2025/163

31.1.2025

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2025/163

af 30. januar 2025

om ændring af gennemførelsesforordning (EU) 2021/17 om oprettelse af en liste over variationer, der ikke kræver vurdering, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF ([1]), særlig artikel 60, stk. 1, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Den 8. januar 2021 vedtog Kommissionen i overensstemmelse med artikel 60, stk. 1, i forordning (EU) 2019/6 og under hensyntagen til kriterierne i nævnte forordnings artikel 60, stk. 2, Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/17 ([2]) om oprettelse af en liste over variationer, der ikke kræver vurdering, jf. forordning (EU) 2019/6.

(2) Det Europæiske Lægemiddelagentur og Koordinationsgruppen for Veterinærlægemidler anbefalede Kommissionen at ajourføre bilaget til gennemførelsesforordning (EU) 2021/17 på grundlag af indhøstede erfaringer og udviklingen i den videnskabelige og tekniske viden.

(3) Ved Kommissionens delegerede forordning (EU) 2024/1159 ([3]) fastsættes der regler om passende foranstaltninger til at sikre en effektiv og sikker anvendelse af veterinærlægemidler, der er godkendt og ordineret til oral indgivelse via anden vej end gennem foderlægemidler, og som indgives af den, der er ansvarlig for dyr bestemt til fødevareproduktion. Produktinformationen om veterinærlægemidler, der er godkendt før anvendelsesdatoen for nævnte delegerede forordning, skal om nødvendigt tilpasses til kravene i nævnte delegerede forordnings artikel 9, stk. 1 og 2, og der kan derfor være behov for en ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen. Ændringer som følge af nødvendigheden af at sikre overholdelse af delegeret forordning (EU) 2024/1159, som ikke kræver en videnskabelig vurdering, bør medtages i bilaget til gennemførelsesforordning (EU) 2021/17.

(4) Kommissionen har vurderet ændringer i forhold til de betingelser, der er fastsat i artikel 60, stk. 2, i forordning (EU) 2019/6, som er nødvendige med hensyn til markedsføringstilladelse med henblik på gennemførelsen af artikel 9 i delegeret forordning (EU) 2024/1159 for at afgøre, hvilke af disse ændringer der ikke kræver en vurdering, og hvilken dokumentation der skal fremlægges sammen med ansøgningen om variation, der ikke kræver vurdering.

(5) Gennemførelsesforordning (EU) 2021/17 bør derfor ændres.

(6) Anvendelsen af denne forordning bør udskydes for at gøre det muligt for Det Europæiske Lægemiddelagentur at foretage de nødvendige tilpasninger i den database, der anvendes til indgivelse af de variationer, der ikke kræver vurdering.

([1]) EUT L 4 af 7.1.2019, s. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/2022-01-28.

([2]) Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/17 af 8. januar 2021 om oprettelse af en liste over variationer, der ikke kræver vurdering, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 (EUT L 7 af 11.1.2021, s. 22, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/17/oj).

([3]) Kommissionens delegerede forordning (EU) 2024/1159 af 7. februar 2024 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 for så vidt angår fastsættelse af regler om passende foranstaltninger til at sikre en effektiv og sikker anvendelse af veterinærlægemidler, der er godkendt og ordineret til oral indgivelse via anden vej end gennem foderlægemidler, og som indgives af den, der er ansvarlig for dyr bestemt til fødevareproduktion (EUT L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).

(7) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Bilaget til gennemførelsesforordning (EU) 2021/17 ændres som angivet i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den finder anvendelse fra den 20. april 2025.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 30. januar 2025.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG

I bilaget til gennemførelsesforordning (EU) 2021/17 foretages følgende ændringer:

1) Del A, nummer 1, affattes således:

»**1**	Ændring af navn eller adresse for:		
a)	— indehaveren af markedsføringstilladelsen	Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forblive den samme retlige enhed. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data.	
b)	— en fremstiller eller leverandør af det virksomme stof eller af det udgangsmateriale, reagens eller mellemprodukt, der anvendes til at fremstille det virksomme stof, eller et kvalitetskontroltested (hvis dette er angivet i dossieret), hvis dossieret ikke indeholder et egnethedscertifikat fra Den Europæiske Farmakopé.	Fremstillingsstedet eller kvalitetskontrolstedet samt alle fremstillingsoperationer skal forblive de samme. Fremstilleren eller leverandøren skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data (gælder ikke for fremstillere/leverandører af udgangsmateriale og reagens).	
c)	— en indehaver af en masterfil for det virksomme stof (ASMF)	Fremstillingssted og alle fremstillingsoperationer skal forblive de samme. ASMF-indehaveren skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data.	Ajourført »dataadgangstilladelse« til ASMF.«
d)	— en fremstiller af et [nyt] hjælpestof (hvis denne er anført i dossieret)	Fremstillingssted og alle fremstillingsoperationer skal forblive de samme.	
e)	— en fremstiller eller importør af færdigproduktet (herunder batchfrigivelsessteder eller kvalitetskontroltesteder)	Fremstillingsstedet eller kvalitetskontrolstedet samt alle fremstillingsoperationer skal forblive de samme.	

