Επίσημη Εφημερίδα
της Ευρωπαϊκής Ένωσης

EL
Σειρά L

2025/163

31.1.2025

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2025/163 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 30ής Ιανουαρίου 2025

για την τροποποίηση του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/17 για την κατάρτιση καταλόγου με τις τροποποιήσεις για τις οποίες δεν απαιτείται αξιολόγηση σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 11ης Δεκεμβρίου 2018, για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ [1], και ιδίως το άρθρο 60 παράγραφος 1,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Στις 8 Ιανουαρίου 2021 η Επιτροπή, όπως απαιτείται βάσει του άρθρου 60 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 και λαμβάνοντας υπόψη τα κριτήρια που απαριθμούνται στο άρθρο 60 παράγραφος 2 του εν λόγω κανονισμού, εξέδωσε τον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2021/17 της Επιτροπής [2] για την κατάρτιση καταλόγου με τις τροποποιήσεις για τις οποίες δεν απαιτείται αξιολόγηση σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6.

(2) Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων και η ομάδα συντονισμού για τα κτηνιατρικά φάρμακα συνέστησαν στην Επιτροπή να επικαιροποιήσει το παράρτημα του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/17, με βάση την αποκτηθείσα πείρα και την επιστημονική και τεχνική πρόοδο.

(3) Ο κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2024/1159 της Επιτροπής [3] θεσπίζει κανόνες όσον αφορά τα κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής και ασφαλούς χρήσης κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν εγκριθεί και συνταγογραφούνται για χορήγηση από το στόμα μέσω άλλων οδών πλην των φαρμακούχων ζωοτροφών και χορηγούνται από τον εκτροφέα ζώων σε τροφοπαραγωγικά ζώα. Οι πληροφορίες προϊόντος για κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί πριν από την ημερομηνία εφαρμογής του εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού πρέπει να προσαρμοστούν, εάν είναι αναγκαίο, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του άρθρου 9 παράγραφοι 1 και 2 του εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού και, ως εκ τούτου, ενδεχομένως να απαιτείται αλλαγή στους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Στο παράρτημα του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/17 θα πρέπει να συμπεριληφθούν αλλαγές που προκύπτουν από την ανάγκη εξασφάλισης συμμόρφωσης με τον κατ' εξουσιοδότηση κανονισμό (ΕΕ) 2024/1159 και για τις οποίες δεν απαιτείται επιστημονική αξιολόγηση.

(4) Η Επιτροπή αξιολόγησε με βάση τους όρους που καθορίζονται στο άρθρο 60 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 τις αλλαγές που απαιτούνται όσον αφορά την άδεια κυκλοφορίας για την εφαρμογή του άρθρου 9 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2024/1159 προκειμένου να προσδιορίσει ποιες από τις αλλαγές αυτές δεν απαιτούν αξιολόγηση και την τεκμηρίωση που πρέπει να υποβληθεί μαζί με την αίτηση για την τροποποίηση για την οποία δεν απαιτείται αξιολόγηση.

(5) Ως εκ τούτου, ο εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/17 θα πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως.

(6) Η έναρξη εφαρμογής του παρόντος κανονισμού θα πρέπει να μετατεθεί χρονικά, ώστε να μπορέσει ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων να προβεί στις αναγκαίες προσαρμογές στη βάση δεδομένων που χρησιμοποιείται για την υποβολή των τροποποιήσεων για τις οποίες δεν απαιτείται αξιολόγηση.

[1] ΕΕ L 4 της 7.1.2019, σ. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/2022-01-28.

[2] Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/17 της Επιτροπής, της 8ης Ιανουαρίου 2021, για την κατάρτιση καταλόγου με τις τροποποιήσεις για τις οποίες δεν απαιτείται αξιολόγηση σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 7 της 11.1.2021, σ. 22, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/17/oj).

[3] Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2024/1159 της Επιτροπής, της 7ης Φεβρουαρίου 2024, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου με τη θέσπιση κανόνων όσον αφορά τα κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής και ασφαλούς χρήσης κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν εγκριθεί και συνταγογραφούνται για χορήγηση από το στόμα μέσω άλλων οδών πλην των φαρμακούχων ζωοτροφών και χορηγούνται από τον εκτροφέα ζώων σε ζώα παραγωγής τροφίμων (ΕΕ L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).

