu reglamentācijas noteikumu 7.sējumā, un to jaunākajām redakcijām, kuru tulkojums pieejams Zemkopības ministrijas mājas lapā.

11. Ražošanas starposmos veiktie kontroles testi:

11.1. ziņās un dokumentos, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iekļauj ziņas par izstrādājuma kontroles testiem, ko iespējams veikt kādā ražošanas starposmā, lai nodrošinātu tehnisko parametru un ražošanas procesa atbilstību;

11.2. šiem testiem ir būtiska nozīme, lai pārbaudītu zāļu atbilstību formulai, ja reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs izņēmuma kārtā piedāvā gatavā produkta testēšanai tādu analīzes metodi, kurā netiek iekļauts visu aktīvo vielu (vai visu palīgvielas sastāvdaļu, uz kuriem attiecas tās pašas prasības kā uz aktīvajām vielām) vērtējums;

11.3. tas pats attiecas uz gadījumiem, kad galaprodukta kvalitātes kontrole ir atkarīga no kontroles ražošanas gaitā, jo īpaši, ja attiecīgo vielu būtiski nosaka tās ražošanas metode.

12. Gatavās produkcijas kontrole:

12.1. veicot gatavās produkcijas kontroli, ar gatavās produkcijas sēriju saprot kādas zāļu formas visas vienības, kas izgatavotas no viena un tā paša sākotnējā materiāla daudzuma un kam veikta vienu un to pašu ražošanas un/vai sterilizācijas operāciju virkne, vai arī nepārtrauktā ražošanas procesa gadījumā - visas noteiktā laika posmā saražotās vienības;

12.2. reģistrācijas iesniegumā uzskaita tos testus, ko regulāri veic katrai gatavās produkcijas sērijai. Nosaka to testu biežumu, kurus neveic regulāri. Norāda izlaides robežas;

12.3. ziņās un dokumentos, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iekļauj ziņas par kontroli, ko veic, izlaižot gatavo produkciju. Tos iesniedz saskaņā ar turpmāk minētiem nosacījumiem;

12.4. Eiropas Farmakopejas vispārējo monogrāfiju vai, ja tādu nav, dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju nosacījumi attiecas uz visiem tur definētajiem izstrādājumiem;

12.5. ja lieto citas testēšanas procedūras un robežlielumu, nevis tos, kas ierakstīti Eiropas Farmakopejas vispārējās monogrāfijās, tad sniedz pierādījumu par to, ka gatavais izstrādājums tā testēšanas gadījumā saskaņā ar šo monogrāfiju atbilst šādas farmakopejas kvalitātes prasībām attiecībā uz konkrēto zāļu formu;

12.6. gatavā izstrādājuma vispārīgās īpašības:

12.6.1. gatavā izstrādājuma testēšanā iekļauj noteiktus testus par izstrādājuma vispārīgām īpašībām. Šie testi attiecas uz vidējā svara un maksimālās novirzes kontroli, uz mehāniskiem, fizikāliem vai mikrobioloģiskiem testiem, organoleptiskajām īpašībām, fizikālām īpašībām, tādām kā blīvums, pH, atstarošanas indekss utt. Reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs katrā atsevišķā gadījumā nosaka standartus un pielaišanas robežas katrai no šīm īpašībām;

12.6.2. precīzi un sīki apraksta testēšanas apstākļus, attiecīgā gadījumā, izmantotās iekārtas vai aparāturu un standartus, ja tie nav sniegti Eiropas Farmakopejā. Tas pats attiecas uz gadījumiem, kad šo farmakopeju noteiktās metodes nav piemērojamas;

12.6.3. bez tam cieto zāļu formām, kas ievadāmas caur muti, pārbauda *in vitro* aktīvās vielas vai vielu atbrīvošanās un izšķīšanas ātrumu. Zāļu valsts aģentūra ir tiesīga pieprasīt šādus pētījumus veikt arī gadījumos, ja ievadīšanas veids ir cits;

12.7. aktīvās vielas (aktīvo vielu) identifikācija un novērtējums:

12.7.1. aktīvās vielas (aktīvo vielu) identifikāciju un novērtējumu veic produkcijas partijas raksturīgā paraugā vai arī virknē dozējuma vienību, ko analizē individuāli;

12.7.2. ja nav attiecīga pamatojuma, tad gatavās produkcijas aktīvās vielas saturs maksimāli pieļaujamā novirze nepārsniedz 5 %

ražošanas laikā;

12.7.3. balstoties uz stabilitātes testiem, ražotājs ierosina un pamato gatavās produkcijas aktīvās vielas satura maksimāli pieļaujamās pielaides robežas līdz ierosinātā derīguma termiņa beigām;

12.7.4. noteiktos izņēmuma gadījumos ar īpaši sarežģītiem maisījumiem, kad ļoti daudzskaitlīgu vai ļoti mazos daudzumos pārstāvētu aktīvo vielu novērtēšanai būtu vajadzīgs sarežģīts pētījums, ko grūti veikt attiecībā uz katru produkcijas sēriju, gatavajā produkcijā var neveikt vienas vai vairāku aktīvo vielu novērtēšanu ar skaidru nosacījumu, ka šos novērtējumus veic ražošanas procesa starpposmos. Šādu atkāpi prasībās neattiecinā uz šo vielu raksturojumu. Šo vienkāršoto metodi papildina ar kvantitatīvā izvērtējuma metodi, kas ļauj Zāļu valsts aģentūrai pārliecināties par tirgū laistu zāļu atbilstību apstiprinātajai specifikācijai;

12.7.5. ja fizikāli ķīmiskās metodes nesniedz adekvātu informāciju par izstrādājuma kvalitāti, tad ir obligāti veicama *in vivo* vai *in vitro* bioloģiska novērtēšana. Šāda novērtēšana pēc iespējas ietver sevī atsaucēs materiālus un statistikas analīzi, kas ļauj aprēķināt ticamības pakāpi. Ja nevar veikt gatavās produkcijas testus, tos var veikt pēc iespējas vēlākā ražošanas procesa starpposmā;

12.7.6. ja šī pielikuma 8.punktā sniegtās ziņas norāda uz to, ka zāļu ražošanā lieto ievērojamu aktīvās vielas devas palielinājumu, tad gatavās produkcijas kontroles testu aprakstā attiecīgā gadījumā iekļauj to pārmaiņu ķīmisko un, ja vajadzīgs, toksikoloģiski farmakoloģisko pētījumu, kam pakļauta šī viela, un pēc iespējas noārdīšanās produktu raksturojumu un/vai novērtējumu;

12.8. palīgvielas sastāvdaļu identifikācija un novērtējums:

12.8.1. ciktāl nepieciešams, palīgvielas sastāvdaļām veic vismaz identifikācijas testus;

12.8.2. testēšanas procedūra, ko piedāvā krāsvielu identificēšanai, ļauj pārliecināties, ka šādas vielas ir uzskaitītas šo noteikumu 4.pielikumā;

12.8.3. attiecībā uz konservantiem obligāti veic augšējās un apakšējās robežas testu, un attiecībā uz jebkuru citu papildvielas sastāvdaļu, kas varētu nelabvēlīgi ietekmēt fizioloģiskās funkcijas - augšējās robežas testu. Augšējās un apakšējās robežas testu obligāti veic attiecībā uz papildvielu, kas var ietekmēt aktīvās vielas bioloģisko pieejamību, ja vien bioloģisko pieejamību nenodrošina citi attiecīgi testi;

12.9. drošuma testi - līdztekus toksikoloģiski farmakoloģiskajiem testiem, kas iesniegti reģistrācijas iesniegumā, analīzes datus iekļauj ziņas par drošuma testiem, piemēram, attiecībā uz sterilitāti, bakteriālajiem endotoksīniem, piroģēniem un vietējo panesamību dzīvniekiem, ja šādus testus veic regulāri, nodrošinot izstrādājuma kvalitāti.

13. Stabilitātes tests. Ziņas un dokumentus, ko pievieno iesniegumam reģistrācijas apliecības saņemšanai atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā noteiktajām prasībām, iesniedz saskaņā ar šādām prasībām:

13.1. iesniedz aprakstu par pētījumu, kur ir noteikts reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja piedāvātais derīguma termiņš, ieteiktie uzglabāšanas nosacījumi un specifikācijas derīguma termiņa beigās;

13.2. dzīvnieku ārstnieciskās barības premiksu gadījumā, ja nepieciešams, sniedz informāciju arī par tādas ārstnieciskās dzīvnieku barības derīguma termiņu, kas ražota no šiem premiksiem saskaņā ar ieteikto lietošanas pamācību;

13.3. ja paredzēts gatavās zāles atjaunot, nepieciešamas sīkas ziņas attiecībā uz atjaunoto zāļu ieteicamo derīguma termiņu, kam pievieno atbilstošos datus par stabilitāti;

13.4. attiecībā uz vairāku devu iepakojumu iesniedz datus par stabilitāti, kas pamato iepakojuma derīguma termiņu pēc tā pirmreizējās atvēršanas;

13.5. ja gatavais izstrādājums varētu radīt noārdīšanās produktus, reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs to uzrāda un norāda uz raksturošanas metodēm un testēšanas procedūrām;

13.6. slēdzienā iekļauj analīžu rezultātus, kas pamato piedāvāto derīguma termiņu ieteiktajos uzglabāšanas apstākļos un gatavā produkta specifikācijas gatavā produkta derīguma beigās šajos ieteiktajos uzglabāšanas apstākļos;

13.7. norāda maksimāli pieļaujamo noārdīšanās produktu līmeni zāļu derīguma termiņa beigās;

13.8. iesniedz pētījumu par zāļu un trauka savstarpējo mijiedarbību, ja vien šādas mijiedarbības risks tiek uzskatīts par iespējamu, jo īpaši, ja tas skar injicējamus pagatavojumus vai aerosolus iekšķīgai lietošanai.

III. Testēšana attiecībā uz drošumu un atliekvielām

14. Ziņas un dokumentus, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam atbilstoši 13.9. un 13.10.apakšpunktā noteiktajām prasībām, iesniedz saskaņā ar šajā nodaļā noteiktām prasībām.

15. Dalībvalstis nodrošina, ka testus veic saskaņā ar labas laboratoriju prakses principiem atbilstoši normatīvajiem aktiem par prasībām laboratoriju darba kvalitātei un laboratoriju inspicēšanai.

16. Drošuma testēšana:

16.1. dokumentos attiecībā uz drošumu atspoguļo:

16.1.1. veterināro zāļu iespējamo toksiskumu un jebkuras bīstamas vai nevēlamas blakusparādības, kas iespējamas apstākļos, kādos veterinārās zāles lieto dzīvniekiem. Iespējamo toksiskumu un blakusparādības izvērtē saistībā ar attiecīgā patoloģiskā stāvokļa smaguma pakāpi;

16.1.2. iespējamo kaitīgo ietekmi uz cilvēkiem, ko var izraisīt veterināro zāļu atliekvielas pārtikas produktos, kas iegūti no apstrādātajiem dzīvniekiem, un to, kādus sarežģījumus šīs atliekvielas var radīt pārtikas produktu rūpnieciskajā pārstrādē;

16.1.3. iespējamo risku, kas var rasties, ja cilvēks ir pakļauts veterināro zāļu iedarbībai, piemēram, tā ievadīšanas laikā dzīvniekam;

16.1.4. iespējamo vides apdraudējumu, ko var izraisīt veterināro zāļu lietošana;

16.2. visi rezultāti ir ticami un vispārēji derīgi. Eksperimenta metodes izveidē un rezultātu novērtēšanā attiecīgā gadījumā lieto matemātikas un statistikas metodes. Turklāt klīnicistus (ekspertus, klīnisko pētījumu veicējus) informē par izstrādājuma jaunāko terapeitisko potenciālu un par risku, kas saistīts ar tā lietošanu;

16.3. dažos gadījumos var būt nepieciešams testēt izejas savienojumu metabolītus, ja tie parāda attiecīgās atliekvielas;

16.4. attiecībā uz tādu palīgvielu, ko izmanto farmācijā pirmo reizi, rīkojas tāpat kā aktīvas vielas gadījumā.

17. Farmakoloģija:

17.1. farmakoloģiskiem pētījumiem ir fundamentāla nozīme, noskaidrojot mehānismus, kādos zāles gūst savu terapeitisko iedarbību. Šī pielikuma IV daļā iekļauj farmakoloģiskos pētījumus, kas veikti ar izmēģinājuma dzīvniekiem un ar mērķa sugām;

17.2. farmakoloģiskie pētījumi palīdz izprast parādības toksikoloģijā. Ja zāles gūst farmakoloģisku iedarbību bez toksiskas reakcijas vai arī pie tik zemām devām, kas nevar izraisīt toksisku reakciju, šo farmakoloģisko iedarbību ņem vērā, novērtējot zāļu drošumu;

17.3. dokumentiem par zāļu drošumu papildus iesniedz sīkas ziņas par farmakoloģiskajiem pētījumiem, kas veikti ar laboratorijas dzīvniekiem, un visa attiecīgā informācija, kas gūta, veicot klīniskos pētījumus ar mērķa dzīvniekiem.

18. Toksikoloģija:

18.1. Vienreizējas devas toksiskums. Pētījumus par vienreizējas devas toksiskumu izmanto, lai noskaidrotu:

18.1.1. iespējamās sekas akūtas pārdozēšanas gadījumā mērķa sugai;

18.1.2. iespējamās sekas gadījumā, kad to nejauši kļūmīgi ievada cilvēkam;

18.1.3. devas, ko lietderīgi izmanto pētījumiem par atkārtoto devu;

18.2. pētījumi par vienreizējas devas toksiskumu atklāj vielas akūto toksisko iedarbību, kā arī tās iestāšanās un izžušanas laiku;

18.3. šajos pētījumos izmanto ne mazāk kā divas zīdītāju sugas. Vienu zīdītāju sugu iespējams aizstāt ar dzīvnieku sugu, kam zāles paredzētas. Parasti pēta ne mazāk kā divus dažādus ievadīšanas veidus. Viens no tiem var būt tas ievadīšanas veids, ko iesaka attiecībā uz mērķa sugu, vai līdzīgs tam. Ja ir paredzama lietotāja būtiska saskarsme ar zālēm, piemēram, inhalācijas vai ādas kontakta veidā, tad izpēta šos lietošanas veidus;

18.4. lai mazinātu izmēģinājumos iesaistīto dzīvnieku skaitu un to ciešanas, pastāvīgi izstrādā jaunus protokolus vienreizējas devas toksiskuma testēšanai. Tiek akceptēti pētījumi, kas veikti saskaņā ar šīm jaunajām procedūrām, ja tās ir pienācīgi apstiprinātas, kā arī pētījumi, kas veikti saskaņā ar pastāvošām starptautiski atzītām pamatnostādņēm;

18.5. atkārtotas devas toksiskums:

18.5.1. atkārtotas devas toksiskuma testi ir paredzēti, lai atklātu jebkādas fizioloģiskās un/vai patoloģiskās pārmaiņas, ko rada pētāmās aktīvās vielas vai aktīvo vielu kombinācijas atkārtota lietošana, un lai noteiktu šīs pārmaiņas atkarībā no devas dozējuma;

18.5.2. ja zāles vai vielas paredzēts izmantot neproduktīviem dzīvniekiem, veic atkārtotas devas toksiskuma pētījumu vienai izmēģinājumu dzīvnieku sugai. Šā pētījuma vietā var veikt pētījumu ar mērķa dzīvnieku. Ievadīšanas veidu un biežumu, kā arī pētījuma ilgumu izvēlas, ievērojot paredzētos klīniskos lietošanas apstākļus. Pētnieks argumentē izmēģinājumu apjoma un ilguma, kā arī devu izvēli;

18.5.3. ja zāles vai vielas paredzēts izmantot produktīviem dzīvniekiem, pētījumu veic ne mazāk kā ar divām dzīvnieku sugām, no kurām viena nav grauzēji. Pētnieks argumentē dzīvnieku sugu izvēli, ņemot vērā pieejamās zināšanas par produkta metabolismu dzīvnieku un cilvēka organismā. Testa vielu ievada caur muti. Testa ilgums ir vismaz 90 dienas. Pētnieks skaidri nosaka un argumentē lietošanas veidu un biežumu un izmēģinājumu ilgumu;

18.5.4. maksimāli pieļaujamo devu izvēlas, lai atklātu iespējamu kaitīgu iedarbību. Zemākais devas līmenis nedrīkst uzrādīt nekādas toksiskuma pazīmes;

18.5.5. toksiskās iedarbības novērtējums balstās uz novērojumiem par uzvedību, augšanu, hematoloģiskiem un fizioloģiskiem testiem, jo īpaši attiecībā uz izvadorgāniem, kā arī sekcijas rezultātiem un pievienotajiem histoloģijas datiem. Katras testu grupas izvēle un diapazons ir atkarīgs no izmantotās dzīvnieku sugas un no jaunākajām zinātnes atziņām;

18.5.6. ja zināmas vielas, kas izpētītas saskaņā ar šo noteikumu prasībām, savieno jaunās kombinācijās, pētnieks var modificēt atkārtotas devas testus, pamatojot modifikāciju, ja vien toksiskuma testi neliecina par potenciālu vai jaunu toksisku iedarbību;

18.6. tolerance mērķa sugā - sniedz sīkas ziņas par jebkādam nepanesības pazīmēm, kas novērotas, veicot pētījumu mērķa sugai saskaņā ar šī pielikuma 28.punkta prasībām. Norāda:

18.6.1. attiecīgo pētījumu,

18.6.2. devas, pie kurām vērojama nepanesība,

18.6.3. attiecīgās sugas un šķirnes, kam novērojama nepanesība,

28.6.4. sīki izklāstīta informācija par jebkādam negaidītām fizioloģiskām pārmaiņām, veicot attiecīgu pētījumu;

18.7. reproduktīvais toksiskums, ietverot teratogēno toksiskumu - pētījums par ietekmi uz reproduktīvo jomu:

18.7.1. pētījuma uzdevums ir noteikt iespējamo vīrišķās vai sievišķās reproduktīvās funkcijas pasliktināšanos vai iespējamu kaitīgu iedarbību uz pēcnācējiem, ko izraisa zāļu vai pētāmās vielas izmantošana;

18.7.2. vielām vai zālēm, ko paredzēts izmantot produktīviem dzīvniekiem, pētījumu par ietekmi uz reproduktīvo jomu veic kā divu paaudžu pētījumu ne mazāk kā vienai dzīvnieku sugai, parasti - grauzējiem. Pētāmo vielu vai zāles ievada vīriešu un sievietes kārtas dzīvniekiem atbilstošā termiņā pirms pārošanas. Pētāmo vielu vai zāles turpina ievadīt līdz pat F2 paaudzes atšķiršanai no zīdītājas. Izmanto ne mazāk kā trīs devu lielumus. Maksimāli pieļaujamā deva būtu jāizvēlas, lai atklātu iespējamu kaitīgu iedarbību. Zemākais devas līmenis neuzrāda toksiskuma pazīmes;

18.7.3. novērtējumu par ietekmi uz reproduktīvo jomu balsta uz auglību, grūsnību un ciltsmātes izturēšanos; F1 pēcnācēju zīšanu, augšanu un attīstību no apaugļošanās brīža līdz nobriešanai; F2 pēcnācēju attīstību - līdz atšķiršanai no zīdītājas;

18.7.4. pētījums par toksisko iedarbību uz embriju vai augli, ietverot teratogēno toksiskumu;

18.7.5. vielām vai zālēm, ko paredzēts lietot produktīviem dzīvniekiem, veic pētījumus par toksisko iedarbību uz embriju vai augli, ietverot teratogēno toksiskumu. Šos pētījumus veic vismaz divām zīdītāju sugām, parasti - ar kādu no grauzējiem un ar trušiem. Sīku ziņu izklāsts par testu (dzīvnieku skaits, devas, ievadīšanas laiki un kritēriji rezultātu izvērtēšanai) ir atkarīgs no zinātnes attīstības līmeņa reģistrācijas iesnieguma iesniegšanas brīdī un no statistiskā svarīguma pakāpes, ko gaida no šiem rezultātiem. Pētījumu ar grauzējiem var apvienot ar pētījumu par ietekmi uz reproduktīvo funkciju;

18.7.6. vielām vai zālēm, ko nav paredzēts lietot produktīvajiem dzīvniekiem, pētījumu par toksisko iedarbību uz embriju vai augli, ietverot teratogēno toksiskumu, veic vismaz ar vienu sugu, kas var būt mērķa suga, ja zāles paredzēts lietot iespējamiem vaislas dzīvniekiem;

18.8. mutagenitāte:

18.8.1. mutagenitātes testus paredz, lai novērtētu vielu spēju izraisīt transmisīvās pārmaiņas šūnu ģenētiskajā materiālā;
18.8.2. jaunas vielas, ko paredzēts lietot veterinārajās zālēs, izvērtē attiecībā uz to mutagēnajām īpašībām;
18.8.3. testu skaita un veida izvēle un rezultātu novērtēšanas kritēriju izvēle ir atbilstoša zinātnes attīstības līmenim laikā, kad iesniedz reģistrācijas iesniegumu;

18.9. kancerogenitāte:

18.9.1. ilgstošus pētījumus attiecībā uz kancerogenitāti dzīvniekiem veic vielām, kuru iedarbībai pakļauti cilvēki. Šīs vielas:

18.9.1.1. pēc ķīmiskā sastāva analogiski līdzīgas zināmajiem kancerogēniem;

18.9.1.2. mutagenitātes testos uzrāda rezultātus par kancerogēnas iedarbības iespējamību;

18.9.1.3. toksiskuma testēšanas laikā uzrāda pazīmes par kancerogēnās iedarbības iespējamību;

18.9.2. veicot pētījumus attiecībā uz kancerogenitāti un izvērtējot to rezultātus, ņem vērā zinātnes attīstības līmeni pieteikuma iesniegšanas laikā;

18.10. izņēmumi - ja zāles paredzēts lietot lokāli, pētījumu veic par sistēmisko absorbciju dzīvnieku mērķa sugā. Ja pierāda, ka sistēmiskā absorbcija ir nenozīmīga, tad var neveikt atkārtotas devas toksiskuma testu, testus attiecībā uz reproduktīvo toksiskumu un testus attiecībā uz kancerogenitāti, ja vien nav izrādījies, ka:

18.10.1. saskaņā ar noteiktajiem lietošanas nosacījumiem dzīvnieks, iespējams, uzņems zāles caur muti;

18.10.2. zāļu daļiņas var iekļūt pārtikas produktos, ko iegūst no apstrādātā dzīvnieka (piena dziedzera ievadāmi pagatavojumi).