		Fremstilleren eller leverandøren skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data.	

2) I del B foretages følgende ændringer:

a) Nummer 1 affattes således:

»**1**	Ændring af navn eller adresse for en leverandør af en emballagekomponent eller en anordning i færdigproduktet (hvis dette er angivet i dossieret)	Leverandøren skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data. Fremstillingsstedet skal forblive det samme.«	

b) Nummer 3 ændres således:

i) Litra a) affattes således:

»**a)**	— et fremstillingssted for et virksomt stof, et mellemprodukt eller et færdigprodukt, et emballeringssted, en fremstiller med ansvar for import, en fremstiller med ansvar for batchfrigivelse, et sted, hvor der foretages batchkontrol, eller en leverandør af 1) et udgangsmateriale til et virksomt stof, 2) et reagens eller 3) et hjælpestof (hvis dette er angivet i dossieret)	Fjernelsen må ikke bero på kritiske mangler vedrørende fremstillingen. Der skal fortsat være mindst ét sted eller én fremstiller, som tidligere er blevet godkendt, til at varetage samme funktion som det/den/dem, der fjernes. Der skal fortsat være mindst ét sted eller én fremstiller med ansvar for batchfrigivelse inden for Den Europæiske Union eller Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde.«	

ii) Litra i) affattes således:

»**i)**	— en eller flere komponenter i smags- eller farvestofsystemet	Ændringen må ikke kunne påvirke færdigproduktets identitet, styrke, kvalitet, renhed, potens, sikkerhed eller effektivitet.	

		For veterinærlægemidler til oral anvendelse påvirker ændringen ikke absorberingen hos måldyrearten. Ingen ændring af dispenseringsformens funktionelle egenskaber, f.eks. henfaldstid, udløsningsprofil. Eventuelle mindre justeringer af formuleringen for at bevare den samlede vægt skal ske med et hjælpestof, som allerede udgør størstedelen af formuleringen for det færdige lægemiddel. Der er indledt stabilitetsundersøgelser i overensstemmelse med betingelserne i de relevante retningslinjer, International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (ICH/VICH), Ph. Eur. osv. (med angivelse af batchnumre),og relevante stabilitetsparametre er blevet vurderet i mindst to batcher af pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren skal råde over mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata, og stabilitetsprofilen skal svare til den nuværende registrerede situation. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion). Hvis det er relevant, skal der desuden gennemføres afprøvning af fotostabiliteten.«	

c) Nummer 4 affattes således:

»**4**	Ændring af fremstilleren af et udgangsmateriale, et reagens eller et mellemprodukt, der anvendes i fremstillingsprocessen for det virksomme stof, eller ændring af fremstilleren af det virksomme stof, hvis der ikke indgår et egnethedscertifikat fra Den Europæiske Farmakopé i det godkendte dossier		Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret.

a)	— ændring af fremstiller (herunder relevante kvalitetskontroltesteder), der indgår i samme lægemiddelkoncern som fremstiller, der i øjeblikket er godkendt	Ændringen må ikke finde anvendelse på et sterilt virksomt stof eller et biologisk eller immunologisk stof. Den nye fremstiller skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data. For udgangsmaterialer og reagenser er specifikationerne (herunder procesintern kontrol og analysemetoder for samtlige materialer) identiske med dem, der allerede er godkendt. For mellemprodukter og virksomme stoffer er specifikationer (herunder procesintern kontrol og analysemetoder for samtlige materialer), behandlingsmetode (herunder batchstørrelse) og detaljeret syntesevej identiske med dem, der allerede er godkendt. Hvis der anvendes materiale af human eller animalsk oprindelse i processen, anvender fremstilleren ikke nogen ny leverandør, for hvilken der kræves en vurdering af den virale sikkerhed eller af overholdelsen af den gældende udgave af »Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via human- og veterinærlægemidler«.	TSE-data, hvis det er relevant. Batchanalysedata for mindst to batcher (som minimums af pilotskala). Erklæring fra den sagkyndige person.
b)	— ændring af ordninger for kvalitetskontroltest af det virksomme stof: udskiftning eller tilføjelse af et sted, hvor der foretages batchkontrol eller test af det virksomme stof	Ændringen må ikke finde anvendelse på et sterilt virksomt stof eller et biologisk eller immunologisk stof. Fremstilleren eller stedet skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data.	