(7) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής κτηνιατρικών φαρμάκων,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

Το παράρτημα του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/17 τροποποιείται σύμφωνα με το παράρτημα του παρόντος κανονισμού.

Άρθρο 2

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Εφαρμόζεται από τις 20 Απριλίου 2025.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 30 Ιανουαρίου 2025.

Για την Επιτροπή
Η Πρόεδρος
Ursula VON DER LEYEN

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Το παράρτημα του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/17 τροποποιείται ως εξής:

1. στο μέρος Α, η καταχώριση 1 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**1**	Μεταβολή στο όνομα ή στη διεύθυνση:		
α)	— του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας·	Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι ήδη καταχωρισμένος στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων.	
β)	— του παρασκευαστή ή του προμηθευτή δραστικής ουσίας, αρχικού υλικού, αντιδραστηρίου ή ενδιάμεσου προϊόντος που χρησιμοποιείται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας ή σε χώρο δοκιμών ελέγχου ποιότητας (όταν προσδιορίζεται στον φάκελο) όταν δεν περιλαμβάνεται στον εγκεκριμένο φάκελο πιστοποιητικό καταλληλότητας (CEP) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας·	Η μονάδα (χώρος) παρασκευής ή ο χώρος ελέγχου ποιότητας και όλες οι διαδικασίες παρασκευής παραμένουν τα ίδια. Ο παρασκευαστής ή ο προμηθευτής είναι ήδη καταχωρισμένοι στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων (δεν ισχύει για τους παρασκευαστές/προμηθευτές αρχικών υλικών και αντιδραστηρίων).	
γ)	— του κατόχου κύριου αρχείου δραστικής ουσίας·	Ο χώρος παρασκευής και όλες οι διαδικασίες παρασκευής παραμένουν τα ίδια. Ο κάτοχος κύριου αρχείου δραστικής ουσίας είναι ήδη καταχωρισμένος στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων.	Επικαιροποιημένο “έγγραφο πρόσβασης” στο κύριο αρχείο δραστικής ουσίας.»
δ)	— του παρασκευαστή ενός [νέου] εκδόχου (όταν προσδιορίζεται στον φάκελο)·	Ο χώρος παρασκευής και όλες οι διαδικασίες παρασκευής παραμένουν τα ίδια.	
ε)	— του παρασκευαστή ή του εισαγωγέα του τελικού προϊόντος (συμπεριλαμβανομένων των χώρων έγκρισης παρτίδων ή δοκιμών ελέγχου ποιότητας).	Η μονάδα (χώρος) παρασκευής ή ο χώρος ελέγχου ποιότητας και όλες οι διαδικασίες παρασκευής παραμένουν τα ίδια.	

		Ο παρασκευαστής ή ο προμηθευτής είναι ήδη καταχωρισμένοι στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων.	

2. το μέρος Β τροποποιείται ως εξής:

α) η καταχώριση 1 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**1**	Μεταβολή στο όνομα ή στη διεύθυνση του προμηθευτή συστατικού ή βοηθήματος συσκευασίας του τελικού προϊόντος (όταν αναφέρονται στον φάκελο):	Ο προμηθευτής είναι ήδη καταχωρισμένος στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων. Ο χώρος παρασκευής παραμένει ο ίδιος.»	

β) η καταχώριση 3 τροποποιείται ως εξής:

i) το στοιχείο α) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**α)**	— χώρου παρασκευής δραστικής ουσίας, ενδιάμεσου ή τελικού προϊόντος, χώρου συσκευασίας, παρασκευαστή υπεύθυνου για την εισαγωγή, παρασκευαστή υπεύθυνου για την έγκριση παρτίδων, χώρου όπου πραγματοποιείται ο έλεγχος παρτίδων, ή προμηθευτή 1) αρχικού υλικού δραστικής ουσίας, 2) αντιδραστηρίου ή 3) εκδόχου (όταν αναφέρονται στον φάκελο)·	Η κατάργηση δεν οφείλεται σε κρίσιμες ελλείψεις ως προς την παρασκευή. Παραμένει τουλάχιστον ένας χώρος ή παρασκευαστής απ' αυτούς που είχαν εγκριθεί προηγουμένως, ο οποίος εκτελεί την ίδια λειτουργία με τον χώρο ή τον παρασκευαστή που καταργείται. Παραμένει τουλάχιστον ένας χώρος ή παρασκευαστής υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης ή του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου.»	