19. Citas prasības:

19.1. imūntoksiskums:

19.1.1. ja dzīvniekiem veiktajos atkārtotās devas pētījumos novērotā iedarbība ietver sevī specifiskas pārmaiņas attiecībā uz limfas orgānu svaru un/vai histoloģiju un šūnu veidošanās pārmaiņas limfādos, kaulu smadzenēs vai perifērajos leukocītos, pētnieks lemj par nepieciešamību veikt papildu pētījumus par zāļu ietekmi uz imūnsistēmu;

19.1.2. veicot šos pētījumus un izvērtējot to rezultātus, ņem vērā zinātnes attīstības līmeni pieteikuma iesniegšanas laikā;

19.2. atliekvielu mikrobioloģiskās īpašības:

19.2.1. iespējamā iedarbība uz cilvēka zarnu floru - mikrobioloģisko risku, ko cilvēka zarnu mikroflorai rada savienojumi ar pretmikrobu īpašībām, pēta saskaņā ar zinātnes attīstības līmeni pieteikuma iesniegšanas laikā;

19.2.2. iespējamā iedarbība uz pārtikas rūpnieciskajā pārstrādē izmantojamiem organismiem - atsevišķos gadījumos var veikt testus, lai noteiktu, vai atliekvielas izraisa sarežģītus attiecībā uz tehnoloģiskajiem procesiem pārtikas rūpnieciskajā pārstrādē;

19.3. novērojumi attiecībā uz cilvēka organismu - sniedz ziņas par to, vai veterināro zāļu komponenti tiek lietoti kā zāles, ārstējot cilvēkus. Ja šāds fakts pastāv, tad sniedz pārskatu par visām novērotajām ietekmēm (ietverot blakusparādības) attiecībā uz cilvēkiem un par šo ietekmju iemeslu, lai būtu iespējams veikt veterināro zāļu novērtēšanu, ņemot vērā pētījumu rezultātu bibliogrāfiju. Ja veterināro zāļu komponentus nelieto vai tos vairs nelieto kā zāles cilvēku ārstēšanai, tad norāda iemeslus.

20. Ekotoksiskums:

20.1. veterināro zāļu ekotoksiskuma pētījuma uzdevums ir novērtēt zāļu lietošanas iespējamo kaitīgo ietekmi uz vidi un noteikt visus vajadzīgos piesardzības pasākumus šā riska samazināšanai;

20.2. ekotoksiskuma novērtējums ir obligāts iesniegumam reģistrācijas apliecības saņemšanai, izņemot tādus iesniegumus, kas iesniegti saskaņā ar šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām;

20.3. novērtējumu veic divos posmos. Pirmajā posmā pētnieks novērtē apjomu, kādā ir iespējama zāļu, to aktīvo vielu vai attiecīgo metabolītu ietekme uz vidi, ņemot vērā:

20.3.1. mērķa sugu un piedāvāto lietošanas modeli (piemēram, zāļu masveida lietošana dzīvniekiem vai zāļu lietošana atsevišķam dzīvniekam);

20.3.2. lietošanas veidu, jo īpaši - apjomu, kādā zāles iekļūst tieši vides sistēmās;

20.3.3. zāļu, to aktīvo vielu vai metabolītu iespējamo izdalīšanos no apstrādātā dzīvnieku organisma vidē un noturību šādos izdalījumos;

20.3.4. neizmantoto zāļu vai no tām radušos atkritumu likvidēšana;

20.4. otrajā posmā, ņemot vērā zāļu ietekmes uz vidi apjomu un pieejamo informāciju par tā sastāva fizikālajām/ķīmiskajām, farmakoloģiskajām un/vai toksikoloģiskajām īpašībām, kas iegūta, veicot citus testus un izmēģinājumus, kas noteikti šajos noteikumos, pētnieks lemj par nepieciešamību veikt tālākus pētījumus par zāļu ietekmi uz konkrētām ekosistēmām;

20.5. var būt vajadzīgi tālāki pētījumi attiecībā uz:

20.5.1. saglabāšanos un darbību augsnē;

20.5.2. saglabāšanos un darbību ūdenī un gaisā;

20.5.3. iedarbību uz ūdens organismiem;

20.5.4. iedarbību uz citiem blakus sugu organismiem;

20.6. šos tālākos pētījumus veic saskaņā ar testa protokoliem, kas noteikti normatīvajos aktos par laboratoriskajām metodēm ķīmisko vielu un ķīmisko produktu fizikālo, ķīmisko, toksikoloģisko vai ekotoksikoloģisko īpašību noteikšanai. Ja testa protokolos nav skaidri norādīts gala termiņš, tālākos pētījumus veic saskaņā ar citiem starptautiski atzītiem protokoliem par veterināro zāļu un/vai aktīvajām vielām un/vai attiecīgi izdalītajiem metabolītiem. Testu skaita un veida izvēle un rezultātu novērtēšanas kritēriju izvēle ir atbilstoša zinātnes attīstības līmenim laikā, kad iesniedz pieteikumu.

21. Drošuma testu dokumentācijā kā jebkurā zinātniskā darbā iekļauj šādas ziņas:

21.1. ievadu, kurā definē aplūkojamo objektu un kuram pievienotas noderīgas bibliogrāfiskās atsauces;

21.2. aplūkojamās vielas sīki izklāstīta identifikācija, ietverot:

21.2.1. starptautisko nepatentēto nosaukumu (INN);

21.2.2. Starptautiskās teorētiskās un praktiskās ķīmijas apvienības nomenklatūras (IUPAC) nosaukumu;

- 21.2.3. Ķīmijas analītisko apskatu indeksa (Chemical Abstract Service - CAS) numuru;
- 21.2.4. terapeitisko un farmakoloģisko klasifikāciju;
- 21.2.5. sinonīmus un saīsinājumus;
- 21.2.6. struktūrformulu;
- 21.2.7. molekulāro formulu;
- 21.2.8. molekulmasu;
- 21.2.9. piemaisījumu līmeni;
- 21.2.10. piemaisījumu kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu;
- 21.2.11. fizikālo īpašību aprakstu;
- 21.2.12. kušanas punktu;
- 21.2.13. viršanas punktu;
- 21.2.14. tvaika spiedienu;
- 21.2.15. šķīdību ūdenī un organiskos šķīdinātājos, kas izteikta g/l, norādot temperatūru;
- 21.2.16. blīvumu;
- 21.2.17. refrakcijas, rotācijas spektru utt.;

21.3. sīku eksperimenta protokolu, kurā sniedz pamatojumu, ja izlaisti kādi no iepriekš minētiem testiem, izmantoto metožu, aparatūras un materiālu aprakstu, sīkas ziņas par dzīvnieku sugu, šķirni vai līniju, ziņas par dzīvnieku iegūšanu, skaitu, izmitināšanas apstākļiem un barošanas nosacījumiem, *inter alia* nosakot, vai dzīvnieki ir brīvi no specifiskiem patogēniem (SPF);

21.4. iegūtos rezultātus neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi. Sākotnējos datus apraksta pietiekami sīki, lai rezultātus var izvērtēt kritiski, neatkarīgi no autora interpretācijas. Rezultātus skaidrojot, tos var papildināt ar ilustrācijām;

- 21.5. rezultātu statistisku analīzi, ja tādu pieprasa testa programma, un datu variāblumu;
- 21.6. objektīvu iztirzājumu par iegūtajiem datiem, kas ļauj secināt par vielas:

- 21.6.1. drošumu,
- 21.6.2. drošuma robežlielumu kontroles dzīvniekā un mērķa dzīvniekā, 21.6.3. iespējamām blakusparādībām,
- 21.6.4. lietošanas jomu,
- 21.6.5. aktīvās devas lielumiem,
- 21.6.6. jebkādu varbūtēju nesavietojamību;

21.7. sīki izstrādātu aprakstu un sīku iztirzājumu par pētījuma rezultātiem attiecībā uz atliekvielu drošumu pārtikā un to saistību ar atliekvielu izraisīto iespējamo apdraudējumu cilvēkiem. Šis iztirzājums atbilst ierosinājumiem ar mērķi nodrošināt, lai samazinātu jebkādu apdraudējumu cilvēkam, izmantojot starptautiski atzītus novērtēšanas kritērijus (piemēram, nenovēro ietekmi dzīvniekos, priekšlikumi attiecībā uz drošības faktora izvēli un pieļaujamo diennakts devu (PDD));

21.8. sīku iztirzājumu par jebkādu risku personām, kas gatavo zāles vai lieto tās dzīvniekiem. Iztirzājumam pievieno priekšlikumus par lietderīgajiem pasākumiem šādu risku mazināšanā;

21.9. sīku iztirzājumu par jebkādu risku videi, ko var izraisīt zāļu lietošana piedāvātajos lietošanas nosacījumos, tai pievieno attiecīgus priekšlikumus šādu risku samazināšanai;

21.10. vajadzīgās ziņas, lai klīnicists pēc iespējas pilnīgāk iepazītos ar piedāvāto zāļu lietderību. Iztirzājumam pievieno ierosinājumus attiecībā uz blakusparādībām un iespējamo terapiju akūtu toksisku reakciju gadījumā dzīvniekiem, kuriem lietotas zāles;

21.11. eksperta ziņojumu ar atzinumu, kurā sniedz sīki izklāstītu kritisku analīzi attiecībā uz iepriekš minētajām ziņām atbilstoši zinātnes attīstības līmenim iesnieguma iesniegšanas brīdī, kam pievienots sīki izstrādāts kopsavilkums par attiecīgo drošuma testu rezultātiem un precīzas bibliogrāfiskas atsauces.

22. Atliekvielu testēšana:

22.1. šajos noteikumos "atliekvielas" ir jebkādas aktīvās vielas vai to metabolīti, kas paliek gaļā vai citos pārtikas produktos, ko iegūst no dzīvnieka, kam lietotas zāles;

22.2. atliekvielu izpētes mērķis ir noteikt:

22.2.1. vai atliekvielas saglabājas pārtikas produktos, kas iegūti no dzīvniekiem, kam lietotas zāles un, ja saglabājas, tad - kādos apstākļos un kādā apmērā,

22.2.2. noteikt zāļu izdalīšanās laiku, kas jāievēro, lai novērstu cilvēku veselības apdraudējumu un/vai sarežģījumus pārtikas produktu rūpnieciskajā pārstrādē;

22.3. novērtējot atliekvielu radīto risku, nosaka, vai ir saglabājušās atliekvielas tādos dzīvniekos, kas ar zālēm apstrādāti ieteiktajos lietošanas apstākļos, un izpēta šo atliekvielu iedarbību;

22.4. veterinārajām zālēm, ko paredzēts lietot produktīviem dzīvniekiem, atliekvielu dokumentācijā norāda:

22.4.1. kādā mērā un cik ilgi veterināro zāļu vai to metabolītu atliekvielas saglabājas ar zālēm apstrādātā dzīvnieka audos vai no tā iegūtajos pārtikas produktos;

22.4.2. izpildāmus zāļu izdalīšanās laikus, ko iespējams ievērot praktiskas lauksaimniecības apstākļos, lai novērstu jebkādu risku apstrādātā dzīvnieka pārtikas produkta patērētāja veselībai vai sarežģījumus pārtikas produktu rūpnieciskajā pārstrādē,

22.4.3. ka ir pieejamas praktiskās analīzes metodes, kas piemērotas regulārai lietošanai, lai apstiprinātu zāļu izdalīšanās laika ievērošanu.

23. Metabolisms un atliekvielu kinētika:

23.1. farmakokinētika (absorbēcija, sadalījums, biotransformācija, izdalīšanās):

23.1.1. veterināro zāļu atliekvielu farmakokinētiskos pētījumus veic nolūkā izvērtēt produkta absorbēciju, sadalījumu, biotransformāciju mērķa sugas dzīvnieka organismā, kā arī izdalīšanos no tā;

- 23.1.2. gatavo izstrādājumu vai bioloģiski līdzvērtīgu formu lieto mērķa sugai maksimāli ieteicamajā devā;
- 23.1.3. ievērojot lietošanas veidu, pilnībā apraksta zāļu absorbcijas apmēru. Ja izrādās, ka lokāli lietojamu zāļu sistēmiskā absorbcija ir nenozīmīga, nav nepieciešams veikt tālākus atliekvielu pētījumus;
- 23.1.4. apraksta zāļu sadalījumu mērķa dzīvniekā. Apskata iespēju zālēm saistīt plazmas olbaltumvielu vai pāriet pienā vai olās un uzkrāties lipofīlos savienojumos;
- 23.1.5. apraksta zāļu izdalīšanās ceļus no mērķa dzīvnieka organisma. Identificē un raksturo galvenos metabolītus;
- 23.2. atliekvielu izzušana:
- 23.2.1. pētījumus par atliekvielu izzušanu mērķa dzīvniekā pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes veic nolūkā noteikt zāļu izdalīšanās laiku;
- 23.2.2. dažādos laikos pēc tam, kad testa dzīvnieks ir saņēmis pēdējo veterināro zāļu devu, nosaka pastāvošos atliekvielu daudzumus, izmantojot attiecīgas fizikālās, ķīmiskās vai bioloģiskās metodes. Precizē tehniskās procedūras un lietoto metožu uzticamību un jutīgumu.

24. Regulāra analīzes metode atliekvielu noteikšanai:

- 24.1. izmanto analīzes metodes, ko veic regulāras pārbaudes gaitā un kam ir tāds jutīguma līmenis, kas ļauj pilnīgi noteikti konstatēt atļauto maksimāli pieļaujamo zāļu atliekvielu līmeņa pārsniegšanu;
- 24.2. ierosināto analīzes metodi sīki apraksta. Tā ir apstiprināta un uzticama lietošanā parastajos atliekvielu regulārās uzraudzības apstākļos;
- 24.3. apraksta šādus raksturlielumus:
- 24.3.1. specifiskums;
- 24.3.2. rūpīgums, ietverot jutību;
- 24.3.3. precizitāte;
- 24.3.4. noteikšanas robeža;
- 24.3.5. daudzumu iedalījuma robeža;
- 24.3.6. praktiskums un lietojamība parastos laboratorijas apstākļos;
- 24.3.7. jutīgums pret traucējumiem;
- 24.4. piedāvāto analīzes metožu piemērotību izvērtē, atbilstoši zinātnes attīstības līmenim laikā, kad iesniedz reģistrācijas iesniegumu.

25. Atliekvielu testu dokumentācijā kā jebkurā zinātniskā darbā iekļauj šādas ziņas:

- 25.1. ievadu, kurā definē aplūkojamo objektu un kuram pievieno noderīgas bibliogrāfiskās atsauces;
- 25.2. precīzu zāļu identifikāciju, ietverot:
- 25.2.1. sastāvu;
- 25.2.2. tīrību;
- 25.2.3. partijas identifikāciju;
- 25.2.4. saistību ar gala produktu;
- 25.2.5. iezīmēto vielu specifisko aktivitāti un radioloģisko tīrību;
- 25.2.6. iezīmēto atomu izvietojumu molekulā;
- 25.3. sīki izklāstītu eksperimenta protokolu, kurā pamato, ja izlaisti kādi no iepriekš minētiem testiem, izmantoto metožu, aparatūras un materiālu aprakstu, sīkas ziņas par dzīvnieku sugu, šķirni vai līniju, dzīvnieku iegūšanu, skaitu, izmitināšanas apstākļiem un barošanas nosacījumiem;
- 25.4. iegūtos rezultātus neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi. Sākotnējos datus apraksta pietiekami sīki, lai varētu rezultātus izvērtēt kritiski neatkarīgi no autora interpretācijas. Rezultātiem var pievienot ilustrācijas;
- 25.5. rezultātu statistisku analīzi, ja tādu pieprasa testa programma, un datu variabilitāti;
- 25.6. objektīvu iztirzājumu par iegūtajiem rezultātiem, kam pievienots:
- 25.6.1. piedāvātais maksimāli pieļaujamais atliekvielu līmenis aktīvajām vielām zālēs, nosakot attiecīgās marķieratliekvielas un mērķaudus,
- 25.6.2. ierosinājums par nepieciešamajiem zāļu izdalīšanās laikiem, kas nodrošina, ka pārtikas produktos, kas iegūti no dzīvniekiem, kas apstrādāti ar zālēm, nav atliekvielu, kas var apdraudēt produktu patērētāju;
- 25.7. eksperta ziņojumu ar atzinumu, kurā sniedz sīki izklāstītu kritisku analīzi attiecībā uz iepriekš minētajām ziņām atbilstoši zinātnes attīstības līmenim reģistrācijas iesnieguma iesniegšanas brīdī, kam pievienots sīki izklāstīts kopsavilkums par atliekvielu testu rezultātiem un precīzas bibliogrāfiskas atsauces.

IV. Neklīniskie un klīniskie pētījumi

26. Neklīniskie un klīniskie pētījumi:

- 26.1. ziņas un dokumentus, ko atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām pievieno reģistrācijas iesniegumam, iesniedz saskaņā ar šī pielikuma 27., 28. un 29.punktā izklāstītajām prasībām;
- 26.2. neklīniskās prasības - neklīniskie pētījumi ir nepieciešami, lai noteiktu zāļu farmakoloģisko aktivitāti un toleranci.