		Overførsel af metoden fra det gamle til det nye sted skal være afsluttet med positivt resultat.	
c)	— tilføjelse af et ny mikroniseringssted for det virksomme stof	Ændringen må ikke finde anvendelse på et sterilt virksomt stof eller et biologisk eller immunologisk stof. Fremstilleren eller stedet skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data. Ændringen må ikke fremkalde en negativ ændring af de fysisk-kemiske egenskaber. Specifikationerne for partikelstørrelse i det virksomme stof og den tilhørende analysemetode skal forblive de samme.	Batchanalysedata for mindst to sammenlignelige batcher (som minimums af pilotskala). Erklæring fra den sagkyndige person.«
d)	— nyt lagringssted til en mastercellebank eller en arbejdscellebanker	Der må ikke foretages ændringer i opbevaringsbetingelser, holdbarhed og specifikationer. Det nye sted skal allerede indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data.	

d) Nummer 9 affattes således:

»**9**	Ændring af batchstørrelse (herunder rammer for batchstørrelse) for et virksomt stof eller et mellemprodukt, der anvendes i fremstillingsprocessen for det virksomme stof	Ændringen må ikke finde anvendelse på et biologisk eller immunologisk stof. Ændringen må ikke påvirke processens reproducerbarhed negativt.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret. Testresultater for mindst to batcher i overensstemmelse med specifikationerne for den foreslåede batchstørrelse.«

		Der må kun foretages ændringer af fremstillingsmetoderne, som er blevet nødvendige som følge af forøgelse eller mindskning, f.eks. ibrugtagning af udstyr af en anden størrelse.	
a)	— en forøgelse på op til ti gange størrelsen på den oprindeligt godkendte batchstørrelse	Ændringen må ikke finde anvendelse på et sterilt virksomt stof. Det virksomme stof og alle mellemprodukter, reagenser, katalysatorer eller opløsningsmidler skal stadig være i overensstemmelse med de godkendte specifikationer.	
b)	— en mindskning på ned til en tiendedel af den oprindelige størrelse	Ændringen må ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller skyldes stabilitetsproblemer.	
c)	— en forøgelse på over ti gange størrelsen på den oprindeligt godkendte batchstørrelse	Ændringen må ikke finde anvendelse på et sterilt virksomt stof. De mellemprodukter, reagenser, katalysatorer eller opløsningsmidler, der anvendes i processen, skal forblive de samme. Det virksomme stof og alle mellemprodukter, reagenser, katalysatorer eller opløsningsmidler skal stadig være i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. Ændringen må ikke fremkalde en negativ ændring af det virksomme stofs kvalitative og kvantitative urenhedsprofil eller fysisk-kemiske egenskaber. Ændringen må ikke vedrøre den begrænsede del af en ASMF.	

ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/163/oj

EUT L af 31.1.2025

e) Nummer 11 ændres således:

i) Indledningen affattes således:

»**11**	Ændring af specifikationernes parametre eller grænseværdier for et virksomt stof eller et udgangsmateriale, mellemprodukt eller reagens, der anvendes i fremstillingsprocessen for det virksomme stof eller den indre emballage til det virksomme stof:	Ændringen må ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller opbevaringen, f.eks. ny ukvalificeret urenhed eller en ændring af de samlede urenheder. Ændringen må ikke være en følge af en forpligtelse fra tidligere vurderinger om at revidere specifikationernes grænseværdier (f.eks. i forbindelse med proceduren for ansøgning om markedsføringstilladelse eller en variationsprocedure i henhold til artikel 62 i forordning (EU) 2019/6), medmindre det tidligere er blevet vurderet og aftalt som led i en opfølgende foranstaltning i forbindelse med en tidligere procedure i henhold til forordning (EU) 2019/6.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret. Sammenligningstabel over gamle og nye parametre og grænseværdier i specifikationerne.«

ii) Litra a) affattes således:

»**a)**	— skærpelse af specifikationens grænseværdier for et virksomt stof, udgangsmateriale, mellemprodukt eller reagens, der anvendes i fremstillingsprocessen for det virksomme stof, for alle veterinærlægemidler, herunder produkter, der er underlagt officiel batchfrigivelse foretaget af kontrolmyndighed	Testproceduren skal forblive den samme, eller ændringer i testproceduren skal være af mindre betydning. Ændringen skal være inden for de nuværende godkendte grænseværdier.«	

iii) Litra b) udgår.

iv) Litra c) og d) affattes således:

»**c)**	— skærpelse af specifikationernes grænseværdier for den indre emballage til det virksomme stof	Testproceduren skal forblive den samme, eller ændringer i testproceduren skal være af mindre betydning.	