ii) το στοιχείο ϑ) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**ϑ)**	— συστατικού ή συστατικών του συστήματος αρωματισμού ή του συστήματος χρωματισμού·	Η μεταβολή δεν μπορεί να επηρεάσει την ταυτότητα, την περιεκτικότητα, την ποιότητα, την καθαρότητα, τη δραστικότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος.	

		Όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακα για χρήση από το στόμα, η μεταβολή δεν επηρεάζει την πρόσληψη από το ζωικό είδος-στόχο. Καμία μεταβολή των λειτουργικών χαρακτηριστικών της φαρμακοτεχνικής μορφής, π.χ. του χρόνου αποσάθρωσης, των χαρακτηριστικών διαλυτότητας. Κάθε ήσσονος σημασίας μεταβολή της σύνθεσης προκειμένου να διατηρηθεί το ολικό βάρος θα πρέπει να διενεργείται με έκδοχο που αποτελεί ήδη σημαντικό στοιχείο στη σύνθεση του τελικού προϊόντος. Έχουν ξεκινήσει μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις συνθήκες που καθορίζονται στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, βάσει της Διεθνούς διάσκεψης για την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για την έγκριση κτηνιατρικών φαρμάκων (στο εξής: ICH/VICH), της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας κ.λπ., (με ένδειξη των αριθμών παρτίδας) και οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί σε τουλάχιστον δύο παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ο αιτών διαθέτει ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας 3 τουλάχιστον μηνών και τα χαρακτηριστικά σταθερότητας είναι παρόμοια με την υφιστάμενη καταγεγραμμένη κατάσταση. Διαβεβαιώνεται, επίσης, ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα). Επιπλέον, κατά περίπτωση, διενεργούνται δοκιμές φωτοσταθερότητας.»	

γ) η καταχώριση 4 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**4**	Μεταβολή του παρασκευαστή αρχικού υλικού, αντιδραστηρίου ή ενδιάμεσου προϊόντος που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας ή μεταβολή του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας, όταν στον εγκεκριμένο φάκελο δεν συμπεριλαμβάνεται πιστοποιητικό καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας:		Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου

α)	— μεταβολή του παρασκευαστή (συμπεριλαμβανομένων των σχετικών χώρων δοκιμών ελέγχου ποιότητας) που αποτελεί μέρος του ίδιου φαρμακευτικού ομίλου με τον υπάρχοντα εγκεκριμένο παρασκευαστή·	Η μεταβολή δεν εφαρμόζεται σε στείρα δραστική ουσία ή βιολογική ή ανοσολογική ουσία. Ο νέος παρασκευαστής είναι ήδη καταχωρισμένος στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων. Για τα αρχικά υλικά και τα αντιδραστήρια, οι προδιαγραφές (συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων κατά τη διεργασία, των μεθόδων ανάλυσης όλων των υλικών) είναι ίδιες με τις ήδη εγκεκριμένες. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα και την ή τις δραστικές ουσίες, οι προδιαγραφές (συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων κατά τη διεργασία, των μεθόδων ανάλυσης όλων των υλικών), η μέθοδος παρασκευής (συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους παρτίδας) και ο αναλυτικός τρόπος σύνθεσης είναι ίδια με τα ήδη εγκεκριμένα. Όταν χρησιμοποιούνται υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης στη διεργασία, ο παρασκευαστής δεν χρησιμοποιεί νέο προμηθευτή για τον οποίο απαιτείται αξιολόγηση της ασφάλειας όσον αφορά τους ιούς ή της συμμόρφωσης με το ισχύον “Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products” (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση).	Στοιχεία ΜΣΕ, ανάλογα με την περίπτωση. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για τουλάχιστον δύο παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα). Δήλωση του ειδικευμένου ατόμου.
β)	— μεταβολές στις ρυθμίσεις δοκιμών ελέγχου της ποιότητας για τη δραστική ουσία: αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου όπου πραγματοποιούνται ο έλεγχος ή οι δοκιμές παρτίδων της δραστικής ουσίας·	Η μεταβολή δεν εφαρμόζεται σε στείρα δραστική ουσία ή βιολογική ή ανοσολογική ουσία. Ο νέος παρασκευαστής ή ο χώρος είναι ήδη καταχωρισμένοι στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων.	