27. Farmakoloģija:

- 27.1. farmakodinamika. Farmakodinamikas pētījumos ievēro divas atšķirīgas pieejas jautājumam:
- 27.1.1. pirmkārt, precīzi apraksta darbības mehānismu un farmakoloģisko iedarbību, uz ko balstās ieteiktā lietošana praksē. Rezultātus izsaka kvantitatīvos kritērijos (piemēram, izmantojot devu un iedarbības līknes, laika un iedarbības līknes utt.) un pēc iespējas salīdzinājumā

ar tādu vielu, kuras iedarbība ir labi zināma. Ja piesaka kādas aktīvās vielas stiprāku iedarbību, atspoguļo atšķirību un uzrāda tās statistisko nozīmīgumu;

27.1.2. otrkārt, pētījumā sniedz vispārēju aktīvās vielas farmakoloģisku novērtējumu, īpaši atsaucoties uz iespējamām blakusparādībām. Kopumā pēta galvenās funkcijas;

27.1.3. pētnieks nosaka lietošanas veida, formas u.tml. ietekmi attiecībā uz aktīvās vielas farmakoloģisko iedarbību;

27.1.4. pētījumus pastiprina, ja ieteiktā deva tuvojas devai, kas var izraisīt blakusparādības;

27.1.5. eksperimenta metodes, ja tās nav standarta metodes, apraksta tik sīki, lai tās varētu reproducēt, un pētnieks veic to apstiprināšanu. Eksperimenta rezultāti ir skaidri izklāstīti un noteiktu testu gadījumā norāda to statistisko nozīmīgumu;

27.1.6. ja nav pietiekama pamatojuma par pretējo, pēta arī visas kvantitatīvās modifikācijas attiecībā uz reakciju, kas rodas no vielas atkārtotas lietošanas;

27.1.7. zāļu savienojumus var lietot farmakoloģiskiem nolūkiem vai klīnisku indikāciju dēļ. Pirmajā gadījumā farmakodinamikas un/vai farmakokinētikas pētījumi parāda mijiedarbību, ko var izraisīt pats savienojums sakarā ar tā klīnisko pielietojumu. Otrajā gadījumā, ja zinātnisko pamatojumu zāļu savienojumam cenšas iegūt klīnisku eksperimentu veidā, pētījumos norāda, vai ietekmi, kas gaidāma no savienojuma, var demonstrēt ar dzīvniekiem. Visbeidzot pārbauda jebkādu blakusparādību nozīmīgumu. Ja savienojumā ietilpst jauna aktīvā viela, to iepriekš padziļināti izpēta;

27.2. farmakokinētika:

27.1. parasti klīniskajā kontekstā noder pamata farmakokinētiskās ziņas attiecībā uz jaunu aktīvo vielu;

27.2. farmakokinētikas mērķus var iedalīt divos galvenajos virzienos:

27.2.1. aprakstošā farmakokinētika, kuras rezultātā novērtē pamatrādītājus, tādus kā ķermeņa klīrenss, izplatības apjoms, vidējais rezidences laiks utt.;

27.2.2. šo parametru izmantošana, lai izpētītu saistību starp devu režīmu, plazmas un audu koncentrāciju un farmakoloģisku, terapeitisku vai toksisku iedarbību;

27.3. mērķa sugās parasti veic farmakokinētiskus pētījumus, lai lietotu zāles ar lielāko iespējamo iedarbīgumu un drošumu. Tādi pētījumi ir īpaši noderīgi, lai palīdzētu klīnicistam noteikt devu režīmus (lietošanas veids un vieta, deva un intervāls starp devām, ievadīšanas reižu skaits utt.) un pieņemt devas režīmus atbilstīgi noteiktiem variabliem rādītājiem attiecībā uz populāciju (piemēram, vecums, slimība). Šādi pētījumi var būt efektīvāki, tos veicot virknei dzīvnieku, un tie parasti sniedz vairāk informācijas nekā klasiskie devu titrēšanas pētījumi;

27.4. ja jaunā kombinācijā lietotas tādas zināmas vielas, kas pētas saskaņā ar šo noteikumu prasībām, nav nepieciešams veikt fiksētās kombinācijas farmakoloģiskus pētījumus, ja iespējams pamatot, ka aktīvo vielu ievadīšana fiksētas kombinācijas veidā nemaina to farmakokinētiskās īpašības;

27.5. bioloģiskā pieejamība (bioekvivalence). Veic attiecīgus bioloģiskās pieejamības pētījumus, lai noteiktu bioekvivalenci:

27.5.1. ja jaunās formulētās zāles salīdzina ar jau esošām;

27.5.2. ja jaunu lietošanas veidu vai paņēmieni salīdzina ar jau pastāvošo;

27.5.3. gadījumos, kas minēti šo noteikumu 22., 23. un 24.punktā.

28. Tolerance attiecībā uz mērķa sugas dzīvnieku:

28.1. šā pētījuma mērķis ir visām dzīvnieku sugām, kurām paredzētas veterinārās zāles, veikt vietējas un vispārējas tolerances pētījumus, lai noteiktu panesamo devu, kas ir tik plaša, lai pieļautu pietiekamu drošības robežlielumu un noteiktu klīniskos nepanesības simptomus, lietojot ieteikto izmantošanas veidu vai veidus, ciktāl tas ir iespējams, palielinot terapeitisko devu un/vai lietošanas ilgumu. Ziņojumā par šiem pētījumiem iekļauj pēc iespējas vairāk precīzu ziņu par gaidāmajām farmakoloģiskajām iedarbībām un blakusparādībām. Tās novērtē, ņemot vērā iespēju, ka izmantotie dzīvnieki var būt ļoti vērtīgi;

28.2. zāles ievada vismaz ieteiktajā ievadīšanas veidā.

29. Rezistence. Dati par rezistentu organismu parādīšanos nepieciešami, ja zāles lieto infekcijas slimību vai parazītu invāzijas profilaksei vai ārstēšanai dzīvniekiem.

30. Klīniskās prasības:

30.1. klīnisko pētījumu mērķis ir parādīt vai pamatot veterināro zāļu iedarbību pēc to lietošanas ieteiktajās devās, noteikt indikācijas un kontraindikācijas atbilstīgi sugai, vecumam, šķirnei un dzimumam, veterināro zāļu lietošanas norādījumus, jebkādas blakusparādības, drošumu un toleranci parastajos lietošanas apstākļos;

30.2. ja nav veikts pamatojums, klīniskos pētījumus veic ar kontroles dzīvniekiem (kontrolētie klīniskie pētījumi). Iedarbību salīdzina ar placebo (konkrētā zāļu formā bioloģiski indifera viela, kurai nav tiešas darbības organismā) vai ar atturēšanās no ārstēšanas un/vai ar tādu reģistrētu zāļu iedarbību, kuru terapeitiskā vērtība ir zināma. Ziņojumā par iegūtajiem rezultātiem;

30.3. norāda metodes, ko izmanto diagnozes noteikšanai. Rezultātus izklāsta, izmantojot kvantitatīvus vai pieņemtos klīniskos kritērijus. Lieto un pamato atbilstīgas statistikas metodes;

30.4. ja veterinārās zāles galvenokārt paredzēts izmantot par kopējās vērtības uzlabotāju, īpašu uzmanību pievērš:

30.4.1. dzīvnieka produkcijas ražībai;

30.4.2. dzīvnieka produkcijas kvalitātei (organoleptiskās, uztura, higiēniskās un tehnoloģiskās īpašības);

30.4.3. dzīvnieka uztura efektivitāte un augšana;

30.4.4. dzīvnieka vispārējais veselības stāvoklis;

30.5. eksperimentālos datus apstiprina ar datiem, ko iegūst praktiskajos apstākļos uz vietas;

30.6. reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs atsevišķos gadījumos attiecībā uz noteiktām terapeitiskajām indikācijām nespēj sniegt pilnīgus datus par terapeitisko iedarbību šādu iemeslu dēļ:

30.6.1. indikācijas, kam minētās zāles paredzētas, sastopamas tik reti, ka no reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja nevar gaidīt pilnīgus pierādījumus;

30.6.2. pastāvošajā zinātnes attīstības posmā nav iespējams sniegt pilnīgu informāciju;

30.7. Zāļu valsts aģentūra šī pielikuma 30.6.apakšpunktā minētajā gadījumā veterināro zāļu reģistrācijas apliecību piešķir ar šādiem nosacījumiem:

30.7.1. minētās zāles izsniedzamas vienīgi pret veterinārārsta recepti un noteiktos gadījumos to var ievadīt vienīgi stingrā veterinārārsta uzraudzībā;

30.7.2. lietošanas pamācība un jebkāda cita informācija vērš veterinārārsta uzmanību uz to, ka attiecībā uz atsevišķiem aspektiem pieejamās ziņas, kas ir par zālēm vēl nav pilnīgas.

31. Pētījumu veikšana:

31.1. visus veterināros klīniskos pētījumus veic saskaņā ar pilnībā noteiktu sīki izklāstītu izmēģinājuma protokolu, ko rakstiski aizpilda pirms izmēģinājuma sākšanas. Ievēro pētījumos iesaistīto dzīvnieku labturības prasības, šie dzīvnieki ir pakļauti veterinārajai uzraudzībai. Labturības prasības ievēro, sagatavojot pētījumu protokolu un veicot pētījumus;

31.2. iepriekš izveido sistēmiskas rakstiskas procedūras klīnisko pētījumu organizēšanai, veikšanai, datu vākšanai, dokumentēšanai un apstiprināšanai;

31.3. pirms pētījuma uzsākšanas saņem pētījumā izmantojamo dzīvnieku īpašnieka piekrišanu un to dokumentē. Dzīvnieka īpašnieku rakstiski informē par to, kādas sekas pēc piedalīšanās pētījumā rodas attiecībā uz apstrādāto dzīvnieku likvidāciju vai pārtikas produktu ieguvī no apstrādātajiem dzīvniekiem. Šā paziņojuma kopiju, ko parakstījis un datējis dzīvnieka īpašnieks, iekļauj pētījuma dokumentācijā;

31.4. ja vien pētījumus neveic pēc aklās metodes, normatīvie akti par veterināro zāļu marķēšanu, izplatīšanu un kontroli attiecas uz to zāļu formu marķējumu, ko paredzēts lietot veterinārajos klīniskajos pētījumos. Uz pētījumos lietoto zāļu marķējuma skaidri un nenodzēšami norāda frāzi "Lietošanai vienīgi klīniskos veterinārajos pētījumos".

32. Dokumentos par veterināro zāļu iedarbīgumu kā jebkurā zinātniskā darbā iekļauj ievadu, kurā definē aplūkojamo objektu un kuram pievieno izmantotus bibliogrāfiskos dokumentus.

33. Neklīniskie un klīniskie dokumenti ir pietiekami sīki izklāstīti, lai veiktu pamatotu spriedumu. Ziņo par visiem pētījumiem un izmēģinājumiem neatkarīgi no tā, vai tie ir reģistrācijas iesnieguma iesniedzējam labvēlīgi vai nelabvēlīgi.

34. Ziņojumi par nekūniskajiem novērojumiem pēc iespējas sniedz sīkas ziņas par rezultātiem, kas iegūti:

34.1. testos, kas demonstrē farmakoloģiskās darbības;

34.2. testos, kas demonstrē farmakoloģiskos mehānismus, kuri pakļauti terapeitiskajai iedarbībai;

34.3. testos, kas demonstrē galvenos farmakokinētiskos procesus.

35. Ja testēšanas gaitā parādās kādi neparedzēti rezultāti, par to sniedz sīkas ziņas.

36. Nekūniskajos pētījumos sniedz arī šādas sīki izklāstītas ziņas:

36.1. kopsavilkumu;

36.2. sīki izstrādātu eksperimenta protokolu, kurā apraksta izmantotās metodes, aparatūru un materiālus, dzīvnieku sugu, vecumu, svaru, dzimumu, skaitu un dzīvnieku šķirni vai līniju, dzīvnieku identifikāciju, zāļu devu, zāļu lietošanas veidu un grafiku;

36.3. rezultātu statistisko analīzi;

36.4. objektīvu iztirzājumu par iegūtajiem rezultātiem, ko izmanto secinājumos par produkta drošumu un iedarbīgumu.

37. Ja pilnībā vai daļēji izlaiž kādus datus, to pamato.

38. Ziņojumi par klīniskajiem novērojumiem:

38.1. visas ziņas iesniedz katrs pētnieks uz individuālām protokola lapām gadījumā, ja notiek individuāla apstrāde, un uz kolektīvām protokola lapām, ja notiek kolektīva apstrāde;

38.2. iesniegtajām ziņām ir šāda forma:

38.2.1. atbildīgā pētnieka uzvārds, adrese, amats un kvalifikācija;

38.2.2. apstrādes vieta un datums, dzīvnieku īpašnieka uzvārds un adrese;

38.2.3. ziņas par pētījuma protokolu, aprakstot izmantotās metodes, ietverot nejaušās izvēles un aklo metodes, ziņas par lietošanas veidu, lietošanas grafiku, devu, pētījumu dzīvnieku identifikāciju, sugu, šķirni vai līniju, vecumu, svaru, dzimumu, skaitu, fizioloģisko stāvokli;

38.2.4. audzēšanas un barošanas metode, aprakstot barības sastāvu un veidu, kā arī jebkādu barībā esošo piedevu daudzumu;

38.2.5. slimības vēsture (pēc iespējas pilnīgāka), starplaikā radušos saslimšanu gadījumi un slimības gaita;

38.2.6. diagnoze un līdzekļi, ar ko parasti diagnozi nosaka;

38.2.7. slimības simptomi un smaguma pakāpe pēc iespējas saskaņā ar pieņemtajiem kritērijiem;

38.2.8. pētījumā izmantotā klīniskās izpētes formulējuma precīza identifikācija;

38.2.9. zāļu devas, ievadīšanas veids, paņēmiens un biežums, kā arī piesardzības pasākumi zāļu lietošanas laikā (injekciju laikā utt.), ja tādi bijuši;

38.2.10. apstrādes un tai sekojošā novērošanas laikposma ilgums;

38.2.11. visas ziņas par veterinārajām zālēm (izņemot tās, ko pēta), kas var būt lietotas pārbaudes laikā vai pirms pētāmām zālēm, vai vienlaikus ar tām, un pēdējā minētajā gadījumā - sīki izklāstītas ziņas par novēroto mijiedarbību;

38.2.12. klīnisko pētījumu rezultāti (ietverot nelabvēlīgus vai negatīvus rezultātus), pilnā apmērā nosakot klīniskos novērojumus un darbības objektīvo testu rezultātus (laboratoriskie izmeklējumi, fizioloģiskie testi), kas nepieciešami, lai novērtētu iesniegumu. Norāda izmantotās metodes un izskaidro nozīmīgumu jebkādam variācijām rezultātos (piemēram, metodes variācijām, variācijām individuālu starpā vai zāļu iedarbībā). Farmakodinamisko efektu norādīšana attiecībā uz dzīvniekiem nav pietiekama, lai pamatotu atzinumu par jebkādu

terapeitisko iedarbību;

38.2.13. visas ziņas par jebkādu netīšu ietekmi neatkarīgi no tā, vai tā ir kaitīga vai nav, un par jebkuriem tā rezultātā veiktiem pasākumiem. Pēc iespējas izpēta cēloņu un seku sakarību;

38.2.14. ietekme uz dzīvnieku kopējo vērtību (piemēram, dējību, pienīgumu un reproduktīvajām funkcijām);

38.2.15. ietekme uz to pārtikas produktu kvalitāti, kuri iegūti no apstrādātajiem dzīvniekiem, jo īpaši tādām zālēm, ko paredzēts lietot kā kopējās vērtības paaugstinātājus;

38.2.16. atzinums par katru atsevišķo gadījumu, vai, kolektīvas apstrādes gadījumā - uz katru kolektīvo gadījumu;

38.3. ja nepiemēro vienu vai vairākas prasības, kas noteiktas no šī pielikuma 38.2.1. līdz 38.2.16.apakšpunktam, to pamato;

38.4. reģistrācijas apliecības turētājs veic nepieciešamos pasākumus, lai nodrošinātu oriģinālo dokumentu, kas veido iesniegto datu pamatu, glabāšanu ne mazāk kā piecus gadus pēc tam, kad veterinārās zāles vairs nav atļautas.

39. Kopsavilkums un atzinumi par klīniskajiem novērojumiem. Par katru klīnisko pētījumu klīniskos novērojumus apkopo pētījumu un to rezultātu sinopsē, jo īpaši norādot:

39.1. pārbaužu skaitu, to dzīvnieku skaitu, kas apstrādāti individuāli vai kolektīvi, sagatavojot dokumentu pa sugām, šķirnēm vai līnijām, pēc vecuma un dzimuma;

39.2. dzīvnieku skaitu, kas pirms laika izņemti no pētījumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;

39.3. kontroles dzīvniekiem - vai tie ir:

39.3.1. saņēmumuši apstrādi;

39.3.2. saņēmumuši placebo;

39.3.3. saņēmumuši citas reģistrētas zāles ar zināmu iedarbību;

39.3.4. saņēmumuši pētāmo aktīvo vielu citā formējumā vai citā lietošanas veidā;

39.4. novēroto blakusparādību biežumu;

39.5. novērojumus par ietekmi uz dzīvnieku kopējo vērtību (piemēram, dējību, pienīgumu, reproduktīvajām funkcijām un pārtikas produktu kvalitāti);

39.6. ziņas par dzīvniekiem, kam var būt paaugstināts risks, ņemot vērā to vecumu, audzēšanas vai barošanas veidu, vai nolūku, kam dzīvnieki paredzēti, vai dzīvnieki, par kuru fizioloģisko vai patoloģisko stāvokli lemj īpaši;

39.7. rezultātu statistisku novērtējumu, ja tādu pieprasa testa programma;

39.8. nobeigumā pētnieks izdara vispārīgus secinājumus no eksperimentālajiem pierādījumiem, izsakot savu spriedumu par zāļu nekaitīgumu piedāvātajos lietošanas apstākļos, tā terapeitisko iedarbību un jebkādu noderīgu informāciju saistībā ar indikācijām un kontrindikācijām, devām, vidējo apstrādes ilgumu un novērotajām mijiedarbībām ar citām zālēm vai barības piedevām, kā arī īpašos piesardzības pasākumus, ko ievēro zāļu lietošanas laikā, un pārdozēšanas klīniskos simptomus;

39.9. fiksētu kombinēto zāļu gadījumā pētnieks izdara secinājumus attiecībā uz zāļu drošumu un iedarbīgumu, to salīdzinot ar tajā iesaistīto aktīvo vielu atsevišķu lietošanu.

40. Eksperta ziņojums ar atzinumu. Eksperta ziņojumā ar atzinumu sniedz sīki izklāstītu visas pirms klīniskās un klīniskās dokumentācijas kritisku analīzi atbilstoši zinātnes attīstības līmenim reģistrācijas pieteikuma iesniegšanas brīdī. Tam pievienots sīki izstrādāts kopsavilkums par testu un pētījumu rezultātiem un precīzas bibliogrāfiskas atsauces.

Zemkopības ministra vietā –
iekšlietu ministrs

Dz.Jaundžeikars

Zemkopības ministrijas iesniegtajā redakcijā

3.pielikums
Ministru kabineta
2006.gada 18.jūlija
noteikumiem Nr.600

Prasības imunoloģiskajām veterinārajām zālēm

I. Dokumentācijas kopsavilkums

1. Administratīvie dati:

1.1. imunoloģiskās veterinārās zāles, uz kurām attiecas reģistrācijas iesniegums, identificē ar zāļu nosaukumu un aktīvās vielas nosaukumu, norādot zāļu stiprumu, zāļu formu, ievadīšanas veidu un lietošanas veidu, kā arī gala realizācijas noformējuma aprakstu;

1.2. uzrāda reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja nosaukumu un adresi, ražotāja nosaukumu un adresi un objektus, kas iesaistīti dažādajos ražošanas posmos, ietverot galaprodukta ražotāju un aktīvās vielas ražotāju, kā arī - attiecīgā gadījumā - importētāja nosaukumu un adresi;

1.3. reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs precīzi norāda dokumentu skaitu un nosaukumu, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam, un informāciju par iesniegtajiem paraugiem, ja tādi ir;

1.4. administratīvajiem datiem reģistrācijas iesniegumā pievieno;

1.4.1. dokumentu kopijas, kas pierāda ražotāja tiesības ražot imunoloģiskas veterinārās zāles atbilstoši normatīvajiem aktiem par kārtību, kādā izsniedz, aptur, pārreģistrē un anulē speciālās atļaujas (licences) veterinārfarmaceutiskai darbībai,

1.4.2. organismu sarakstu, ar ko rīkojas ražošanas objektā;

1.5. reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs iesniedz to valstu sarakstu, kurās viņam piešķirta atļauja, kopijas no to veterināro zāļu aprakstiem saskaņā ar šo noteikumu 35.punkta prasībām, kurus apstiprinājušas dalībvalstis, un to dalībvalstu sarakstu, kurās iesniegts reģistrācijas iesniegums.