		Ændringen skal være inden for de nuværende godkendte grænseværdier.	
d)	— tilføjelse af en ny specifikationsparameter til specifikationen med tilhørende testmetode for et virksomt stof, udgangsmateriale, mellemprodukt eller reagens, der anvendes i fremstillingsprocessen for det virksomme stof	Den nye testmetode må ikke indebære en ny ikke-standardiseret teknik eller en ny måde at anvende en standardiseret teknik på. Den nye testmetode må ikke være en biologisk, immunologisk eller immunokemisk metode eller en metode, hvorved der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof (undtagen hvis metoden er en standardiseret mikrobiologisk metode, der er beskrevet i farmakopéen). Ændringen må ikke vedrøre en genotoksisk urenhed. Hvis den omfatter det endelige virksomme stof, bortset fra opløsningsmiddelrester, som skal være i overensstemmelse med ICH/VICH-grænserne, skal enhver ny kontrol af urenheder være i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats nationale farmakopé.	Oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, hvor det er relevant. Batchanalysedata for to produktionsbatcher (tre produktionsbatcher for biologiske produkter, medmindre andet er begrundet) af det relevante stof for alle specifikationsparametre. Hvis det er relevant, sammenlignelige udløsningsprofildata for færdigproduktet på mindst én pilotbatch indeholdende det virksomme stof, der er i overensstemmelse med den gældende og foreslåede specifikation. For planteveterinærlægemidler kan sammenlignelige data om disintegration være acceptable. Begrundelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller ASMF-indehaveren, alt efter hvad der er relevant, for den nye specifikationsparameter og grænseværdierne.«

v) Følgende tilføjes som litra e):

»**e)**	— tilføjelse af en ny specifikationsparameter til specifikationen med tilhørende testmetode for den indre emballage til det virksomme stof	Den nye testmetode må ikke indebære en ny ikke-standardiseret teknik eller en ny måde at anvende en standardiseret teknik på.	Oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, hvor det er relevant. Batchanalysedata for to batcher af den indre emballage for alle specifikationsparametre. Begrundelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller ASMF-indehaveren, alt efter hvad der er relevant, for den nye specifikationsparameter og grænseværdierne.«

f) Nummer 12 affattes således:

»**12**	Mindre ændringer:		
a)	— af en godkendt testprocedure — om et virksomt stof eller udgangsmateriale, reagens eller mellemprodukt, der anvendes i	Testmetoden må ikke være en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvorved der anvendes et biologisk reagens (omfatter ikke standardiserede mikrobiologiske metoder, der er beskrevet i farmakopéen)	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret, herunder en beskrivelse af analysemetoden, et resumé af valideringsdata og reviderede specifikationer for urenheder (hvis relevant).

	fremstillingsprocessen for det virksomme stof — om færdigproduktet — om et hjælpestof	Der skal være gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede testprocedure mindst er ækvivalent med den foregående. Der må ikke være foretaget nogen ændring af de samlede grænseværdier for urenhed der må ikke være påvist nye ukvalificerede urenheder. Analysemetoden skal forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode).	Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den nye test er ækvivalente.
b)	— af en godkendt testprocedure — om den indre emballage til det virksomme stof eller færdigproduktet	Der skal være gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede testprocedure mindst er ækvivalent med den foregående. Analysemetoden skal forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode). Evt. nye testmetoder må ikke indebære en ny ikke-standardiseret teknik eller en ny måde at anvende en standardiseret teknik på.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret, herunder en beskrivelse af analysemetoden og et resumé af valideringsdata. Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den nye test er ækvivalente.
c)	— af en godkendt testprocedure med henblik på procesintern test — om et virksomt stof — om færdigproduktet	Testmetoden må ikke være en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvorved der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret.

		Der skal være gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede testprocedure mindst er ækvivalent med den foregående. Der må ikke være foretaget nogen ændring af de samlede grænseværdier for urenhed der må ikke være påvist nye ukvalificerede urenheder. Analysemetoden skal forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode).	
d)	— af fremstillingsprocessen for et virksomt stof	Ændringen må ikke finde anvendelse på et biologisk eller immunologisk virksomt stof. Ændringen må ikke være en ændring af den geografiske oprindelse, fremstillingsmåde eller fremstilling af et planteveterinærlægemiddel. Ændringen må ikke fremkalde en negativ ændring af den kvalitative og kvantitative urenhedsprofil eller fysisk-kemiske egenskaber. Syntesevejen forbliver den samme, dvs. mellemprodukterne forbliver de samme, og der bruges ingen nye reagenser, katalysatorer eller opløsningsmidler i processen. Specifikationerne for det virksomme stof eller mellemprodukterne er uændrede. Ændringen må ikke vedrøre den begrænsede del af en ASMF.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret. Batchanalysedata (i et sammenligneligt tabelformat) for mindst to batcher (som minimum af pilotskala) fremstillet i overensstemmelse med den gældende godkendte og foreslåede proces.