		Η μεταφορά της μεθόδου από τον παλαιό στον νέο χώρο έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς.	
γ)	— προσθήκη νέου χώρου μικροκονιοποίησης για τη δραστική ουσία·	Η μεταβολή δεν εφαρμόζεται σε στείρα δραστική ουσία ή βιολογική ή ανοσολογική ουσία. Ο νέος παρασκευαστής ή ο χώρος είναι ήδη καταχωρισμένοι στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων. Η μεταβολή δεν προκαλεί αλλοίωση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων. Οι προδιαγραφές μεγέθους σωματιδίων για τη δραστική ουσία και η αντίστοιχη μέθοδος ανάλυσης παραμένουν οι ίδιες.	Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για τουλάχιστον δύο συγκριτικές παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα). Δήλωση του ειδικευμένου ατόμου.»
δ)	— νέος χώρος αποθήκευσης κύριας τράπεζας κυττάρων ή τράπεζας κυττάρων εργασίας.	Οι συνθήκες αποθήκευσης, η διάρκεια ζωής και οι προδιαγραφές δεν μεταβάλλονται. Ο νέος χώρος είναι ήδη καταχωρισμένος στα συστήματα τεχνολογίας πληροφοριών (ΤΠ) της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων.	

δ) η καταχώριση 9 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**9**	Μεταβολή του μεγέθους παρτίδας (συμπεριλαμβανομένου του εύρους τιμών μεγέθους παρτίδας) της δραστικής ουσίας ή του ενδιάμεσου προϊόντος που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας:	Η μεταβολή δεν εφαρμόζεται σε βιολογική ή ανοσολογική ουσία. Η μεταβολή δεν επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγιμότητα της διεργασίας.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου. Αποτελέσματα δοκιμών τουλάχιστον δύο παρτίδων σύμφωνα με τις προδιαγραφές για το προτεινόμενο μέγεθος παρτίδας.»

		Μεταβολές στις μεθόδους παρασκευής είναι μόνον εκείνες που είναι αναγκαίες λόγω αύξησης ή μείωσης του μεγέθους της παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους.	
α)	— έως και δεκαπλάσια αύξηση σε σύγκριση με το αρχικά εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας·	Η μεταβολή δεν εφαρμόζεται σε στείρα δραστική ουσία. Η δραστική ουσία και όλα τα ενδιάμεσα προϊόντα, αντιδραστήρια, καταλύτες ή διαλύτες εξακολουθούν να συμμορφώνονται προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές.	
β)	— έως και δεκαπλάσια μείωση·	Η μεταβολή δεν είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.	
γ)	— υπερδεκαπλάσια αύξηση σε σύγκριση με το αρχικά εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας.	Η μεταβολή δεν εφαρμόζεται σε στείρα δραστική ουσία. Τα ενδιάμεσα προϊόντα, τα αντιδραστήρια, οι καταλύτες ή οι διαλύτες που χρησιμοποιούνται στη διεργασία παραμένουν τα ίδια. Η δραστική ουσία και όλα τα ενδιάμεσα προϊόντα, αντιδραστήρια, καταλύτες ή διαλύτες εξακολουθούν να συμμορφώνονται προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Η μεταβολή δεν επιφέρει αρνητική μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων ή στις φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας. Η μεταβολή δεν αφορά το εμπιστευτικό τμήμα ενός κύριου αρχείου δραστικής ουσίας.	