2. Zāļu īss raksturojums, kad reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs:

2.1. piedāvā zāļu aprakstu saskaņā ar šo noteikumu 35.punkta prasībām;

2.2. uzrāda vienu vai vairākus imunoloģisko veterināro zāļu paraugus vai reklāmas maketus un lietošanas instrukciju, ja tā nepieciešama.

3. Eksperta ziņojumi:

3.1. saskaņā ar šo noteikumu 35.punkta prasībām iesniedz eksperta ziņojumus par visiem dokumentācijas aspektiem;

3.2. katru eksperta ziņojumu veido saskaņā ar šo noteikumu prasībām veikts kritisks testu un pētījumu izvērtējums, kurā iekļauj datus, kuri attiecas uz izvērtējumu. Eksperts sniedz savu atzinumu par to, vai ir pietiekamas garantijas attiecīgo zāļu kvalitātei, drošumam un iedarbīgumam. Faktu kopsavilkums bez atzinuma ir nepietiekams;

3.3. visus būtiskos datus apkopo eksperta ziņojuma pielikumā, ja iespējams, tabulas vai grafiskā veidā. Eksperta ziņojumā un kopsavilkumos ir precīzas savstarpējās norādes uz ziņām, kas iekļautas pamatdokumentos;

3.4. katru eksperta ziņojumu sagatavo atbilstoši kvalificēta persona, kurai ir atbilstoša pieredze. Eksperta ziņojumu paraksta un datē eksperts, un ziņojumam pievieno īsas ziņas par eksperta izglītību un profesionālo pieredzi. Norāda eksperta un pieteikuma iesniedzēja profesionālās attiecības.

II. Imunoloģisku veterināro zāļu analītiskie (fizikāli ķīmiskie, bioloģiskie vai mikrobioloģiskie) testi

4. Pielietotās testēšanas procedūras atbilst tā brīža zinātnes progresam un ir apstiprinātas procedūras. Norāda apstiprināšanas pētījumu rezultātus.

5. Testēšanas procedūru (procedūras) sīki apraksta, lai šīs procedūras var atkārtot kontroles testos, ko veic pēc Zāļu valsts aģentūras pieprasījuma. Sīki apraksta izmantojamās speciālās iekārtas un aprīkojumu, pēc iespējas pievienojot shēmu. Ja nepieciešams, laboratorijas reaģentu formulu aprakstus papildina ar pagatavošanas metodes aprakstu. Ja testēšanas procedūras iekļautas Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, testēšanas procedūru aprakstu var aizstāt ar sīki izklāstītu atsauci uz Eiropas Farmakopeju vai dalībvalsts farmakopeju.

6. Reģistrācijas iesniegumam pievienotās šo noteikumu 13.3.apakšpunktā noteiktās ziņas un dokumentus par veterināro zāļu sastāvā ietilpstošo aktīvo vielu un sastāvdaļu kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu iesniedz saskaņā ar šādiem nosacījumiem:

6.1. imunoloģisko veterināro zāļu visu komponentu kvalitatīvo ziņu jēdziens ietver to, ka ir nosaukta un aprakstīta:

6.1.1. aktīvā viela (vielas);

6.1.2. palīgvielu komponenti;

6.1.3. palīgvielu komponenti neatkarīgi no to veida un daudzuma. Palīgvielu komponenti ietver konservantus, stabilizatorus, emulgatorus, krāsvielas, garšas un aromātiskās vielas, kontrastvielas u.tml.;

6.1.4. dzīvniekiem lietoto zāļu formu komponenti;

6.2. informācija par trauku un tā noslēgšanas sistēmu vienlaikus ar datiem par ierīcēm imunoloģisku veterināro zāļu lietošanai un ievadīšanai, ko piegādā komplektā ar šīm zālēm;

6.3. "parastā terminoloģija", ko izmanto, lai aprakstītu imunoloģisku veterināro zāļu komponentus neatkarīgi no šo noteikumu 13.3.apakšpunkta pārējo nosacījumu piemērošanas, nozīmē:

6.3.1. vielām, kas ierakstītas Eiropas Farmakopejā vai, ja tās nav, dalībvalsts farmakopejā - attiecīgās farmakopejas monogrāfijā noteikto vielas pamatnosaukumu, kas kļūst obligāts visām šīm vielām, ar atsauci uz attiecīgo farmakopejas monogrāfiju;

6.3.2. pārējām vielām - Pasaules Veselības organizācijas ieteikto starptautisko nepatentēto nosaukumu, kam var būt pievienots kāds cits nepatentēts nosaukums, vai, ja tāda nav, precīzs zinātniskais nosaukums. Vielas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai precīza zinātniskā nosaukuma, apraksta, nosakot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citām svarīgām ziņām;

6.3.3. attiecībā uz krāsvielu apzīmējums ar "E" kodu, kas tām noteikts atbilstoši šo noteikumu 4.pielikuma prasībām;

6.4. kvantitatīvās ziņas:

6.4.1. lai sniegtu imunoloģisku veterināro zāļu aktīvo vielu kvantitatīvās ziņas, pēc iespējas jānorāda:

6.4.1.1. organismu skaits, specifisko olbaltumvielu saturs, masa, starptautisko vienību (SV) vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits devas vienībā vai tilpumā,

6.4.1.2. palīgvielai un palīgvielas komponentiem masa un tilpums (katrai no tām) atbilstoši šī pielikuma 8.punktā noteiktajām ziņām;

6.4.2. ja ir noteikta starptautiskā bioloģiskās aktivitātes vienība, lieto to,

6.4.3. bioloģiskās aktivitātes vienība, par kuru nav publicētu datu, izsaka sniedzot nepārprotamu informāciju par sastāvdaļu aktivitāti, piemēram, nosakot imunoloģisko iedarbību, uz ko balstās devas noteikšanas metode.

7. Farmaceutiskā izstrādānē sniedz skaidrojumu par veterināro imunoloģisko zāļu sastāvu, sastāvdaļām un iepakojumu, pievienojot

zinātniskos datus par farmaceutisko izstrādni. Nosaka devas palielinājumu, to pamatojot. Pierāda jebkuras konservantu sistēmas efektivitāti.

8. Gatavās produkcijas ražošanas metodes aprakstu sagatavo atbilstoši šādiem nosacījumiem:

8.1. ražošanas metodes apraksts, ko atbilstoši šo noteikumu 13.4.apakšpunktam pievieno reģistrācijas iesniegumam, sniedz pietiekamu pārskatu par ražošanas operāciju raksturu;

8.2. ražošanas metodes aprakstā iekļauj vismaz šādas ziņas:

8.2.1. ataino dažādus ražošanas posmus (ietverot attīrīšanas procedūras), lai var veikt novērtējumu par:

8.2.1.1. ražošanas procedūras atkārtojamību,

8.2.1.2. blakusparādību risku gatavajā produkcijā kā mikrobioloģiskā piesārņojuma risku,

8.2.2. nepārtrauktās ražošanas gadījumā - pilnīgas ziņas par piesardzības pasākumiem, ko veic, lai nodrošinātu gatavās produkcijas visu sēriju homogēnumu un viendabību;

8.2.3. nosauc vielas, kas neatjaunojas ražošanas gaitā;

8.2.4. sniedz sīki izklāstītu informāciju par zāļu samaisīšanu ar kvantitatīvām sīkām ziņām par visām izmantotajām vielām;

8.2.5. norāda ražošanas posmu, kurā ņem paraugu kontrolei ražošanas gaitā.

9. Izejmateriālu ražošana un kontrole:

9.1. šī punkta izpratnē "izejmateriāli" nozīmē sastāvdaļas, ko lieto imunoloģisku veterināro zāļu ražošanā. Kultivēšanas barotnes, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā, uzskata par vienotu izejmateriālu;

9.2. ja cita persona, nevis reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs, ražo aktīvo vielu, kas nav aprakstīta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, vai aktīvo vielu, kas aprakstīta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, bet tās pagatavošanas metode var atstāt piemaisījumus, kuri nav minēti farmakopejas monogrāfijā un kuru atbilstīgai kvalitātes kontrolei monogrāfija nav piemērota, reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs var pieprasīt aktīvās vielas ražotājam iesniegt Zāļu valsts aģentūrā sīki izstrādātu aprakstu par ražošanas metodi, kvalitātes kontroli ražošanas gaitā un procesa apstiprināšanu;

9.3. šī pielikuma 9.2.apakšpunktā minētajā gadījumā aktīvās vielas ražotājs sniedz reģistrācijas iesnieguma iesniedzējam ziņas, kas tam nepieciešamas, lai uzņemtos atbildību par veterinārajām zālēm. Aktīvās vielas ražotājs rakstiski apstiprina reģistrācijas iesnieguma iesniedzējam, ka ražotājs nodrošina visu sēriju atbilstību paraugam un bez reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja ziņas nemaina ražošanas procesu vai specifikācijas. Zāļu valsts aģentūrā reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs vai ražotājs iesniedz dokumentus un ziņas, ko pievieno reģistrācijas iesnieguma dokumentācijai, par šādām izmaiņām;

9.4. ziņās un dokumentos, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iekļauj izmantoto sastāvdaļu kvalitātes kontroles testu rezultātus un iesniedz saskaņā ar šeit uzskaitītiem nosacījumiem:

9.4.1. par izejmateriāliem, kas uzskaitīti farmakopejās:

9.4.1.1. Eiropas Farmakopejas monogrāfijas attiecas uz visām tajā sastopamajām vielām;

9.4.1.2. attiecībā uz citām vielām katra dalībvalsts var pieprasīt, lai attiecībā uz tās teritorijā ražotajām zālēm tiktu ievērota tās nacionālā farmakopeja;

9.4.1.3. sastāvdaļas, kas atbilst Eiropas Farmakopejas prasībām vai dalībvalsts farmakopejas prasībām, uzskata par pietiekamā mērā atbilstošām šo noteikumu 13.9.apakšpunkta prasībām. Šajā gadījumā analītisko metožu aprakstu var aizstāt ar precīzu atsauci uz minēto farmakopeju;

9.4.1.4. var atļaut atsaucē uz trešo valstu farmakopejām, ja attiecīgā viela nav aprakstīta Eiropas Farmakopejā. Šādā gadījumā iesniedz trešās valsts farmakopejas monogrāfijas, kam nepieciešamības gadījumā pievieno tulkojumu, par ko ir atbildīgs reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs;

9.4.2. krāsvielas atbilst šo noteikumu 4.pielikuma prasībām;

9.4.3. regulārie testi, ko veic katrai izejmateriālu sērijai, ir tādi, kā deklarēts reģistrācijas iesniegumā. Ja izmanto testus, kas nav minēti farmakopejā, tad sniedz pierādījumus, ka izejmateriāli atbilst farmakopejā noteiktajām kvalitātes prasībām;

9.4.4. ja specifikācija vai citi noteikumi, kas ierakstīti Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, var nebūt pietiekami, lai nodrošinātu vielas kvalitāti, kompetentās iestādes var pieprasīt no reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja atbilstošas specifikācijas;

9.4.5. Zāļu valsts aģentūra informē iestādes, kuras atbildīgas par attiecīgo farmakopeju. Reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs sniedz šo farmakopeju pārzinošajām iestādēm sīkas ziņas par varbūtējo nepilnību un par papildus izmantotajām specifikācijām;

9.4.6. ja izejmateriāls nav aprakstīts Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, Zāļu valsts aģentūra var akceptēt atbilstību monogrāfijai kādas trešās valsts farmakopejā. Šādos gadījumos reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs nodrošina monogrāfijas kopiju, kam, ja nepieciešams, pievienots monogrāfijā noteikto testēšanas procedūru apstiprinājums un tulkojums. Tiek parādīts, ka monogrāfija spēj pietiekami kontrolēt aktīvo sastāvdaļu kvalitāti.

10. Izejmateriāli, kas nav uzskaitīti farmakopejā:

10.1. bioloģiskas izcelsmes izejmateriāli:

10.1.1. aprakstu sniedz monogrāfijas veidā;

10.1.2. vakcīnas ražošanu pēc iespējas balsta uz sējmateriāla sistēmu un uz esošajām šūnu bankām. Ražojot imunoloģiskās veterinārās zāles, kas sastāv no seruma, norāda ieguvē izmantotā dzīvnieka vispārējo veselības stāvokli un imunoloģisko stāvokli. Izmanto noteiktus izejmateriālu kopumus;

10.1.3. apraksta un dokumentē izejmateriālu izcelsmi un vēsturi. Par gēnu inženierijas materiāliem šajā informācijā iekļauj ziņas: izejas šūnu vai celmu apraksts, vektora uzbūves apraksts (nosaukums, izcelsme, replikona funkcija, aktivatora paātrinātājs un citi regulējošie elementi), efektīvi iekļauta DNS vai RNS sekvenču kontrole, plazmīdu vektora oligonukleotīdās sekvenču šūnās, kotransfekcijā izmantotās plazmīdas, pievienotie vai izņemtie gēni, gatavās struktūras un izdalīto gēnu bioloģiskās īpašības, pavairojumu skaits un ģenētiskā stabilitāte;

10.1.4. kultūras materiālu, ietverot šūnu bankas un izejmateriāla serumu antiseruma pagatavošanai, testē, lai noteiktu identitāti un papildu aģentus;

10.1.5. sniedz ziņas par bioloģiskas izcelsmes vielām, ko lieto katrā ražošanas procesa posmā. Šīs ziņas ietver:

10.1.5.1. sīkas ziņas par materiālo resursu avotu;

10.1.5.2. sīkas ziņas par pārstrādi, attīrīšanu un inaktivāciju, pievienojot šo procesu apstiprināšanas datus un kontroli ražošanas gaitā;

10.1.5.3. sīkas ziņas par testiem, ko veic katrai vielas sērijai attiecībā uz piesārņojumu;

10.1.6. ja tiek atklāta papildu aģentu klātbūtne vai pastāv aizdomas par tādu klātbūtni, attiecīgo materiālu novirza atkritumos vai lieto ārkārtējos izņēmuma gadījumos, ja produkta tālāka apstrāde nodrošina papildus aģenta izzušanu un (vai) inaktivāciju. Pierāda šādu papildu aģentu izzušanu un (vai) inaktivāciju;

10.1.7. ja izmanto šūnu bankas, atspoguļo šūnu raksturlielumu nemainīgumu līdz pat ražošanā lietotās pasāžas augstākajam līmenim;

10.1.8. par dzīvām novājinātām vakcīnām sniedz pierādījumus par uzņēmuma novājinājuma īpašību stabilitāti;

10.1.9. ja nepieciešams, iesniedz bioloģiskā izejmateriāla vai testēšanas procedūrā izmantoto reaģentu paraugus, lai Zāļu valsts aģentūra var vienoties par pārbaudes testu veikšanu;

10.2. izejmateriāliem, kuru izcelsme nav bioloģiska, aprakstu sniedz monogrāfijas veidā ar šādām pozīcijām:

10.2.1. izejmateriāla nosaukumam, kas atbilst šī pielikuma 9.1.apakšpunkta prasībām, pievieno komerciālos vai zinātniskos sinonīmus;

10.2.2. izejmateriāla apraksts izklāstīts līdzīgā veidā, kā to veic Eiropas Farmakopejas apraksta punktā;

10.2.3. izejmateriāla funkcija;

10.2.4. identifikācijas metodes;

10.2.5. tīrības pakāpe aprakstīta saistībā ar kopējo daudzumu, ko veido prognozētie piemaisījumi, īpaši tādi, kam var būt kaitīgas sekas, un tie, kas var negatīvi ietekmēt zāļu stabilitāti vai izkropļot analīzes rezultātus, ņemot vērā vielu salikumu, uz kuru attiecas pieteikums. Sagatavo īsu aprakstu par testiem, ko veic, lai noteiktu katras izejmateriāla sērijas tīrību;

10.2.6. norāda īpašos piesardzības pasākumus, kas var būt nepieciešami izejmateriāla uzglabāšanai, un vajadzības gadījumā maksimāli pieļaujamo uzglabāšanas laiku.

11. Īpaši pasākumi, lai novērstu dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas pārvešanu – reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs uzrāda, ka veterinārās zāles ir ražotas saskaņā ar Komisijas Norādījumiem par riska samazināšanu līdz minimumam attiecībā uz iespēju veterinārām zālēm pārnēsāt dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas izraisītājus, un norādījumu jaunākajām redakcijām, kuras Eiropas Komisija publicējusi Eiropas Kopienas Zāļu reglamentācijas noteikumu 7.sējumā.

12. Ražošanas starpposmos veiktie kontroles testi:

12.1. ziņas un dokumentos, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam, atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iekļauj ziņas par kontroles testiem, ko veic produkcijai kādā ražošanas starpposmā, lai nodrošinātu ražošanas procesa un gala produkta atbilstību;

12.2. inaktivētām vai detoksificētām vakcīnām inaktivāciju un detoksikāciju testē katrā ražošanas cikla laikā tūlīt pēc inaktivācijas vai detoksikācijas procedūras pabeigšanas.

13. Gatavās produkcijas kontrole:

13.1. ziņas un dokumentos, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iekļauj ziņas par kontroli, ko veic gatavajai produkcijai. Ja, pastāvot atbilstīgām monogrāfijām, lieto citas testēšanas procedūras un robežlielumu, nevis tos, kas ierakstīti Eiropas Farmakopejas monogrāfijās, tad sniedz pierādījumu, ka gatavais izstrādājums tā testēšanas gadījumā saskaņā ar šo monogrāfiju atbilst šādas farmakopejas kvalitātes prasībām par konkrēto farmaceitisko formu. Reģistrācijas iesniegumā uzskaita tos testus, ko veic katras gatavās produkcijas sērijas raksturīgiem paraugiem. Nosaka to testu biežumu, kurus neveic katrai sērijai. Norāda izlaides robežas;

13.2. gatavā izstrādājuma vispārīgās īpašības:

13.2.1. gatavā izstrādājuma testēšanā iekļauj noteiktus testus par izstrādājuma vispārīgām īpašībām, pat ja tie veikti ražošanas procesa gaitā;

13.2.2. šie testi attiecas uz vidējā svāra un maksimālās novirzes kontroli, uz mehāniskiem, fizikāliem, ķīmiskiem vai mikrobioloģiskiem testiem, fiziskajām īpašībām, tādām kā blīvums, pH, atstarošanas indekss utt. Reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs katrā atsevišķajā gadījumā nosaka specifiskājas ar pienācīgām pielaides robežām katrai no nosauktajām īpašībām;

13.3. aktīvās vielas identifikācija un novērtējums:

13.3.1. visiem testiem gatavās produkcijas analīzes metodes aprakstu izklāsta sīki, lai to var atkārtot;

13.3.2. aktīvās vielas bioloģiskās aktivitātes novērtējumu produkcijas sērijas raksturīgā paraugā vai arī virknē dozējuma vienību, ko analizē individuāli;

13.3.3. vajadzības gadījumā veic arī īpašu identifikācijas testu;

13.3.4. izņēmuma gadījumos ar īpaši sarežģītiem maisījumiem, ja ļoti daudzskaitlīgu vai ļoti mazos daudzumos pārstāvētu aktīvo vielu novērtēšanai vajadzīgs sarežģīts pētījums, ko grūti veikt katrai produkcijas sērijai, gatavajā produkcijā var neveikt vienas vai vairāku aktīvo vielu novērtēšanu, ar skaidru nosacījumu, ka šādus novērtējumus veic pēc iespējas vēlākajos ražošanas procesa starpposmos. Šādu atkāpi prasībās neattiecinā uz šo vielu raksturojumu. Šo vienkāršoto metodi papildina ar kvantitatīvā izvērtējuma metodi, kas ļauj Zāļu valsts aģentūrai pārliecināties par tīrību laistu imunoloģisku veterināro zāļu atbilstību formulai.