e)	— af syntese eller fremstilling af et hjælpestof, der ikke er beskrevet i farmakopéen (hvis dette er angivet i dossieret), eller et nyt hjælpestof	Hjælpestoffer og alle mellemprodukter, reagenser, katalysatorer, opløsningsmidler eller procesintern kontrol skal stadig være i overensstemmelse med de godkendte specifikationer (f.eks. kvalitativ og kvantitativ urenhedsprofil). Adjuvanser og konserveringsmidler er ikke omfattet af dette punkt. Synteseveje og specifikationer skal være identiske, og der må ikke foretages nogen ændring af de fysisk-kemiske egenskaber.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret om batchdata, sammenlignelige data og specifikationer, alt efter hvad der er relevant.
f)	— af rammen for procesinterne grænseværdier for færdigproduktet	Ændringen må ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller skyldes stabilitetsproblemer. Ændringen skal vedrøre en procesintern test, som også indgår i specifikationen for færdigproduktet, ved frigivelsen, og de nye procesinterne grænseværdier skal ligge inden for den godkendte frigivelsesgrænse.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret. Sammenligningstabel over gamle og nye procesinterne grænseværdier.
g)	— af en godkendt ændringsstyringsprotokol for det virksomme stof, som ikke ændrer den strategi, der er fastlagt i protokollen	De mellemprodukter, reagenser, katalysatorer eller opløsningsmidler, der anvendes i processen, skal forblive de samme. Det virksomme stof og alle mellemprodukter, reagenser, katalysatorer eller opløsningsmidler skal stadig være i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. Der må ikke foretages nogen negativ ændring af den kvalitative og kvantitative urenhedsprofil eller af de fysisk-kemiske egenskaber. Ændringen må ikke vedrøre den begrænsede del af en ASMF. Ændringerne skal være inden for de nuværende godkendte grænseværdier. For biologiske veterinærlægemidler må denne ændring kun foretages, hvis der ikke kræves sammenlignelighed.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret.

		Der må ikke foretages ændringer af den geografiske oprindelse for, fremstillingsmåden for eller fremstillingen af en droge eller en drogetilberedning i et planteveterinærlægemiddel.	
h)	— af produktionsudstyr (hvis beskrevet i dossieret), herunder processer i forbindelse med udstyret	Ændringen må ikke medføre ændringer i produktionsprocessen eller produktets kvalitet.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret.
i)	af en godkendt testprocedure — om måle- eller administrationsudstyr	Der skal være gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede testprocedure mindst er ækvivalent med den foregående. Analysemetoden skal forblive den samme.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret, herunder en beskrivelse af analysemetoden og et resumé af valideringsdata. Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den nye test er ækvivalente.
j)	— i fremstillingsprocessen for færdigproduktet, herunder et mellemprodukt, der anvendes til fremstilling af færdigproduktet	Ændringen vedrører kun en fast oral doseringsform med umiddelbar frigivelse/oral opløsning, og det pågældende veterinærlægemiddel er ikke et biologisk/immunologisk veterinærlægemiddel eller planteveterinærlægemiddel. Fremstillingstrinnene forbliver de samme. Færdigproduktet/mellemprodukter/procesinterne materialer, der anvendes ved fremstillingen af færdigproduktet, skal stadig være i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. Ingen negativ ændring af den kvalitative og kvantitative urenhedsprofil eller af de fysisk-kemiske egenskaber. Den nye proces skal give et identisk produkt med hensyn til alle aspekter af kvalitet, sikkerhed og virkning. Der skal være igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst en batch af pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren skal have mindst tre måneders stabilitetsdata.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret. For faste doseringsformer: udløsningsprofildata fra en repræsentativ produktionsbatch og sammenlignelige data fra de sidste tre batcher fra den foregående proces; data om de næste to hele produktionsbatcher skal være tilgængelige efter anmodning eller indberettes, hvis de ligger uden for specifikationen (med foreslået foranstaltning). Begrundelse for ikke at forelægge en ny bioækvivalensundersøgelse i overensstemmelse med de relevante retningslinjer for biotilgængelighed/bioækvivalens. Batchanalysedata (i et sammenligneligt tabelformat) for mindst én batch fremstillet i overensstemmelse med både den gældende godkendte og den foreslåede proces.«

ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/163/oj

g) Nummer 13 affattes således:

»**13**	Ændringer af en testprocedure (herunder udskiftning eller tilføjelse):	Det virksomme stof/færdigproduktet må ikke være biologisk eller immunologisk. Der er gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede testprocedure mindst er ækvivalent med den foregående. Den nye testmetode må ikke indebære en ny ikke-standardiseret teknik eller en ny måde at anvende en standardiseret teknik på.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret og sammenlignelige valideringsdata, alt efter hvad der er relevant. I mangel af sammenlignelige valideringsdata, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den foreslåede test er ækvivalente. Dette krav gælder ikke, såfremt der tilføjes en ny testprocedure.«
a)	— for et reagens, der anvendes i fremstillingsprocessen for det virksomme stof, men som ikke har nogen væsentlig indflydelse på det virksomme stofs samlede kvalitet	Der må ikke være foretaget nogen ændring af de samlede grænseværdier for urenhed der må ikke være påvist nye ukvalificerede urenheder. Analysemetoden skal forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode).	
b)	— for den indre emballage til det virksomme stof		

h) Nummer 14 affattes således:

»**14**	Ændring af den kvalitative eller kvantitative sammensætning af den indre emballage til det virksomme stof	Sterile, flydende, biologiske eller immunologiske virksomme stoffer er ikke omfattet. Det nye emballeringsmateriale skal mindst være ækvivalent med det allerede godkendte materiale med hensyn til de relevante egenskaber. Der er indledt relevante stabilitetsundersøgelser under VICH-betingelser, og de relevante stabilitetsparametre er blevet vurderet i mindst to batcher i pilotskala eller industriel skala, og	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret. Relevante data om den nye emballage (f.eks. sammenlignelige data om permeabilitet, f.eks. for O_2, CO_2 og fugt), herunder en bekræftelse af, at materialet opfylder de relevante krav i farmakopéen eller EU-lovgivningen om plastmaterialer og -genstande i berøring med fødevarer. Hvis det er relevant, skal det dokumenteres, at der ikke forekommer nogen interaktion mellem indholdet og emballagematerialet (f.eks. ingen migration af komponenter af det foreslåede materiale til indholdet og intet tab af produktets komponenter i emballagen).

		ansøgeren har mindst tre måneders stabilitetsdata mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet. Hvis den foreslåede emballage er mere modstandsdygtig end den eksisterende, behøver de tre måneders stabilitetsdata dog ikke foreligge endnu. Undersøgelserne skal være afsluttet, og dataene skal straks videregives til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af holdbarhedsperioden/gentestperioden (med forslag til reaktion).	Sammenligningstabel over gamle og nye specifikationer, permeabilitetsdata og interaktionsdata for den indre emballage, alt efter hvad der er relevant.«

i) Nummer 18 affattes således:

»**18**	Ændring af færdigproduktets sammensætning (hjælpestoffer)	Ændringen må ikke finde anvendelse på et biologisk eller immunologisk veterinærlægemiddel. Ændringen må ikke kunne påvirke færdigproduktets identitet, styrke, kvalitet, renhed, potens, fysiske egenskaber, sikkerhed eller effektivitet. Eventuelle mindre justeringer af formuleringen for at bevare den samlede vægt skal ske med et hjælpestof, som allerede udgør størstedelen af formuleringen for det færdige lægemiddel. Ændringen må ikke påvirke lægemiddelformens funktionelle egenskaber, f.eks. henfaldstid eller udløsningsprofil.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret, herunder bekræftelse af stabiliteten.

		Der skal være indledt stabilitetsundersøgelser under de betingelser, der er fastsat af International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). de relevante stabilitetsparametre skal være vurderet i mindst to batcher af pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren skal have mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata. Stabilitetsprofilen skal svare til den nuværende registrerede situation. Hvis det er relevant, skal der desuden gennemføres afprøvning af fotostabiliteten.	
a)	— forhøjelse eller nedsættelse af en eller flere komponenter i smags- eller farvestofsystemet	De kvantitative ændringer må ikke overstige ± 10 % af den eksisterende koncentration af komponenten. Specifikationen for færdigproduktet må kun være ajourført med hensyn til udseende, lugt, smag og, hvis det er relevant, fjernelse af en identifikationstest. For veterinærlægemidler til oral anvendelse må ændringen ikke negativt påvirke absorberingen hos måldyrearten.	
b)	— mindre justeringer af den kvantitative sammensætning af færdigproduktet med hensyn til hjælpestoffer	De kvantitative ændringer må ikke overstige ± 10 % af den eksisterende koncentration af komponenten. Udløsningsprofilen for det ændrede produkt skal, hvis det er relevant, være fastsat ud fra mindst to batcher af pilotskala og skal være sammenlignelig med den foregående. Der må ikke forekomme væsentlige forskelle med hensyn til sammenlignelighed. For planteveterinærlægemidler, for hvilke det eventuelt ikke er muligt at foretage udløsningstest, svarer	