14. Palīgvielu identifikācija un novērtējums - ciktāl ir pieejamas testēšanas procedūras, pārbauda papildvielas un tās sastāvdaļu daudzumu un veidu gatavajā produktā.

15. Palīgvielas sastāvdaļu identifikācija un novērtējums:

15.1. ciktāl nepieciešams, palīgvielai veic vismaz identifikācijas testus;

15.2. testēšanas procedūra, ko piedāvā krāsvielu identifikēšanai, ļauj pārliecināties, ka šādas vielas ir atļautas atbilstoši šo noteikumu 4.pielikuma prasībām;

15.3. obligāti veic augšējās un apakšējās robežas testu par konservantiem. Augšējās robežas tests ir obligāts attiecībā uz jebkādu citu papildvielas sastāvdaļu, kas var izraisīt blaknes.

16. Drošuma testi - līdztekus tiem testu rezultātiem, kas iesniegti saskaņā ar šī pielikuma III daļu, iesniedz sīkas ziņas par drošuma testiem. Šie testi ir pētījumi par zāļu pārdozēšanu, tos veic ne mazāk kā:

16.1. ar vienu no jutīgākajām mērķa sugām;

16.2. ieteiktajā ievadīšanas veidā, kas rada vislielāko risku.

17. Sterilitātes un tīrības tests - attiecīgi testi, lai pārlicinātos par to, ka nav piesārņojuma ar papildu aģentiem vai citām vielām, veic atbilstīgi imunoloģisko veterināro zāļu īpašībām, ražošanas metodei un apstākļiem.

18. Inaktivācija - tests produkcijai galīgajā iepakojumā, lai apstiprinātu inaktivāciju.

19. Atlikuma mitrums - katrai liofilizēta izstrādājuma sērijai pārbauda atlikuma mitrumu.

20. Visu sēriju atbilstība paraugam - lai nodrošinātu, ka produkta iedarbību iespējams reproducēt preču sērijām un pierādītu atbilstību specifikācijām, katrai nedalītai gala izstrādājuma (kravas) sērijai vai gala produkta sērijai veic potenci testēšanu, kas balstās uz *in vitro* vai *in vivo* metodēm, piemērojot atsauču materiālus ar attiecīgu ticamības pakāpi, ja tādi ir pieejami. Ārkārtas apstākļos potenciēšanas testus var veikt pēc iespējas vēlākā ražošanas procesa starpposmā.

21. Stabilitātes testi:

21.1. ziņas un dokumentus, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iesniedz saskaņā ar šādām prasībām:

21.1.1. apraksta testus, kas veikti, lai pārlicinātos par reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja piedāvāto derīguma termiņu. Šie testi vienmēr ir reālā laika pētījumi. Tos veic ar pietiekamu daudzumu preču sēriju, kas saražotas saskaņā ar aprakstīto ražošanas procesu, un ar izstrādājumiem, ko uzglabā gala iepakojumā. Šie testi ietver bioloģiskās un fizikāli ķīmiskās stabilitātes testus;

21.1.2. atzinumos ir analīžu rezultāti, kas pamato piedāvāto glabāšanas termiņu visos piedāvātajos uzglabāšanas apstākļos;

21.1.3. zālēm, ko ievada ar barību, ja nepieciešams, sniedz informāciju par produkta derīguma termiņu dažādās piemaisīšanas fāzēs, ja piemaisīšanu veic saskaņā ar ieteikto lietošanas pamācību;

21.2. ja pirms ievadīšanas nepieciešams gatavās zāles atjaunot, nepieciešamas sīkas ziņas par atjaunoto zāļu ieteicamo derīguma termiņu. Iesniedz datus, kas pamato ieteikto uzglabāšanas termiņu atjaunotam izstrādājumam.

III. Drošuma testēšana

22. Drošuma testi parāda iespējamo risku, ko var izraisīt imunoloģisks veterinārais produkts, to lietojot dzīvniekiem ieteiktajos lietošanas apstākļos. Iespējamo risku novērtē attiecībā pret iespējamo ieguvumu, ko var dot imunoloģisks veterinārais produkts.

23. Ja imunoloģiskas veterinārās zāles satur dzīvus organismus, jo īpaši tādus, kurus var izplatīt vakcinētie dzīvnieki, novērtē potenciālo risku nevakcinētiem dzīvniekiem, kas pieder pie tās pašas vai kādas citas iedarbībai iespējami pakļautas sugas.

24. Ziņas un dokumentus, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iesniedz saskaņā ar šī pielikuma 26.punkta prasībām.

25. Laboratorijas testus veic atbilstoši labas laboratoriskās prakses principiem, kas izklāstīti normatīvajos aktos par prasībām laboratorijas darba kvalitātei un laboratoriju inspicēšanai.

26. Vispārīgās prasības:

26.1. drošuma testus veic mērķa sugai;

26.2. izmantojamo zāļu deva ir daudzums, ko ieteic lietošanai, un tas satur maksimālo titru vai potenci, par ko ir iesniegts reģistrācijas iesniegums;

26.3. paraugu, ko izmanto drošuma testēšanai, ņem no sērijas vai sērijām, kas saražota saskaņā ar ražošanas procesu, kas aprakstīts reģistrācijas iesniegumā.

27. Laboratorijas testi:

27.1. drošums vienas devas piemērošanas gadījumā:

27.1.1. imunoloģiskās veterinārās zāles lieto ieteiktajā devā un katrā no ieteiktajiem lietošanas veidiem visu to sugu un kategoriju dzīvniekiem, kam to paredzēts izmantot, ietverot dzīvniekus ar mazāko pieļaujamo vecumu zāļu lietošanai. Dzīvniekus novēro un izmeklē, lai noteiktu sistēmisku un lokālu reakciju pazīmes. Šajā izpētē ietilpst rūpīgi veikta pēckaušanas makroskopiska un mikroskopiska apskate injekcijas vietā. Reģistrē citus objektīvus kritērijus, kā rektālo temperatūru un kopējās vērtības mērījumus;

27.1.2. dzīvniekus novēro, līdz vairs nav gaidāma reakcija, bet visos gadījumos novērošanas un izmeklēšanas laika posms ir ne mazāks kā 14 dienas pēc zāļu ievadīšanas;

27.2. vienas lietošanas drošums attiecībā pret pārdozēšanu:

27.2.1. imunoloģisku veterināro zāļu pārsniegtu devu piemēro katrā no ieteiktajiem ievadīšanas veidiem dzīvniekiem no visjutīgākās mērķa sugas kategorijas. Dzīvniekus novēro un izmeklē, lai noteiktu sistēmiskas un lokālas reakciju pazīmes. Reģistrē citus objektīvus kritērijus, kā rektālo temperatūru un kopējās vērtības mērījumus;

27.2.2. dzīvniekus novēro un izmeklē ne mazāk kā 14 dienas pēc zāļu lietošanas;

27.3. drošums vienas devas atkārtotas piemērošanas gadījumā:

27.3.1. vienas devas atkārtota lietošana nepieciešama, lai atklātu jebkādas blakusparādības, ko izraisa šāda lietošana. Testus veic visjutīgākajai mērķa sugas kategorijai, izmantojot ieteikto ievadīšanas veidu;

27.3.2. dzīvniekus novēro un apskata ne mazāk kā 14 dienas pēc pēdējās zāļu ievadīšanas, lai noteiktu sistēmiskas un lokālas reakcijas pazīmes. Reģistrē citus objektīvus kritērijus, kā rektālo temperatūru un kopējās vērtības mērījumus.

28. Reproductīvo funkciju pārbaude:

28.1. par reproductīvo funkciju pārbaudi lemj, ja dati liecina, ka zāļu izejmateriāls var būt potenciāls riska faktors. Reproductīvo funkciju vīriešu kārtas dzīvniekiem un grūsnēm un negrūsnēm sievietes kārtas dzīvniekiem pēta ar ieteikto devu un ar katru no ieteiktajiem ievadīšanas veidiem. Izpēta kaitīgo ietekmi uz pēcnācējiem, kā arī teratogēno un abortu izraisošo ietekmi;

28.2. šie pētījumi var veidot šī pielikuma 27.1.apakšpunktā aprakstītās drošuma izpētes sastāvdaļu.

29. Imunoloģisko funkciju pārbaude - ja imunoloģiskām veterinārajām zālēm var būt kaitīga ietekme uz vakcinētā dzīvnieka vai to pēcnācēju imūnreakciju, veic attiecīgus testus, pārbaudot imunoloģiskās funkcijas.

30. Īpašas prasības dzīvām vakcīnām:

30.1. vakcīnas celma izplatīšanās - izpēta vakcīnas celma izplatīšanos no vakcinētiem uz nevakcinētiem mērķa dzīvniekiem, izmantojot ieteikto ievadīšanas veidu, kas visdrīzāk var izraisīt vakcīnas celma izplatīšanos. Turklāt var būt nepieciešams izpētīt izplatīšanos uz sugām, kas nav mērķa sugas un kas var būt visjutīgākās attiecībā pret dzīvu vakcīnas celmu;

30.2. izplatīšanās vakcinētajā dzīvniekā - pārbauda izkāmījumus, urīnu, pienu, olas, deguna un citus izdalījumus, lai konstatētu tajos organismus. Iespējams, ka ir nepieciešams veikt pētījumus par vakcīnas celma izplatīšanos ķermenī, īpašu uzmanību pievēršot ķermeņa vietām, kas disponētas organisma replikācijai. Šos pētījumus veic, ja produktīviem dzīvniekiem lieto dzīvas vakcīnas pret labi zināmām zoonozēm;

30.3. novājināto vakcīnu virulences reversija - virulences reversiju pēta ar materiālu no tā pasāžas līmeņa, kurš ir vismazāk novājināts starp celma kultūru un gala produktu. Sākotnējo vakcināciju veic, izmantojot ieteikto ievadīšanas veidu, kas visdrīzāk var izraisīt virulences reversiju. Veic ne mazāk kā piecas sērijas pasāžas mērķa sugas dzīvniekos. Ja tas tehniski nav iespējams, jo organisma replikācija ir nepietiekama, veic tik pasāžu, cik iespējams mērķa sugā. Vajadzības gadījumā starp pasāžām *in vivo* var veikt organisma izplatīšanu *in vitro*. Pasāžas veic ar tādu ievadīšanas veidu, kas visdrīzāk var izraisīt virulences reversiju;

30.4. vakcīnas celma bioloģiskās īpašības. Var izrādīties nepieciešami citi testi, lai pēc iespējas precīzāk noteiktu vakcīnas celma raksturīgās bioloģiskās īpašības (piemēram, neirotropismu);

30.5. rekombinēšanās vai celmu genomu pārkārtošanās. Izskata jautājumu par rekombinēšanās vai genomu pārkārtošanās iespēju ar laukiem vai citiem celmiem.

31. Atliekvielu izpēte:

31.1. attiecībā uz imunoloģiskām veterinārajām zālēm parasti nav nepieciešams veikt atliekvielu izpēti. Tomēr gadījumos, ja imunoloģisku veterināro zāļu ražošanā izmanto palīgvielas un/vai konservantus, sniedz informāciju par iespēju, ka pārtikas produktos saglabājas atliekvielas. Vajadzības gadījumā izpēta šādu atliekvielu iedarbību. Dzīvu vakcīnu gadījumā pret zoonozēm papildus šī pielikuma 30.2.apakšpunktā aprakstītajiem pētījumiem var pieprasīt noteikt atliekvielas zāļu injicēšanas vietā;

31.2. iesaka zāļu izdalīšanās laikposmu un spriež par tā atbilstību saistībā ar atliekvielu jebkāda veida izpēti, kas ir veikta.

32. Mijiedarbība - norāda zināmās mijiedarbības ar citiem produktiem.

33. Lauka pētījumi - laboratorijas pētījumu rezultātiem pievieno papildu datus no lauka pētījumiem, ja vien nav pamatots, ka lauka pētījumi nav nepieciešami.

34. Ekotoksiskums:

34.1. imunoloģisku veterināro zāļu ekotoksiskuma pētījuma uzdevums ir novērtēt zāļu lietošanas iespējamo kaitīgo ietekmi uz vidi un konstatēt visus vajadzīgos piesardzības pasākumus šā riska samazināšanai;

34.2. ekotoksiskuma novērtējums ir obligāts jebkādam reģistrācijas iesniegumam imunoloģisku veterināro zāļu reģistrācijai, izņemot reģistrācijas iesniegumus, kas iesniegti atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām;

34.3. ekotoksiskuma novērtējumu veic divos posmos atbilstoši šādiem nosacījumiem:

34.3.1. pirmajā posmā pētnieks novērtē apjomu, kādā ir iespējama zāļu, to aktīvo vielu vai attiecīgo metabolītu ietekme uz vidi, ņemot vērā:

34.3.1.1. mērķa sugu un piedāvāto lietošanas modeli (piemēram, zāļu masveida lietošana vai zāļu lietošana atsevišķam dzīvniekam),

34.3.1.2. lietošanas paņēmieni, bet īpaši apjomu, kādā zāles tieši iekļūst vides sistēmā,

34.3.1.3. zāļu, to aktīvo vielu vai attiecīgo metabolītu iespējamā izdalīšanās no apstrādāto dzīvnieku organisma vidē, šādu izdalījumu saglabāšanās,

34.3.1.4. neizmantoto zāļu vai no tām radušos atkritumu likvidēšana;

34.3.2. ja pirmā posma secinājumi norāda uz iespējamu zāļu ietekmi uz vidi, reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs veic otru posmu un novērtē zāļu potenciālo ekotoksiskumu. Šim nolūkam reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs nosaka apjomu un ilgumu, kādā vide ir pakļauta zāļu ietekmei, un ziņas par fizikālajām, ķīmiskajām, farmakoloģiskajām un/vai toksikoloģiskajām īpašībām savienojumam, kurš iegūts,

veicot citus testus un pētījumus, kas noteikti šajos noteikumos. Ja nepieciešams, var veikt tālākus pētījumus par zāļu ietekmi (augšne, ūdens, gaiss, ūdens organismi, sugas, kas nav mērķa sugas);

34.4. tālākos pētījumus veic saskaņā ar testa protokoliem, kas noteikti normatīvajos aktos par laboratoriskajām metodēm ķīmisko vielu un ķīmisko produktu fizikālo, ķīmisko, toksikoloģisko vai ekotoksikoloģisko īpašību noteikšanai. Ja protokolos nav skaidri noteikts pētījumu gala termiņš, tālākos pētījumus veic saskaņā ar citiem starptautiski atzītiem protokoliem par imunoloģiskajām veterinārajām zālēm un/vai aktīvajām vielām un/vai izdalītajiem metabolītiem. Testu skaita un veida izvēle un rezultātu novērtēšanas kritēriju izvēle ir atbilstoša zinātnes attīstības līmenim laikā, kad iesniegts reģistrācijas iesniegums.

IV. Iedarbīguma pētījumi

35. Šajā daļā aprakstīto pētījumu uzdevums ir apstiprināt imunoloģisko veterināro zāļu iedarbīgumu. Reģistrācijas iesnieguma iesniedzēja prasības par imunoloģisko veterināro zāļu īpašībām, iedarbību un lietošanu pilnā apmērā apstiprina speciālo pētījumu rezultāti, kuri pievienoti reģistrācijas iesniegumam.

36. Ziņas un dokumentus, ko pievieno reģistrācijas iesniegumam atbilstoši šo noteikumu 13.9. un 13.10.apakšpunktā un 18., 19., 20. un 21.punktā noteiktajām prasībām, iesniedz saskaņā ar šī pielikuma 26.punkta prasībām un ar turpmāk minētajiem noteikumiem:

36.1. veterināros klīniskos pētījumus veic saskaņā ar pilnībā noteiktu sīki izklāstītu pētījumu protokolu, ko reģistrē rakstiski pirms pētījuma sākšanas. Lai nodrošinātu dzīvnieku labturības prasību ievērošanu, pētījumos iesaistītie dzīvnieki ir pakļauti veterinārajai uzraudzībai. Dzīvnieku labturības prasības pilnībā ievēro, sagatavojot pētījumu protokolu un veicot pētījumu;

36.2. obligāti nepieciešamas iepriekš izveidotas sistēmiskas rakstiskas procedūras klīnisko pētījumu organizēšanai, veikšanai, datu vākšanai, dokumentēšanai un apstiprināšanai;

36.3. pirms pētījuma uzsākšanas saņem pētījumā izmantojamo dzīvnieku īpašnieka piekrišanu un to dokumentē. Dzīvnieka īpašnieku rakstveidā informē par sekām, kas pēc piedalīšanās pētījumā var rasties, apstrādāto dzīvnieku likvidējot vai iegūstot pārtikas produktus no apstrādātā dzīvnieka. Šī paziņojuma kopiju, ko parakstījis un datējis dzīvnieka īpašnieks, iekļauj pētījuma dokumentācijā;

36.4. ja vien veterināros klīniskos pētījumus neveic pēc aklās metodes, marķēšanas nosacījumiem, kas noteikti normatīvajos aktos par veterināro zāļu marķēšanas, izplatīšanas un kontroles nosacījumiem, piemēro veterinārajos klīniskajos pētījumos izmantojamo zāļu marķējumam. Marķējumā skaidri un nenodzēšami norāda frāzi "Lietošanai vienīgi klīniskos veterinārajos pētījumos".

37. Vakcīnas celmu izvēli pamato, balstoties uz epizooloģiskajiem datiem.

38. Laboratorijā veiktie iedarbības pētījumi ir kontrolētie pētījumi, ietverot neapstrādātus kontroles dzīvniekus, atbilstoši šādiem nosacījumiem:

38.1. šos pētījumus papildina lauka pētījumi, ietverot neapstrādātus kontroles dzīvniekus;

38.2. visus pētījumus apraksta pietiekami sīki, lai tos var atkārtot kontroles pētījumos, ko veic pēc Zāļu valsts aģentūras pieprasījuma. Pētīnieks uzrāda izmantoto metodiku apstiprinājumu. Rezultātus atspoguļo precīzi;

38.3. ziņo par iegūtajiem rezultātiem neatkarīgi no to iznākuma (vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi).

39. Imunoloģisko veterināro zāļu iedarbīgumu uzrāda katrai dzīvnieku sugai un katrai dzīvnieku kategorijai, kura ieteikta vakcinēšanai, ar katru ieteikto ievadīšanas veidu un izmantojot piedāvāto lietošanas grafiku. Atbilstīgi novērtē vakcīnas ietekmi kā pasīvi iegūto vai no mātes iedzimto antivielu ietekmi. Informāciju par pazīmju sākumu un aizsardzības ilgumu apstiprina ar pētījumu datiem.

40. Multivalentām un kombinētām imunoloģiskām veterinārajām zālēm uzrāda katras sastāvdaļas iedarbību. Ja šīs zāles iesaka lietošanai savienojumā ar vai vienlaikus ar citām veterinārajām zālēm, uzrāda zāļu saderīgumu.

41. Ja zāles veido daļu no vakcinācijas sistēmas, ko iesaka reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs, jāatspoguļo zāļu pirmatnējā jeb aktivizējošā iedarbība vai zāļu ieguldījums vakcinācijas sistēmas kopējā iedarbībā.

42. Izmantojamā zāļu deva ir daudzums, ko ieteic lietošanai un kas satur maksimālo titru vai potenci, par ko ir iesniegts reģistrācijas iesniegums.

43. Paraugus, ko izmanto iedarbīguma pētījumiem, ņem no sērijas vai sērijām, kas saražotas ražošanas procesā, kas atbilst reģistrācijas iesniegumā noteiktajam.

44. Diagnosticēšanai paredzētajām imunoloģiskām veterinārajām zālēm reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs norāda, kā interpretējama apstrādāto dzīvnieku reakcija uz šīm zālēm.

45. Laboratoriskie pētījumi:

45.1. imunoloģisko veterināro zāļu iedarbīgumu demonstrē labi kontrolētos laboratorijas apstākļos ar reakciju, ko mērķa dzīvniekā provocē imunoloģisku veterināro zāļu ievadīšana ieteiktajos lietošanas apstākļos. Ciktāl iespējams, apstākļi, kuros veic provokāciju, atveido dabīgos inficēšanās apstākļus, piemēram, ņemot vērā provokācijas organisma apjomu un provokācijas ievadīšanas veidu;

45.2. ja iespējams, uzskaita un dokumentāli apraksta imunitātes mehānismu (šūnu - vides/humorālo, lokālās/vispārējās imunglobulīnu klases), kas tiek ierosināts pēc imunoloģisko veterināro zāļu ievadīšanas mērķa dzīvniekiem ar ieteikto ievadīšanas veidu.

46. Lauka pētījumi:

46.1. laboratorijas pētījumu rezultātiem pievieno papildu datus no lauka pētījumiem, ja vien nav pamatots, ka lauka pētījumi nav nepieciešami;

46.2. ja laboratorijas pētījumi nevar pamatot iedarbīguma aspektu, atļauts izmantot tikai lauka pētījumus.

V. Ziņas un dokumenti par drošuma testēšanu un iedarbīguma izmēģinājumiem imunoloģiskām veterinārajām zālēm

47. Dokumentācijā par drošuma un iedarbīguma pētījumiem, kā jebkurā zinātniskā darbā, iekļauj ievadu, kur definē aplūkojamo objektu, un norāda testus, kas veikti saskaņā ar šī pielikuma III un IV daļas noteikumiem, ar kopsavilkumu, ar atsaucēm uz izmantoto literatūru. Norāda un argumentē, ja ir izlaists kāds šī pielikuma III un IV daļā noteiktais tests vai pētījumi.

48. Par laboratorijas pētījumiem sniedz šādas ziņas:

48.1. kopsavilkumu;

48.2. tās iestādes nosaukumu, kas veic pētījumus;

48.3. sīki izklāstītu eksperimenta protokolu, kurā norāda:

48.3.1. izmantoto metožu, aparatūras un materiālu aprakstu,

48.3.2. sīki izklāstītas ziņas par dzīvnieku sugu, šķirni vai līniju, dzīvnieku kategorijām, ziņām par dzīvnieku iegūšanu, to identifikāciju un skaitu,

48.3.3. dzīvnieku izmitināšanas apstākļus un barošanas nosacījumus (*inter alia* nosakot, vai tie ir brīvi no jebkādiem specifiskiem patogēniem un/vai specifiskām antivielām, dzīvnieku barībā esošu piedevu īpašībām un kvantitāti),

48.3.4. lietoto zāļu devu, ievadīšanas veidu, grafiku un datumus,

48.3.5. izmantoto statistikas metožu aprakstu;

48.4. kontroles dzīvniekiem - vai tie ir saņēmuši placebo vai nav saņēmuši nekādu ārstēšanu;

48.5. vispārējie un individuālie novērojumi un iegūtie rezultāti (ar vidējām un standarta novirzēm), gan labvēlīgi, gan nelabvēlīgi. Datus apraksta pietiekami sīki, lai rezultātus var izvērtēt kritiski, neizmantojot autora interpretāciju. Neapstrādātus datus atspoguļo tabulas veidā. Rezultātus skaidrojot un ilustrējot, tos var papildināt ar ierakstu atskaņošanu, mikrofilmu fotogrāfijām u.tml.;

48.6. novēroto blakusparādību īpašības, biežums un ilgums;

48.7. to dzīvnieku skaits, kas pirms laika izņemti no pētījumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;

48.8. rezultātu statistiskā analīze, ja tādu pieprasa testa programma, un datu variablums;

48.9. jebkādas papildu slimības sastopamības un norises gaita;

48.10. ziņas par zālēm (kas nav pētāmās zāles), kuru lietošana bija nepieciešama pētījuma gaitā;

48.11. objektīvs iztirzājums par iegūtajiem rezultātiem, kas ļauj izdarīt secinājumus par produkta drošumu un iedarbīgumu.

49. Lauka pētījumi. Ziņas par lauka studijām pietiekami sīki izklāstītas, kas ļauj veidot objektīvu spriedumu. Ziņas par lauka studijām iekļauj šādu informāciju:

49.1. kopsavilkumu;

49.2. atbildīgā pētnieka uzvārdu, adresi, amatu un kvalifikāciju;

49.3. lietošanas vietu un laiku, dzīvnieka īpašnieka uzvārdu un adresi;

49.4. sīkas ziņas par pētījuma protokolu, kas apraksta izmantotās metodes, aparatūru un materiālus, ziņas par ievadīšanas veidu, lietošanas grafiku, devu un dzīvnieku kategorijām, novērojumu ilgumu, seroloģisko reakciju un citiem izmeklējumiem, kas veikti dzīvniekiem pēc zāļu ievadīšanas;

49.5. kontroles dzīvniekiem - vai tie ir saņēmuši placebo vai nav saņēmuši nekādu ārstēšanu;

49.6. apstrādāto un kontroles dzīvnieku identifikācija (kolektīvi vai individuāli): suga, šķirne vai līnijas, vecums, svars, dzimums, fizioloģiskais stāvoklis;

49.7. audzēšanas un barošanas metodes īss aprakstu, kurā nosaka barības piedevu veidu un daudzumu;

49.8. visas ziņas par novērotajiem faktiem, novērtējumu un rezultātu (ar vidējo un standarta novirzi). Individuālos datus norāda, ja indivīdiem veic testus un mērījumus;

49.9. klīnisko pētījumu rezultātus neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi, pilnā apmērā nosakot novērojumu un aktivitātes objektīvo testu rezultātus, kas nepieciešami izstrādājuma novērtēšanai. Uzskaita izmantotās metodes un izskaidro nozīmīgumu, kāds piemīt jebkādiem variantiem rezultātos;

49.10. ietekme uz dzīvnieku kopējo vērtību (piemēram, dējību, pienīgumu un reproduktīvajām funkcijām);

49.11. to dzīvnieku skaitu, kas pirms laika izņemti no pētījumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;

49.12. novēroto blakusparādību īpašības, biežumu un ilgumu;

49.13. papildu slimības sastopamību un norises gaitu;

49.14. visas ziņas par veterinārajām zālēm (izņemot tās, kam tiek veikts pētījums), kas var būt lietotas pirms testa zālēm vai vienlaikus ar tām, vai novērošanas laikposmā. Ziņas par novērotu mijiedarbību;

49.15. objektīvu iztirzājumu par iegūtajiem rezultātiem, kas ļauj izdarīt secinājumus par produkta drošumu un iedarbīgumu.

50. Vispārīgs atzinums. Sniedz vispārīgu atzinumu par pētījumu un testu rezultātiem, kas veikti atbilstoši šī pielikuma III un IV daļas prasībām. Tajos iekļauj objektīvu iztirzājumu par iegūtajiem rezultātiem, kas ļauj izdarīt secinājumus par imunoloģisku veterināro zāļu drošumu un iedarbīgumu.

51. Bibliogrāfiskās atsauces. Sīki uzskaita bibliogrāfiskās atsauces, kas citētas šī pielikuma 47.punktā minētajā kopsavilkumā.

Zemkopības ministrijas iesniegtajā redakcijā

4.pielikums
Ministru kabineta
2006.gada 18.jūlija
noteikumiem Nr.600

Krāsvielas, ko atļauts pievienot veterinārajām zālēm

Nr. p.k.	Starptautiskais (E) Nr.	Nosaukums angļu valodā	Nosaukums latviešu valodā
1	2	3	4
1.	E 100	Curcumin	Kurkumīns
2.	E 101	Lactoflavin (Riboflavin)	Riboflavīns
3.	E 102	Tartrazine	Tartrazīns
4.	E 104	Quinoline yellow	Hinolīna dzeltenais
5.	E 110	Orange yellow S Sunset yellow FCF	Oranždzeltenais S Saulrieta dzeltenais FCF
6.	E 120	Cochineal Carminic acid	Košēnile Karmīnskābe
7.	E 122	Azorubine Carmoisine	Azorubīns Karmoizīns
8.	E 123	Amaranth	Amarants
9.	E 124	Cochineal Red A Ponceau 4R	Košēnīlsarkanais A Kumačs 4R
10.	E 127	Erythrosine	Eritrozīns
11.	E 131	Patent Blue V	Patentzilais V
12.	E 132	Indigotin (indigo carmine)	Indigotīns (indigokarmīns)
13.	E 140	Chlorophylls	Hlorofili
14.	E 141	Copper complexes of chlorophylls and chlorophyllins	Hlorofilu un hlorofilīnu vara kompleksi
15.	E 142	Acid brilliant green BS (lissamine green)	Skābais briljantzaļais BS (lizamīnzaļais)
16.	E 150	Caramel	Karamele
17.	E 151	Brilliant Black BN Black PN	Briljantmelnais BN Melnais PN
18.	E 153	Carbo medicinalis vegetalis (charcoal)	Medicīniskā ogle (kokogle)
19.	E 160	Carotenoids:	Karotinoīdi:
19.1.	E 160a	Alpha-, beta-, gamma-carotene	Alfa-, beta-, gamma- karotīns
19.2.	E 160b	Bixin Norbixin (Roucou Annatto)	Biksīns Norbiksīns
19.3.	E 160c	Capsanthin Capsorubin	Kapsantīns Kapsorubīns
19.4.	E 160d	Lycopene	Likopēns
19.5.	E 160e	Beta-apo-8'-carotenal (C30)	Beta-apo-8-karotīnāls (C30)
19.6.	E 160f	Ethyl ester of beta-apo-8' carotenoic acid (C30)	Beta-apo-8-karotīnskābes etilesteris (C30)
20.	E 161	Xanthophylls:	Ksantofili:
20.1.	E 161a	Flavoxanthin	Flavoksantīns
20.2.	E 161b	Lutein	Luteīns
20.3.	E 161c	Kryptoxanthin	Kriptoksantīns
20.4.	E 161d	Rubixanthin	Rubiksantīns

20.5.	E 161e	Violoxanthin	Violoksantīns
20.6.	E 161f	Rhodoxant	Rodoksants
20.7.	E 161g	Canthaxanthin	Kantaksantīns
21.	E 162	Beetroot red Betanin	Biešu sarkanais Betanīns
22.	E 163	Anthocianins	Antocianīni
23.	E 170	Calcium carbonate	Kalcija karbonāts
24.	E 171	Titanium dioxide	Titāna dioksīds
25.	E 172	Iron oxides and hydroxides	Dzelzs oksīdi un hidroksīdi
26.	E 173	Aluminium	Alumīnijs
27.	E 174	Silver	Sudrabs
28.	E 175	Gold	Zelts

Piezīmes.

1) Vispārīgie un specifiskie tīrības kritēriji krāsvielām, kuras atļauts pievienot zālēm, kā arī analīzes metodes, ko lieto, lai noteiktu krāsvielu atbilstību minētajiem kritērijiem, ir identiskas tām, kādas piemēro pārtikas krāsvielām.

2) Eksportam paredzētām zālēm var būt pievienotas citas krāsvielas, ja šo krāsvielu izmantošana ir atļauta importētājvalstī.

Zemkopības ministra vietā –
iekšlietu ministrs

Dz.Jaundžeikars

Zemkopības ministrijas iesniegtajā redakcijā

5.pielikums
Ministru kabineta
2006.gada 18.jūlija
noteikumiem Nr.600

Veterināro zāļu reģistrācijas paplašināšana

Izmaiņas reģistrācijas dokumentācijā, par ko zāļu reģistrācijas īpašnieks iesniedz iesniegumu reģistrācijas paplašināšanai, ir šādas:

1. Izmaiņas, kas saistītas ar aktīvo(-ajām) vielu(-ām):

1.1. aktīvās(-o) vielas(-u) aizstāšana ar citu sāls vai estera kompleksu vai to atvasinājumu (ar to pašu ārstniecisko sastāvdaļu), ja iedarbības un drošības raksturlielumi būtiski neatšķiras;

1.2. aktīvās vielas aizstāšana ar citu izomēru vai citu izomēru maisījumu, maisījuma aizstāšana ar izolētu izomēru (piemēram, racemātu aizstāj ar vienu enantiomēru), ja iedarbības un drošības raksturlielumi būtiski neatšķiras;

1.3. bioloģiska vielas vai biotehnoloģiska produkta aizstāšana ar vielu, kuras molekulai ir nedaudz atšķirīga struktūra. Vektora pārveidošana, kuru izmanto antigēna, kā arī izejmateriāla izgatavošanā (arī jauna izejas (galveno) šūnu banka no cita avota), ja iedarbības un drošuma raksturlielumi būtiski neatšķiras;

1.4. jauns ligands vai savienojuma mehānisms radiofarmaceutiskam preparātam;

1.5. izmaiņas ekstragēna šķīdinātāja vai augu izcelsmes zāļu augu attiecībā, ja iedarbības un drošuma raksturlielumi būtiski neatšķiras.

2. Izmaiņas veterināro zāļu stiprumā, formā vai lietošanas veidā:

2.1. izmaiņas biopieejamībā;

2.2. izmaiņas farmakokinētikā (piemēram, atbrīvošanās ātruma pakāpē);

2.3. izmaiņas vai jauna stipruma, kā arī iedarbības pievienošana;

2.4. izmaiņas vai jaunas zāļu formas pievienošana;

2.5. lietošanas veida izmaiņas vai jauna veida pievienošana. Ja zāles ievada parenterāli, norāda ievadīšanas veidu (piemēram, intraarteriāli, intravenozi, intramuskulāri, zemādas. Mājputniem atbilstošs ievadīšanas veids ir vakcinēšanai izmantota respiratora, orāla un okulāra ievadīšana).

3. Citas veterinārajām zālēm, kas paredzētas produktīvajiem dzīvniekiem, raksturīgas izmaiņas: mērķa sugas maiņa vai mērķa sugas pievienošana.

Zemkopības ministra vietā –
iekšlietu ministrs

Dz.Jaundžeikars

Nelielas IA un IB tipa izmaiņas

Nacionālā reģistrācijas procedūrā reģistrētām veterinārām zālēm (neattiecas uz veterinārām zālēm, ko reģistrē savstarpējā atzīšanas procedūrā un decentralizētā procedūrā) nelielas IA un IB tipa izmaiņas ir šādas:

Nr. p.k.	Izmaiņu nosaukums. Izpildāmie nosacījumi	Tips	
1.	Reģistrācijas apliecības turētāja nosaukuma vai adreses izmaiņas.	IA	
	Nosacījums: reģistrācijas apliecības turētājs paliek tā pati juridiskā persona.		
2.	Veterināro zāļu nosaukuma izmaiņas.	IB	
	Nosacījums: nosaukumu nevar sajaukt ar esošu zāļu nosaukumiem vai starptautisko nepatentēto nosaukumu.		
3.	Aktīvās vielas nosaukuma izmaiņas.	IA	
	Nosacījums: aktīvā viela nemainās.		
4.	Aktīvās vielas ražotāja nosaukuma un/vai adreses maiņa, ja nav Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta.	IA	
	Nosacījums: ražošanas vieta nemainās.		
5.	Gatavā produkta ražotāja nosaukuma un/vai adreses maiņa.	IA	
	Nosacījums: ražošanas vieta nemainās.		
6.	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā (ATĶ) koda izmaiņas.	IA	
	Nosacījums: izmaiņas pēc veterināro zāļu ATĶ koda piešķiršanas vai grozījumu veikšanas.		
7.	Gatavā produkta ražošanas vietas aizstāšana vai jaunas vietas iekļaušana visā ražošanas procesā vai tā daļā:		
	7.1. sekundārā iepakojuma visu veidu zāļu formām;	Nosacījumi: 1., 2. (sk. turpmāk).	IA
	7.2. primārā iepakojuma vieta:		
	7.2.1. cietās zāļu formas (piemēram, tabletes un kapsulas);	Nosacījumi: 1., 2., 3., 5.	IA
	7.2.2. mīkstās (pusšķidrās) vai šķidrās zāļu formas;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 5.	IB
	7.2.3. šķidrās zāļu formas (suspensijas, emulsijas);	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5.	IB
	7.3. visas pārējās ražošanas operācijas, izņemot sērijas izlaidi.	Nosacījumi: 1., 2., 4., 5.	IB
Nosacījumi: 1. Pēdējo triju gadu laikā attiecīgā valsts kompetentā institūcija no Eiropas Ekonomikas zonas valsts vai valsts, kam ar Eiropas Savienību ir savstarpējas atzīšanas nolīgums par labu ražošanas praksi, ir veikusi inspekciju, kuras rezultāti bija apmierinoši. 2. Ražošanas vietai ir atbilstoša licence (atļauja ražot zāļu formu vai attiecīgo produktu). 3. Attiecīgais produkts nav sterils produkts. 4. Jaunajā ražošanas vietā pastāv validācijas shēma vai arī ražošanas validācija ir bijusi sekmīga saskaņā ar esošo protokolu vismaz trim saražotajām produkcijas sērijām. 5. Attiecīgais produkts nav bioloģiskas veterinārās zāles.			
8.	Izmaiņas sērijas izlaides nosacījumos un gatavā produkta kvalitātes pārbaudē (testēšanā):		
	8.1. sērijas pārbaudes (testēšanas) vietas aizstāšana vai jaunas iesaistīšana;	Nosacījumi: 2., 3., 4. (sk. turpmāk).	IA
	8.2. par sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja aizstāšana vai jauna iesaistīšana:		
	8.2.1. bez sērijas kontroles (testēšanas);	Nosacījumi: 1., 2.	IA

	8.2.2. ar sērijas kontroli (testēšanu)	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IA
	Nosacījumi: 1. Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs atrodas Eiropas Ekonomikas zonas valstī. 2. Ražošanas vietai piešķirta atbilstoša licence (atļauja). 3. Produkts nav bioloģiskas veterinārās zāles. 4. Kontroles (testēšanas) metožu nodošana no vecās uz jauno vietu vai jauno kontroles laboratoriju ir sekmīgi pabeigta.		
9.	Jebkuras ražošanas vietas svīturošana (tajā skaitā, aktīvās vielas, starpprodukta vai gatavā produkta, iepakojšanas vietas, par sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja vietas, ražošanas vietas, kur notiek sērijas pārbaude).		IA
	Nosacījumu nav.		
10.	Nelielas izmaiņas aktīvās vielas ražošanas procesā.		IB
	Nosacījumi: 1. Nav izmaiņu piemaisījumu kvalitatīvajā vai kvantitatīvajā sastāvā vai fizikālajās un ķīmiskajās īpašībās. 2. Aktīvā viela nav bioloģiska viela. 3. Sintēzes ceļš ir tāds pats, tas nozīmē - starpprodukti ir tie paši. Ja veterinārās zāles ir augu izcelsmes, nemainās ģeogrāfiskā izcelsme, augu izcelsmes vielas ražošana un ražošanas process.		
11.	Izmaiņas aktīvās vielas vai starpprodukta sērijas izmērā:		
	11.1. palielināšana līdz 10 reizēm, salīdzinot ar sākotnējo sērijas izmēru, kāds apstiprināts, piešķirot reģistrācijas apliecību;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4. (sk. turpmāk).	IA
	11.2. samazināšana;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5.	IA
	11.3. palielināšana vairāk nekā 10 reizes, salīdzinot ar sākotnējo sērijas izmēru, kāds apstiprināts, piešķirot reģistrācijas apliecību.	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IB
	Nosacījumi: 1. Izmaiņas ražošanas metodēs ir tikai tad, kad nepieciešams palielinājums (piemēram, dažādu izmēru iekārtu izmantošana). 2. Ir pieejami par vēlamu sērijas izmēru vismaz 2 sēriju analīžu rezultāti, kas atbilstu specifikācijām. 3. Aktīvā viela nav bioloģiska viela. 4. Izmaiņas neietekmē procesa atkārtojamību. 5. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.		
12.	Izmaiņas aktīvās vielas specifikācijā vai aktīvās vielas ražošanā izmantotā izejmateriāla/starpprodukta/ reaģenta specifikācijā:		
	12.1. stingrāku specifikācijas ierobežojumu noteikšana;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA
		Nosacījumi: 2., 3.	IB
	12.2. jauna testēšanas parametra pievienošana šādu vielu specifikācijai:		
	12.2.1. aktīvā viela;	Nosacījumi: 2., 4., 5.	IB
	12.2.2. izejmateriāls/ starpprodukts/ reaģents, ko izmanto aktīvās vielas ražošanas procesā.	Nosacījumi: 2., 4.	IB
	Nosacījumi: 1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības, pārskatot specifikāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas reģistrācijas iesnieguma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā). 2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā. 3. Izmaiņas atbilst esošajiem apstiprinātajiem ierobežojumiem. 4. Jaunas testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā. 5. Aktīvā viela nav bioloģiska viela.		
13.	Izmaiņas aktīvās vielas testa metodē vai aktīvās vielas ražošanas procesā izmantotā izejmateriāla, starpprodukta vai reaģenta testa metodēs:		
	13.1. nelielas izmaiņas apstiprinātajā testa metodē;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 5. (sk. turpmāk).	IA
	13.2. citas izmaiņas testa metodē, arī testa metodes aizstāšana vai jaunas metodes ieviešana.	Nosacījumi: 2., 3., 4., 5.	IB
	Nosacījumi: 1. Analīzes metode nemainās (piemēram, pieļaujamās kolonnas garuma vai		