		henfaldstiden for det nye lægemiddel til den foregående. Ændringen må ikke være en følge af stabilitetsproblemer og må ikke resultere i potentielle sikkerhedsproblemer, f.eks. differentiering mellem styrker.	
c)	— tilføjelse eller udskiftning af en eller flere komponenter i smags- eller farvestofsystemet	Specifikationen for det færdige lægemiddel er kun ajourført med hensyn til udseende/lugt/smag og, hvis relevant, fjernelse af en identifikationstest. Alle nye foreslåede komponenter skal være i overensstemmelse med de relevante gældende forordninger. En ny komponent må ikke omfatte anvendelse af materialer af human eller animalsk oprindelse. Hvis det er relevant, påvirker ændringen ikke differentieringen mellem styrker og har ikke en negativ indvirkning på, om smagen kan accepteres. For veterinærlægemidler til oral anvendelse påvirker ændringen ikke absorberingen hos måldyrearten. For veterinærlægemidler til arter bestemt til fødevareproduktion er komponenten eller komponenterne i smags- eller farvesystemet tilladt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009 og de retsakter, der er vedtaget på grundlag heraf, før denne ændring gennemføres. Ændringen må ikke være en følge af stabilitetsproblemer og må ikke resultere i potentielle sikkerhedsproblemer, f.eks. differentiering mellem styrker.	Enten et egnethedscertifikat fra Den Europæiske Farmakopé for en ny komponent af animalsk oprindelse, der er udsat for TSE-risiko, eller, hvor det er relevant, dokumentation for, at den specifikke kilde til TSE-risikomaterialet tidligere er blevet vurderet af den kompetente myndighed med påvisning af, at den opfylder til den gældende vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler. Følgende information skal inkluderes for hvert materiale af denne type: Navn på fremstilleren, arter og væv, som materialet er afledt af, kildedyrenes oprindelsesland og anvendelsen heraf. Data til påvisning af, at det nye hjælpestof ikke påvirker testmetoderne for specifikationen for færdigproduktet, hvis det er relevant.«

j) Nummer 27, litra b), affattes således:

»**b)**	— tilføjelse af en ny procesintern test og nye procesinterne grænseværdier	Evt. nye testmetoder må ikke indebære en ny ikke-standardiseret teknik eller en ny måde at anvende en standardiseret teknik på. Den nye testmetode må ikke være en biologisk, immunologisk eller immunokemisk metode eller en metode, hvorved der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof (undtagen hvis metoden er en standardiseret mikrobiologisk metode, der er beskrevet i farmakopéen).	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret om metode samt validering, hvis det er relevant, batchdata og relevante sammenlignelige data.«

k) Nummer 44 affattes således:

»**44**	Indgivelse af et egnethedscertifikat fra Den Europæiske Farmakopé for et: — virksomt stof — udgangsmateriale, reagens eller mellemprodukt, der anvendes i fremstillingsprocessen for det virksomme stof — hjælpestof	Færdigproduktets specifikationer for frigivelse og holdbarhed skal forblive de samme. Uændrede (ekskl. skærpelse) supplerende (til Den Europæiske Farmakopé) specifikationer for urenheder (bortset fra opløsningsmiddelrester, forudsat de er i overensstemmelse med ICH/VICH) og produktspecifikke krav (f.eks. partikelstørrelsesprofiler og polymorf form), hvis det er relevant. Kun for virksomme stoffer: Det testes umiddelbart før anvendelsen, hvis der ikke indgår en gentestperiode i egnethedscertifikatet fra Den Europæiske Farmakopé, eller hvis der ikke allerede foreligger data i dossieret til støtte for en gentestperiode. For en droge eller en drogetilberedning skal fremstillingsmåden, den fysiske form, ekstraktionsmidlet og forholdet mellem medikament og ekstrakt forblive de samme.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret, herunder en kopi af det ajourførte egnethedscertifikat fra Den Europæiske Farmakopé og erklæringen fra den sagkyndige person, alt efter hvad der er relevant.«

		Fremstilleren skal allerede være godkendt eller indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data (gælder ikke for fremstillere/leverandører af udgangsmateriale, reagens og hjælpestof).	
a)	Ajourført certifikat	Fremstillingsprocessen for det virksomme stof, udgangsmateriale, reagens, mellemprodukt eller hjælpestof må ikke omfatte anvendelse af materiale af human eller animalsk oprindelse, eller hvis det er tilfældet, skal oplysninger om materiale af human eller animalsk oprindelse forblive uændrede. Hvis det virksomme stof ikke er et sterilt stof, men skal anvendes i et sterilt veterinærlægemiddel i overensstemmelse med egnethedscertifikatet, må fremstillingsprocessen ikke omfatte anvendelse af vand i de sidste trin i syntesen, eller hvis det er tilfældet, skal kvaliteten af det vand, der anvendes i sidste trin af syntesen, være uændret i forhold til den tidligere version af det forelagte egnethedscertifikat.	
b)	Nyt certifikat	Fremstillingsprocessen for virksomt stof, udgangsmateriale, reagens, mellemprodukt eller hjælpestof må ikke indebære anvendelse af materiale af human eller animalsk oprindelse. Det virksomme stof/udgangsmaterialet/reagenset/mellemproduktet/hjælpestoffet er ikke sterilt. Hvis det virksomme stof ikke er et sterilt stof, men skal anvendes i et sterilt veterinærlægemiddel i overensstemmelse med egnethedscertifikatet, må fremstillingsprocessen ikke omfatte anvendelse af vand i de sidste trin i syntesen, eller hvis det er tilfældet, skal det virksomme stof være frit for bakterielle endotoksiner.	

l) Nummer 45 udgår.

m) Nummer 46 affattes således:

»**46**	Indgivelse af et ajourført TSE-egnethedscertifikat fra Den Europæiske Farmakopé fra en allerede godkendt fremstiller for et: — virksomt stof — udgangsmateriale, reagens eller mellemprodukt, der anvendes i fremstillingsprocessen for det virksomme stof — hjælpestof	Der er ikke sket nogen ændring i materialekilde. Vurderingen af den virale risiko er uændret. Hvis gelatine fremstillet af knogler skal anvendes i et veterinærlægemiddel til parenteral anvendelse, må det kun fremstilles i overensstemmelse med de relevante krav. Fremstilleren skal allerede være godkendt eller indgå i Unionens IT-systemer til lagring og levering af organisatoriske data (gælder ikke for fremstillere/leverandører af udgangsmateriale, reagens og hjælpestof).	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret, herunder en kopi af det ajourførte egnethedscertifikat fra Den Europæiske Farmakopé og erklæringen fra den sagkyndige person, alt efter hvad der er relevant. Hvis det er relevant, et dokument med oplysninger om eventuelle materialer, der ligger inden for anvendelsesområdet for vejledningen om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler, herunder dem, der bruges til fremstilling af det virksomme stof/hjælpestoffet. Følgende information skal inkluderes for hvert materiale af denne type: Navn på fremstilleren, arter og væv, som materialet er afledt af, kildedyrenes oprindelsesland og anvendelsen heraf. Disse oplysninger skal indgå i en ajourført TSE-tabel A (og B, hvis det er relevant).«

3) I del C foretages følgende ændringer:

a) Nummer 4 affattes således:

»**4**	Ændring af produktresumé, etikettering eller indlægsseddel, som har til formål at gennemføre udfaldet af en procedure eller henstilling fra den kompetente myndighed eller Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende risikostyringsforanstaltninger ved lægemiddelovervågning af veterinærlægemidler	Denne ændring må kun finde anvendelse, hvis der ikke kræves nye eller supplerende data til en vurdering. De foreslåede ændringer af produktresumé, etikettering og indlægsseddel skal være identiske med den ordlyd, der er aftalt med den nationale kompetente myndighed eller Det Europæiske Lægemiddelagentur.	Henvisning til den kompetente myndigheds eller agenturets godkendelse/vurdering«.

b) Nummer 7 affattes således:

»**7**	Tilføjelse eller ændring af forpligtelser og betingelser i en markedsføringstilladelse, herunder risikostyringsplanen	Ordlyden må kun omfatte den ordlyd, der er aftalt med den nationale kompetente myndighed eller Det Europæiske Lægemiddelagentur.	Henvisning til den kompetente myndigheds eller agenturets godkendelse/vurdering«.

c) Nummer 10, litra d), affattes således:

»**d)**	— udskiftning af oplysninger på den indre eller ydre emballage med en forkortelse eller et piktogram (inkl. oprindelig tilføjelse)	Den nye forkortelse eller det nye piktogram er medtaget i bilag I eller II til gennemførelsesforordning (EU) 2024/875.	

	— udskiftning af en eksisterende forkortelse eller et eksisterende piktogram på den indre eller ydre emballage, som ikke er i overensstemmelse med Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2024/875 (*), med en anden forkortelse eller et andet piktogram	Tilføjelsen har ikke nogen negativ indvirkning på mærkningens læsbarhed.	

(*) Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2024/875 af 21. marts 2024 om oprettelse af en liste over forkortelser og piktogrammer, som er almindelige i hele Unionen, og som skal påføres veterinærlægemidlers emballage, jf. artikel 10, stk. 2, og artikel 11, stk. 3, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 (EUT L, 2024/875, 22.3.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/875/oj).«

d) I nummer 10 tilføjes følgende som litra f):

»**f)**	Tilpasning af produktoplysningerne til kravene i artikel 9 i Kommissionens delegerede forordning (EU) 2024/1159 (*)	Denne ændring må kun finde anvendelse, hvis der ikke kræves nye eller supplerende data til en vurdering.	

(*) Kommissionens delegerede forordning (EU) 2024/1159 af 7. februar 2024 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 for så vidt angår fastsættelse af regler om passende foranstaltninger til at sikre en effektiv og sikker anvendelse af veterinærlægemidler, der er godkendt og ordineret til oral indgivelse via anden vej end gennem foderlægemidler, og som indgives af den, der er ansvarlig for dyr bestemt til fødevareproduktion (EUT L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).«

4) Del D, nummer 1, affattes således:

»**1**	Ændring af navn eller adresse for indehaveren af et VAMF-certifikat for biologiske produkter	Indehaveren af VAMF-certifikatet skal forblive den samme retlige enhed.	Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret, alt efter hvad der er relevant.«