	<p>temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode). Netiek noteikti jauni piemaisījumi.</p> <p>2. Saskaņā ar attiecīgām vadlīnijām ir veikti atbilstoši (atkārtoti) validācijas pētījumi.</p> <p>3. Testa metodes validācijas rezultāti pierāda, ka jaunā testa metode ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai.</p> <p>4. Jaunas testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.</p> <p>5. Aktīvā viela, izejmateriāls, starpprodukts vai reaģents nav bioloģiska viela.</p>		
14.	<p>Izmaiņas, kas saistītas ar aktīvās vielas ražotāju vai aktīvās vielas ražošanas procesā izmantoto izejmateriālu/ reaģentu/ starpproduktu ražotāju, ja nav Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta:</p>		
	14.1. izmaiņas, kas saistītas ar apstiprināta ražotāja atrašanās vietu (aizstāšana vai jaunas vietas iekļaušana);	Nosacījumi: 1., 2., 4. (sk. turpmāk).	IB
	14.2. jauns ražotājs (aizstāšana vai jauna ražotāja iekļaušana).	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Specifikācijas (arī pārbaudes ražošanas gaitā, visu materiālu analīzes metodes), ražošanas metode (arī sērijas apjoms) un sīki izstrādāts sintēzes veids ir identisks jau apstiprinātajiem.</p> <p>2. Ja procesā tiek izmantoti cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiāli, ražotājs nesadarbojas ar jaunu piegādātāju, kas jāpārbauda attiecībā uz vīrusu drošību vai atbilstību Eiropas Komisijas publicētajiem "Norādījumiem par to, kā samazināt risku pārnēsāt dzīvnieku sūklveida encefalopātijas izraisītājus ar cilvēkiem paredzētām vai veterinārām zālēm" (pēdējai redakcijai).</p> <p>3. Pašreizējais vai jaunais aktīvās vielas ražotājs neizmanto aktīvās vielas pamatlīti.</p> <p>4. Izmaiņas neattiecas uz veterinārajām zālēm, kas satur bioloģiski aktīvu vielu.</p>		
15.	<p>Jauna vai atjaunināta Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta iesniegšana par aktīvo vielu vai izejmateriālu, reaģentu vai starpproduktu, ko izmanto aktīvās vielas ražošanas procesā:</p>		
	15.1. no pašreiz apstiprināta ražotāja;	Nosacījumi: 1., 2., 4. (sk. turpmāk).	IA
	15.2. no jauna ražotāja (aizstāšana vai jauna ražotāja iekļaušana):		
	15.2.1. sterila viela,	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IB
	15.2.2. citas vielas;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IA
	15.3. viela veterinārajās zālēs, ko paredzēts lietot TSE uzņēmīgām dzīvnieku sugām.	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Gatavā produkta kvalitātes specifikācijas, gatavo produktu izlaižot, un produkta uzglabāšanas laika specifikācijas nemainās.</p> <p>2. Nemainītas papildu specifikācijas (papildus Eiropas Farmakopejai) piemaisījumiem un produktam specifiskām prasībām (piemēram, daļiņas izmērs, polimorfa forma).</p> <p>3. Ja Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikātā nav iekļauts atkārtota testa termiņš vai ja netiek sniegti dati, kas apliecina atkārtota testa termiņu, aktīvo vielu testē tieši pirms lietošanas.</p> <p>4. Aktīvās vielas, izejmateriāla, reaģenta, starpprodukta ražošanas procesā netiek izmantoti cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiāli, kuriem jāpārbauda dati par vīrusu drošību.</p>		
16.	<p>Jauna vai atjaunināta Eiropas Farmakopejas TSE atbilstības sertifikāta iesniegšana pašreiz apstiprinātam ražotājam un pašreiz apstiprinātam ražošanas procesam par aktīvo vielu vai izejmateriālu, reaģentu vai starpproduktu, ko izmanto aktīvās vielas ražošanas procesā:</p>		
	16.1. viela veterinārajās zālēs, ko paredzēts lietot TSE uzņēmīgām dzīvnieku sugām.	Nosacījumu nav	IB
	16.2. citas vielas.	Nosacījumu nav.	IA
17.	<p>Izmaiņas:</p>		
	17.1. aktīvās vielas atkārtotas testēšanas periodā;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IB
	17.2. aktīvās vielas uzglabāšanas nosacījumos.	Nosacījumi: 1., 2.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Stabilitātes pētījumi veikti saskaņā ar apstiprināto protokolu. Pētījumu dati pierāda, ka joprojām tiek ievērotas noteiktās specifikācijas.</p> <p>2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.</p> <p>3. Aktīvā viela nav bioloģiska viela.</p>		

18.	<p>Palīgvielas aizstāšana ar salīdzināmu palīgvielu.</p> <p>Nosacījumi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Palīgvielai ir tādas pašas funkcionālās īpašības. 2. Jaunā produkta šķīšanas profils, ko nosaka vismaz divām eksperimentālām sērijām, ir pielīdzināms iepriekšējam (salīdzināmībā nav būtisku atšķirību, sk. "Norādījumu par biopieejamību un bioekvivalenci" II pielikumu; attiecīgā gadījumā šajos norādījumos par cilvēkiem paredzētām zālēm minētie principi jāņem vērā arī attiecībā uz veterinārajām zālēm). Ja augu izcelsmes zālēm šķīdības testus nevar izdarīt, jaunā produkta sabrukšanas laiks ir pielīdzināms iepriekšējam. 3. Jaunajā palīgvielā neizmanto cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiālus, kam jāpārbauda dati par vīrusu drošību. Kompetentā iestāde veic riska novērtējumu palīgvielai, kas iekļauta veterinārajās zālēs, kas paredzētas TSE uzņēmīgām dzīvnieku sugām. 4. Neattiecas uz veterinārajām zālēm, kas satur bioloģiski aktīvu vielu. 5. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm uzsākti stabilitātes pētījumi, un pieprasījuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti apmierinoši dati par stabilitāti, kā arī apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti. Datus (kopā ar ierosināto rīcību) nekavējoties iesniedz kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā uzglabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specififikācijām. 		IB															
19.	<p>Palīgvielas specififikācijas izmaiņas:</p> <table border="1"> <tr> <td>19.1. stingrāku specififikācijas ierobežojumu noteikšana;</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nosacījumi: 2., 3.</td> <td>IB</td> </tr> <tr> <td>19.2. jauna testa parametra pievienošana specififikācijai.</td> <td>Nosacījumi: 2., 4., 5.</td> <td>IB</td> </tr> </table> <p>Nosacījumi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības (piemēram, tās nav izdarītas reģistrācijas iesnieguma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā). 2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā. 3. Visas izmaiņas atbilst esošiem apstiprinātajiem ierobežojumiem. 4. Jaunas testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā. 5. Izmaiņas neattiecas uz vakcīnas palīgvielu vai bioloģisku palīgvielu. 		19.1. stingrāku specififikācijas ierobežojumu noteikšana;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA		Nosacījumi: 2., 3.	IB	19.2. jauna testa parametra pievienošana specififikācijai.	Nosacījumi: 2., 4., 5.	IB							
19.1. stingrāku specififikācijas ierobežojumu noteikšana;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA																
	Nosacījumi: 2., 3.	IB																
19.2. jauna testa parametra pievienošana specififikācijai.	Nosacījumi: 2., 4., 5.	IB																
20.	<p>Izmaiņas palīgvielas testa metodē:</p> <table border="1"> <tr> <td>20.1. nelielas izmaiņas apstiprinātā testa metodē</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3., 5. (sk. turpmāk).</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>20.2. nelielas izmaiņas apstiprinātā bioloģiskas palīgvielas testa metodē</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3.</td> <td>IB</td> </tr> <tr> <td>20.3. citas izmaiņas testa metodē, ieskaitot apstiprinātas testa metodes aizstāšanu ar jaunu testa metodi.</td> <td>Nosacījumi: 2., 3., 4., 5.</td> <td>IB</td> </tr> </table> <p>Nosacījumi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analīzes metode nemainās (piemēram, pieļaujamas kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode). Nav noteikti jauni piemaisījumi. 2. Saskaņā ar attiecīgām vadlīnijām ir veikti atbilstoši vai atkārtoti validācijas pētījumi. 3. Metodes validācijas rezultāti pierāda, ka jaunā testa metode ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai metodei. 4. Jaunā testa metode neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā. 5. Viela nav bioloģiska palīgviela. 		20.1. nelielas izmaiņas apstiprinātā testa metodē	Nosacījumi: 1., 2., 3., 5. (sk. turpmāk).	IA	20.2. nelielas izmaiņas apstiprinātā bioloģiskas palīgvielas testa metodē	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IB	20.3. citas izmaiņas testa metodē, ieskaitot apstiprinātas testa metodes aizstāšanu ar jaunu testa metodi.	Nosacījumi: 2., 3., 4., 5.	IB							
20.1. nelielas izmaiņas apstiprinātā testa metodē	Nosacījumi: 1., 2., 3., 5. (sk. turpmāk).	IA																
20.2. nelielas izmaiņas apstiprinātā bioloģiskas palīgvielas testa metodē	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IB																
20.3. citas izmaiņas testa metodē, ieskaitot apstiprinātas testa metodes aizstāšanu ar jaunu testa metodi.	Nosacījumi: 2., 3., 4., 5.	IB																
21.	<p>Jauna vai atjaunināta Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikāta iesniegšana par palīgvielu:</p> <table border="1"> <tr> <td>21.1. no pašreiz apstiprināta ražotāja;</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>21.2. no jauna ražotāja (aizstāšana vai jauna ražotāja iekļaušana):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>21.2.1. sterila viela;</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3.</td> <td>IB</td> </tr> <tr> <td>21.2.2. citas vielas.</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3.</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>21.3. Viela veterinārajās zālēs, ko paredzēts lietot TSE uzņēmīgām dzīvnieku sugām</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3.</td> <td>IB</td> </tr> </table> <p>Nosacījumi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gatavā produkta kvalitātes specififikācijas gatavo produktu izlaižot un uzglabāšanas 		21.1. no pašreiz apstiprināta ražotāja;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA	21.2. no jauna ražotāja (aizstāšana vai jauna ražotāja iekļaušana):			21.2.1. sterila viela;	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IB	21.2.2. citas vielas.	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IA	21.3. Viela veterinārajās zālēs, ko paredzēts lietot TSE uzņēmīgām dzīvnieku sugām	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IB	
21.1. no pašreiz apstiprināta ražotāja;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA																
21.2. no jauna ražotāja (aizstāšana vai jauna ražotāja iekļaušana):																		
21.2.1. sterila viela;	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IB																
21.2.2. citas vielas.	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IA																
21.3. Viela veterinārajās zālēs, ko paredzēts lietot TSE uzņēmīgām dzīvnieku sugām	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IB																

	laika specififikācijas nemainās. 2. Nemainītas papildu specififikācijas (papildus Eiropas Farmakopejai) produktam ar specifiskām prasībām (piemēram, daļiņas izmērs, polimorfa forma). 3. Palīgvielas ražošanas procesā neizmanto cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiālus, kam jāpārbauda dati par vīrusu drošību.		
22.	Jauna vai atjaunināta Eiropas Farmakopejas TSE atbilstības sertifikāta iesniegšana par palīgvielu:		
	22.1. no pašreiz apstiprināta ražotāja vai jauna ražotāja (aizstāšana vai jauna iesaistīšana).	Nosacījumu nav.	IA
	22.2. palīgviela veterinārajās zālēs, kas paredzētas TSE uzņēmīgām dzīvnieku sugām	Nosacījumu nav.	IB
23.	Izmaiņas, kas saistītas ar palīgvielas vai reaģenta izcelsmi: tāda produkta, kas var radīt TSE risku, aizstāšana ar augu vai sintētisku materiālu:		
	23.1. palīgviela vai reaģents, ko izmanto, ražojot bioloģiski aktīvu vielu vai gatavu produktu, kas satur bioloģiski aktīvu vielu;	Nosacījumi: (sk. turpmāk).	IB
	23.2. citi gadījumi.	Nosacījumi: (sk. turpmāk).	IA
	Nosacījums: palīgvielu un gatavo produktu izlaižot, un uzglabāšanas laikā specififikācijas nemainās.		
24.	Izmaiņas farmakopejā neietilpstošas palīgvielas sintēzē vai atgūstamībā (ja aprakstīts dokumentācijā).		IB
	Nosacījumi: 1. Specififikācijas nelabvēlīgi neietekmē, nav izmaiņu piemaisījumu kvalitatīvajā vai kvantitatīvajā sastāvā vai fizikālajās un ķīmiskajās īpašībās. 2. Palīgviela nav bioloģiska viela.		
25.	Izmaiņas, kas veicamas, lai nodrošinātu atbilstību Eiropas Farmakopejai vai Eiropas Savienības dalībvalsts nacionālajai farmakopejai:		
	25.1. izmaiņas iepriekš Eiropas Farmakopejā neiekļautas vielas specififikācijā(-ās), kas izdarāms, lai nodrošinātu atbilstību Eiropas Farmakopejai vai Eiropas Savienības dalībvalsts nacionālajai farmakopejai:		
	25.1.1. aktīvā viela;	Nosacījumi: 1., 2. (sk. turpmāk).	IB
	25.1.2. palīgviela;	Nosacījumi: 1., 2.	IB
	25.2. izmaiņas, kas veicamas, lai nodrošinātu atbilstību Eiropas Farmakopejas vai Eiropas Savienības dalībvalsts nacionālās farmakopejas atjauninātajai monogrāfijai:		
	25.2.1. aktīvā viela;	Nosacījumi: 1., 2.	IA
	25.2.2. palīgviela.	Nosacījumi: 1., 2.	IA
	Nosacījumi: 1. Izmaiņas izdara tādēļ, lai nodrošinātu atbilstību farmakopejai. 2. Nemainītas specififikācijas (papildus farmakopejai) produkta specifiskajām īpašībām (piemēram, daļiņas izmērs, polimorfa forma).		
26.	Izmaiņas gatavā produkta primārā iepakojuma specififikācijā:		
	26.1. stingrāku specififikācijas ierobežojumu noteikšana;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA
		Nosacījumi: 2., 3.	IB
	26.2. jauna testa parametra pievienošana.	Nosacījumi: 2., 4.	IB
	Nosacījumi: 1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specififikāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas reģistrācijas iesnieguma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā). 2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā. 3. Visas izmaiņas atbilst pašreiz apstiprinātajiem ierobežojumiem. 4. Jaunā testa metode neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.		
27.	Gatavā produkta primārā iepakojuma testa metodes izmaiņas:		
	27.1. nelielas izmaiņas apstiprinātajā testa metodē;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA
	27.2. citas izmaiņas testa metodē, tajā skaitā testa metodes aizstāšana vai jaunas ieviešana.	Nosacījumi: 2., 3., 4.	IB
	Nosacījumi:		

	<p>1. Analīzes metode nemainās (piemēram, pieļaujamas kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda veida kolonna vai metode).</p> <p>2. Saskaņā ar attiecīgām vadlīnijām veikti atbilstoši vai atkārtoti validācijas pētījumi.</p> <p>3. Metodes validācijas rezultāti pierāda, ka testa metode ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai metodei.</p> <p>4. Jauna testa metode neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.</p>		
28.	<p>Izmaiņas, kas saistītas ar jebkuru (primārā) iepakojuma daļas materiālu, kas nesaskaras ar gatavo produktu (piemēram, noņemama vāciņa krāsa, krāsu koda gredzeni uz ampulām, adatu aizsargu maiņa (izmantota citāda plastmasa)).</p> <p>Nosacījums: izmaiņas neskar iepakojuma materiāla pamatkomponentu, kas ietekmē gatavā produkta piegādi, lietošanu, drošumu vai stabilitāti.</p>	IA	
29.	<p>Izmaiņas, kas saistītas ar primārā iepakojuma materiāla kvalitatīvo un/vai kvantitatīvo sastāvu:</p>		
	<p>29.1. mīkstās (pusšķidrās) un šķidrās zāļu formas;</p>	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4. (sk. turpmāk).	IB
	<p>29.2. visas pārējās zāļu formas.</p>	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IA
		Nosacījumi: 1., 3., 4.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Attiecīgais produkts nav bioloģisks vai sterils produkts.</p> <p>2. Izmaiņas attiecas tikai uz to pašu iepakojuma veidu un materiālu (piemēram, tablešu plāksnītes (blisteri) aizstāj ar tablešu plāksnīti (blisteri)).</p> <p>3. Paredzētais iepakojuma materiāls īpašību ziņā ir vismaz līdzvērtīgs apstiprinātajam materiālam.</p> <p>4. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm ir uzsākti attiecīgi stabilitātes pētījumi, un pieprasījuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti dati par stabilitāti. Tiek dots apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar ierosināto rīcību) nekavējoties iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā uzglabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskajām.</p>		
30.	<p>Izmaiņas (aizstāšana, svīturošana vai jauna piegādātāja iesaistīšana), kas saistītas ar iepakojuma komponentu vai ierīču piegādātāju (ja minēts dokumentācijā), izņemot dozētas devas inhalatora krājietelpas:</p>		
	<p>30.1. piegādātāja svīturošana;</p>	Nosacījumi: 1. (sk. turpmāk).	IA
	<p>30.2. piegādātāja aizstāšana vai jauna piegādātāja iesaistīšana.</p>	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Iepakojuma komponents vai ierīce netiek svītrotas.</p> <p>2. Iepakojuma komponentu vai ierīces kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs nemainās.</p> <p>3. Specifikācijas un kvalitātes kontroles metode ir vismaz līdzvērtīga.</p> <p>4. Sterilizācijas metode un apstākļi nemainās.</p>		
31.	<p>Izmaiņas testos, ko veic ražošanas gaitā, vai ierobežojumos, kurus piemēro veterināro zāļu ražošanas laikā:</p>		
	<p>31.1. stingrāku ražošanas procesa ierobežojumu noteikšana;</p>	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA
		Nosacījumi: 2., 3.	IB
	<p>31.2. jaunu testu un ierobežojumu iekļaušana.</p>	Nosacījumi: 2., 4.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības (piemēram, tās nav izdarītas reģistrācijas iesnieguma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā).</p> <p>2. Izmaiņas neizraisa neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.</p> <p>3. Izmaiņas atbilst esošiem apstiprinātajiem ierobežojumiem.</p> <p>4. Jaunas testa metodes neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.</p>		
32.	<p>Gatavā produkta sērijas izmēra izmaiņas:</p>		
	<p>32.1. palielināšana līdz 10 reizēm, salīdzinājumā ar sākotnējo sērijas izmēru, kāds apstiprināts, piešķirot reģistrācijas apliecību;</p>	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5. (sk. turpmāk).	IA
	<p>32.2. samazināšana līdz 10 reizēm;</p>	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5., 6.	IA
	<p>32.3. citi gadījumi.</p>	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7.	IB
	<p>Nosacījumi:</p>		

	<p>1. Izmaiņas neietekmē produkta atkārtojamību un/vai viendabīgumu.</p> <p>2. Izmaiņas attiecas uz zāļu formām ar ātru aktīvās vielas atbrīvošanos iekšķīgai lietošanai un nesterilām šķidrām formām.</p> <p>3. Ražošanas metodes un/vai ražošanas gaitā veikto kontroļu izmaiņas ir nepieciešamas sērijas izmēru izmaiņu dēļ (piemēram, cita izmēra aprīkojums).</p> <p>4. Pastāv validācijas shēma, vai ražošanas validācija bija apmierinoša saskaņā ar esošo protokolu vismaz trim sērijām, kuru izmērs saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm atbilst jaunajam ierosinātajam sērijas izmēram.</p> <p>5. Neattiecas uz veterinārajām zālēm, kas satur bioloģiski aktīvu vielu.</p> <p>6. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi.</p> <p>7. Ne mazāk kā vienai eksperimentālai vai rūpnieciskai sērijai saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm uzsākti attiecīgi stabilitātes pētījumi, un pieprasījuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti dati par stabilitāti. Tiek sniegts apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar ierosināto rīcību) nekavējoties iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā uzglabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskajām.</p>																			
33.	<p>Nelielas izmaiņas gatavā produkta ražošanā.</p> <p>Nosacījumi:</p> <p>1. Kopumā ražošanas principi nemainās.</p> <p>2. Jaunajā procesā iegūst identisku produktu gan kvalitātes, gan drošuma un efektivitātes ziņā.</p> <p>3. Veterinārās zāles nesatur bioloģiski aktīvu vielu.</p> <p>4. Ja izmaiņas saistītas ar sterilizācijas procesu, tās attiecas tikai uz standarta farmakopejas ciklu.</p> <p>5. Vismaz vienai eksperimentālai vai rūpnieciskai sērijai saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm uzsākti attiecīgi stabilitātes pētījumi, un pieprasījuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti dati par stabilitāti. Tiek dots apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar ierosināto rīcību) nekavējoties iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā uzglabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskajām.</p>	IB																		
34.	<p>Izmaiņas krāsvielas sistēmā vai aromatizētāju sistēmā, ko izmanto gatavajam produktam:</p> <table border="1"> <tr> <td>34.1. viena vai vairāku komponentu samazināšana vai svīturošana:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>34.1.1. krāsvielu sistēma;</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 7. (sk. turpmāk).</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>34.1.2. aromatizētāju sistēma;</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 7.</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>34.2. viena vai vairāku komponentu palielināšana, pievienošana vai aizstāšana:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>34.2.1. krāsvielu sistēma,</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7.</td> <td>IB</td> </tr> <tr> <td>34.2.2. aromatizētāju sistēma.</td> <td>Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7.</td> <td>IB</td> </tr> </table> <p>Nosacījumi:</p> <p>1. Nemainās zāļu formas funkcionālās īpašības (piemēram, sairšanas laiks, šķīšanas profils).</p> <p>2. Visas nelielās sastāva korekcijas, ko izdara, lai saglabātu kopējo svaru, jāveic ar palīgvielu, kas tobrīd veido lielāko daļu no gatavā produkta sastāva.</p> <p>3. Gatavā produkta specifiskācija ir tikai atjaunināta attiecībā uz izskatu, smaržu, garšu un attiecīgā gadījumā - uz identifikācijas testa svīturošanu vai iekļaušanu.</p> <p>4. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm uzsākti stabilitātes pētījumi (ilgtermiņa un paātrināti), un pieprasījuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti apmierinoši dati par stabilitāti, kā arī apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti. Datus (kopā ar ierosināto rīcību) nekavējoties iesniedz kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā uzglabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskajām. Ja nepieciešams, jāveic fotostabilitātes testēšana.</p> <p>5. Jaunās sastāvdaļas atbilst šo noteikumu 4.pielikumam "Krāsvielas, kuras atļauts pievienot veterinārām zālēm".</p> <p>6. Jaunās sastāvdaļas nesatur cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes materiālus, kuriem jāpārbauda dati par vīrusu drošību vai atbilstību "Norādījumiem par to, kā samazināt risku pārnēsāt dzīvnieku sūklveida encefalopātijas izraisītājus ar cilvēkiem paredzētām vai veterinārām zālēm" (pēdējai redakcijai).</p> <p>7. Nav bioloģiskās veterinārās zāles iekšķīgai lietošanai, kam krāsviela vai aromatizētājs ir būtisks, lai šīs zāles uzņemtu dzīvnieku mērķa sugas.</p>	34.1. viena vai vairāku komponentu samazināšana vai svīturošana:			34.1.1. krāsvielu sistēma;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 7. (sk. turpmāk).	IA	34.1.2. aromatizētāju sistēma;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 7.	IA	34.2. viena vai vairāku komponentu palielināšana, pievienošana vai aizstāšana:			34.2.1. krāsvielu sistēma,	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7.	IB	34.2.2. aromatizētāju sistēma.	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7.	IB	
34.1. viena vai vairāku komponentu samazināšana vai svīturošana:																				
34.1.1. krāsvielu sistēma;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 7. (sk. turpmāk).	IA																		
34.1.2. aromatizētāju sistēma;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 7.	IA																		
34.2. viena vai vairāku komponentu palielināšana, pievienošana vai aizstāšana:																				
34.2.1. krāsvielu sistēma,	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7.	IB																		
34.2.2. aromatizētāju sistēma.	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7.	IB																		
35.	<p>Tablešu apvalka svara vai kapsulu apvalka svara izmaiņas:</p> <table border="1"> <tr> <td>35.1. zāļu formas ar ātru aktīvās vielas</td> <td>Nosacījumi: 1., 3., 4. (sk. turpmāk).</td> </tr> </table>	35.1. zāļu formas ar ātru aktīvās vielas	Nosacījumi: 1., 3., 4. (sk. turpmāk).																	
35.1. zāļu formas ar ātru aktīvās vielas	Nosacījumi: 1., 3., 4. (sk. turpmāk).																			

	atbrīvošanos iekšķīgai lietošanai;		IA
	35.2. zarnās šķīstošās, modificētās vai ilgstošās darbības zāļu formas.	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Jaunā produkta šķīšanas profils, kas noteikts vismaz divām eksperimentālām sērijām, ir pielīdzināms iepriekšējam. Ja augu izcelsmes zālēm šķīdības testus nevar izdarīt, jaunā produkta sabrukšanas laiks ir pielīdzināms iepriekšējam.</p> <p>2. Apvalks nav darbības mehānisma izšķirošais faktors.</p> <p>3. Gatavā produkta specifiskācija ir atjaunināta tikai attiecībā uz svaru un izmēru.</p> <p>4. Vismaz divām eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm uzsākti stabilitātes pētījumi, un pieprasījuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā gūti apmierinoši dati par stabilitāti, kā arī apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti. Datus (kopā ar ierosināto rīcību) nekavējoties iesniedz kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā uzglabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskācijām.</p>		
36.	Iepakojuma vai aizvākojuma formas vai izmēra izmaiņas:		
	36.1. sterilas zāļu formas un bioloģiskās zāles;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IB
	36.2. pārējās zāļu formas.	Nosacījumi: 1., 2., 3.	IA
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Iepakojuma kvalitatīvais vai kvantitatīvais sastāvs nemainās.</p> <p>2. Izmaiņas neskar iepakojuma materiāla pamatkomponentu, kas ietekmē gatavā produkta piegādi, lietošanu, drošumu vai stabilitāti.</p> <p>3. Ja izmaiņas saistītas ar gāzes tilpumu vai virsmas laukuma un tilpuma attiecību, vismaz divām (trijām attiecībā uz bioloģiskajām zālēm) eksperimentālām vai rūpnieciskām sērijām saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādņēm ir uzsākti stabilitātes pētījumi, un pieprasījuma iesniedzēja rīcībā ir vismaz triju mēnešu laikā (sešu mēnešu laikā attiecībā uz bioloģiskajām zālēm) gūti dati par stabilitāti. Tiek dots apliecinājums, ka šie pētījumi tiks pabeigti un dati (kopā ar ierosināto rīcību) nekavējoties iesniegti kompetentajām iestādēm, ja tie apstiprinātā uzglabāšanas laika beigās neatbilst vai, iespējams, neatbilst specifiskācijām.</p>		
37.	Izmaiņas gatavā produkta specifiskācijā:		
	37.1. stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IA
		Nosacījumi: 2., 3.	IB
	37.2. jauna testa metodes parametra pievienošana.	Nosacījumi: 2., 4., 5.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifiskāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas reģistrācijas iesnieguma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā).</p> <p>2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā.</p> <p>3. Izmaiņas atbilst esošiem apstiprinātajiem ierobežojumiem.</p> <p>4. Jauna testa metode neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.</p> <p>5. Testa metode neattiecas uz bioloģiski aktīvu vielu vai bioloģisku palīgvielu veterinārajās zālēs.</p>		
38.	Gatavā produkta testa metodes izmaiņas		
	38.1. nelielas izmaiņas apstiprinātajā testa metodē;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4., 5. (sk. turpmāk).	IA
	38.2. nelielas izmaiņas apstiprinātā bioloģiski aktīvas vielas vai bioloģiskas palīgvielas testa metodē;	Nosacījumi: 1., 2., 3., 4.	IB
	38.3. citas izmaiņas testa metodē, ieskaitot testa metodes aizstāšanu vai jaunas ieviešanu.	Nosacījumi: 2., 3., 4., 5.	IB
	<p>Nosacījumi:</p> <p>1. Analīzes metode nemainās (piemēram, pieļaujamas kolonnas garuma vai temperatūras izmaiņas, bet ne citāda kolonna vai metode).</p> <p>2. Saskaņā ar attiecīgām vadlīnijām ir veikti atbilstoši vai atkārtotas validācijas pētījumi.</p> <p>3. Metodes validācijas rezultāti pierāda, ka jaunā testa metode ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai metodei.</p> <p>4. Jauna testa metode neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.</p> <p>5. Testa metode neattiecas uz bioloģiski aktīvu vielu vai bioloģisku palīgvielu veterinārajās zālēs.</p>		

39.	Izmaiņas, kas saistītas ar iespaidumiem, reljefiem vai citādiem marķējumiem, vai šādu izmaiņu ieviešana (izņemot dalījuma līnijas) uz tabletēm vai uzrakstos uz kapsulām, ieskaitot veterināro zāļu marķēšanā lietojamās krāsvielas aizstāšanu vai pievienošanu.		IA
	Nosacījumi: 1. Gatavā produkta kvalitātes specifiskācijas, gatavo produktu izlaižot, un uzglabāšanas laika specifiskācijas nemainās (izņemot izskatu). 2. Jaunās krāsvielas atbilst attiecīgajiem tiesību aktiem.		
40.	Izmaiņas, kas saistītas ar tablešu, kapsulu, supozitoriju vai pesāriju izmēru, nemainoties kvalitātīvajam un kvantitatīvajam sastāvam un kopējai masai:		
	40.1. zarnās šķīstošas, pārveidotās vai ilgstošas darbības zāļu formas un dalāmās tabletes;	Nosacījumi: 1., 2. (sk. turpmāk).	IB
	40.2. visas pārējās tabletes, kapsulas, supozitoriji un pesāriji.	Nosacījumi: 1., 2.	IA
	Nosacījumi: 1. Pārveidotā produkta šķīšanas profils ir pielīdzināms iepriekšējam. Ja augu izcelsmes zālēm šķīdības testus nevar izdarīt, jaunā produkta sabrukšanas laiks ir pielīdzināms iepriekšējam. 2. Zāļu kvalitātes specifiskācijas, gatavo produktu izlaižot, un uzglabāšanas laika specifiskācijas nemainās (izņemot izmēru).		
41.	Gatavā produkta iepakojuma izmēra izmaiņas:		
	41.1. izmaiņas, kas saistītas ar vienību skaitu (piemēram, tabletes, ampulas) vienā iepakojumā:		
	41.1.1. apstiprinātā iepakojuma izmēru izmaiņas;	Nosacījumi: 1., 2. (sk. turpmāk).	IA
	41.1.2. neapstiprinātā iepakojuma izmēra izmaiņas;	Nosacījumi: 1., 2.	IB
	41.2. neparenterālu daudzdevu produktu pildījuma svara un tilpuma izmaiņas.	Nosacījumi: 1., 2.	IB
	Nosacījumi: 1. Jaunais iepakojuma izmērs atbilst veterināro zāļu devām un ārstēšanas ilgumam, kas apstiprināts veterināro zāļu aprakstā. 2. Primārā iepakojuma materiāls nemainās.		
42.	Izmaiņas:		
	42.1. gatavā produkta uzglabāšanas laiks:		
	42.1.1. iepakots pārdošanai;	Nosacījumi: 1., 2., 3. (sk. turpmāk).	IB
	42.1.2. pēc pirmās atvēršanas;	Nosacījumi: 1., 2.	IB
	42.1.3. pēc atšķaidīšanas vai šķīdināšanas;	Nosacījumi: 1., 2.	IB
	42.2. gatavā produkta vai atšķaidītā/šķīdinātā produkta uzglabāšanas nosacījumi.	Nosacījumi: 1., 2., 4.	IB
	Nosacījumi: 1. Stabilitātes pētījumi veikti saskaņā ar apstiprināto protokolu. Pētījumu dati pierāda, ka joprojām tiek ievērotas noteiktās atbilstošās specifiskācijas. 2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā vai to iemesls nav stabilitātes apsvērumi. 3. Uzglabāšanas laiks nepārsniedz piecus gadus. 4. Produkts nav bioloģiskas veterinārās zāles.		
43.	Mērierīces vai ievadīšanas ierīces, kas nav primārā iepakojuma neatņemama sastāvdaļa, pievienošana, aizstāšana vai izslēgšana (izņemot dozētas devas inhalatora krājtelpas):		
	43.1. Veterinārās zāles	Nosacījumi: 1., 2.(skat. turpmāk)	
	Nosacījumi: 1. Ierosinātā mērierīce precīzi nomēra attiecīgā produkta nepieciešamo devu atbilstoši apstiprinātajām veterināro zāļu devām, un šādu pētījumu rezultāti ir pieejami. 2. Jaunā ierīce ir saderīga ar veterinārajām zālēm.		
44.	Izmaiņas veterināro zāļu mērierīces vai ievadīšanas ierīces specifiskācijā:		
	44.1. Stingrāku specifiskācijas ierobežojumu noteikšana	Nosacījumi: 1., 2., 3. (skat. turpmāk)	IA
		Nosacījumi: 2., 3.	IB
	44.2. jauna testa parametra pievienošana	Nosacījumi: 2., 4.	IB
	Nosacījumi: 1. Izmaiņas nav radušās, izpildot kādas citas no iepriekšējiem novērtējumiem izrietošas saistības pārskatīt specifiskāciju ierobežojumus (piemēram, tās nav izdarītas		

	reģistrācijas iesnieguma procedūras vai II tipa izmaiņu procedūras laikā).		
	2. Izmaiņas nav izraisījuši neparedzēti notikumi ražošanas laikā.		
	3. Izmaiņas atbilst esošiem apstiprinātajiem ierobežojumiem.		
	4. Jaunā testa metode neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.		
45.	Izmaiņas veterināro zāļu mērierīces vai ievadīšanas ierīces testa metodē:		
	45.1. nelielas izmaiņas apstiprinātā testa metodē,	Nosacījumi: 1., 2., 3. (skat. turpmāk)	IA
	45.2. citas izmaiņas testa metodē, arī apstiprinātas testa metodes aizstāšana ar jaunu testa metodi.	Nosacījumi: 2., 3., 4.	IB
	Nosacījumi: 1. jaunā vai atjauninātā testa metode ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testa metodei; 2. veikti jauni vai atkārtoti testa metodes validācijas pētījumi saskaņā ar attiecīgām pamatnostādņēm; 3. testa metodes validācijas rezultāti pierāda, ka jaunā testa metode ir vismaz līdzvērtīga iepriekšējai testa metodei; 4. jaunā testa metode neattiecas uz jauniem nestandarta paņēmieniem vai standarta paņēmieniem, ko izmanto jaunā veidā.		

Piezīmes.

1) Nosacījumi, kas jāizpilda par konkrētajām izmaiņām, lai tiktu ievērotas IA tipa vai IB tipa procedūras, norādīti katrai apakšskategorijai un uzskaitīti aiz katrām izmaiņām.

2) Vienlaicīgi jāiesniedz pieprasījums izmaiņu apstiprināšanai par visām izrietošajām vai paralēlajām izmaiņām, kas var būt saistītas ar izmaiņām, par kurām iesniegts pieprasījums izmaiņu apstiprināšanai, skaidri norādot saistību starp šīm izmaiņām.

3) Paziņojumam, kas ietver Eiropas Farmakopejas atbilstības sertifikātu, un gadījumos, kad izmaiņas attiecas uz dokumentāciju, kas iesniegta šī sertifikāta iegūšanai, izmaiņām nepieciešamie dokumenti jāiesniedz Eiropas Zāļu kvalitātes direktorātā (EDQM). Ja pēc šo izmaiņu novērtēšanas sertifikātu pārstrādā, atjaunina visas attiecīgās reģistrācijas apliecības (reģistrācijas dokumentācija). Daudzos gadījumos to var izdarīt, paziņojot par IA tipa izmaiņām.

4) Bioloģiskās veterinārās zāles ir preparāts, kurā aktīvā viela ir bioloģiska viela. Bioloģisku vielu ražo vai ekstrahē no bioloģiska avota, un tās apraksta un kvalitātes noteikšanai veic fizikālus, ķīmiskus un bioloģiskus testus, kā arī kontrolē ražošanas procesu. Par bioloģiskajām veterinārajām zālēm uzskata imunoloģiskās veterinārās zāles.

5) Izmaiņas olbaltumvielas nesaturoša komponenta ražošanas procesā biotehnoloģijas posma ieviešanas dēļ var izdarīt saskaņā ar I tipa izmaiņu 15. vai 20.noteikumu. Šīs konkrētās izmaiņas neskar citas šajā pielikumā uzskaitītās izmaiņas, ko var piemērot konkrētajā gadījumā. Minētais neattiecas uz biotehnoloģiskā procesā iegūtu olbaltumvielas saturošu komponentu ieviešanu zāļu sastāvā centralizētai reģistrācijai pakļautajām zālēm, uz ko attiecas Eiropas Komisijas 2003.gada 3.jūnija Regula (EK) Nr.1085/2003 par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļaujas nosacījumos, uz ko attiecas Regula, ar ko nosaka Kopienas procedūru tam, kā apstiprināt un pārraudzīt zāles, kuras paredzētas izmantošanai cilvēkiem un veterinārijā, un ar ko nodibina Eiropas Zāļu aģentūru.

6) Zāļu valsts aģentūrai nav jāpaziņo par atjauninātu Eiropas Farmakopejas vai Eiropas Savienības dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju, ja atbilstība atjauninātajai monogrāfijai tiek sagatavota sešu mēnešu laikā no tās publicēšanas un reģistrētu veterināro zāļu dokumentācijā ir atsauce uz esošo redakciju.

7) Šajā pielikumā minētā testa metode nozīmē to pašu, ko analītiskā metode, un ierobežojumi nozīmē to pašu, ko pieņemšanas kritēriji.

Zemkopības ministra vietā –
iekšlietu ministrs

Dz.Jaundžeikars