ε) η καταχώριση 11 τροποποιείται ως εξής:

i) η εισαγωγική φράση αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**11**	Μεταβολή στις παραμέτρους ή στα όρια των προδιαγραφών δραστικής ουσίας, αρχικού υλικού, ενδιάμεσου προϊόντος ή αντιδραστηρίου που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας ή της στοιχειώδους συσκευασίας της δραστικής ουσίας:	Η μεταβολή δεν είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή την αποθήκευση (π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης ή μεταβολής των συνολικών προσμείξεων). Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια οποιασδήποτε δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών [π.χ. δέσμευσης η οποία αναλήφθηκε κατά τη διαδικασία της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης σύμφωνα με το άρθρο 62 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6], εκτός αν έχει αξιολογηθεί και συμφωνηθεί προηγουμένως ως μέρος επακόλουθου μέτρου στο πλαίσιο προηγούμενης διαδικασίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου. Συγκριτικός πίνακας προηγούμενων και νέων παραμέτρων και ορίων προδιαγραφών.»

ii) το στοιχείο α) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**α)**	— επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών δραστικής ουσίας, αρχικού υλικού, ενδιάμεσου προϊόντος ή αντιδραστηρίου που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας για όλα τα κτηνιατρικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που υπόκεινται σε έγκριση παρτίδων από επίσημη αρχή ελέγχου.	Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας. Οι μεταβολές πρέπει να είναι εντός των ισχυόντων εγκεκριμένων ορίων.»	

iii) το στοιχείο β) απαλείφεται·

iv) τα στοιχεία γ) και δ) αντικαθίστανται από το ακόλουθο κείμενο:

«**γ)**	— επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών της στοιχειώδους συσκευασίας της δραστικής ουσίας·	Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.	

		Η μεταβολή πρέπει να είναι εντός των ισχυόντων εγκεκριμένων ορίων.	
δ)	— προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφών στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής για δραστική ουσία, αρχικό υλικό, ενδιάμεσο προϊόν ή αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	Η νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο. Η νέα μέθοδος δοκιμής δεν είναι βιολογική, ανοσολογική ή ανοσοχημική μέθοδος, ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία, εκτός αν η συγκεκριμένη μέθοδος είναι τυποποιημένη μικροβιολογική μέθοδος της φαρμακοποιίας. Η μεταβολή δεν αφορά γονιδιοτοξική πρόσμειξη. Εάν αφορά την τελική δραστική ουσία, εκτός από τους υπολειπόμενους διαλύτες που πρέπει να συμφωνούν με τα όρια ICH/VICH, οποιοσδήποτε νέος έλεγχος προσμείξεων πρέπει να είναι σύμφωνος με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή την εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.	Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και, ανάλογα με την περίπτωση, στοιχεία επικύρωσης. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) της σχετικής δραστικής ουσίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για τουλάχιστον μία πιλοτική παρτίδα που περιέχει τη δραστική ουσία σε συμμόρφωση με την υφιστάμενη και την προτεινόμενη προδιαγραφή. Για κτηνιατρικά φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης. Αιτιολόγηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, για τη νέα παράμετρο προδιαγραφής και τα όρια.»

ν) προστίθεται το ακόλουθο στοιχείο ε):

«**ε)**	— προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφών στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής για τη στοιχειώδη συσκευασία της δραστικής ουσίας.	Η νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.	Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και, ανάλογα με την περίπτωση, στοιχεία επικύρωσης. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της στοιχειώδους συσκευασίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών. Αιτιολόγηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, για τη νέα παράμετρο προδιαγραφής και τα όρια.»

στ) η καταχώριση 12 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**12**	Ήσσονος σημασίας μεταβολές:		
α)	— σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής· — για δραστική ουσία ή αρχικό υλικό, αντιδραστήριο ή ενδιάμεσο προϊόν που	Η μέθοδος δοκιμής δεν είναι βιολογική, ανοσολογική ή ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου, συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης, περίληψης των στοιχείων επικύρωσης και αναθεωρημένων προδιαγραφών για προσμείξεις (ανάλογα με την περίπτωση).

	χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας· — για το τελικό προϊόν· — για έκδοχο.	Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η επικαιροποιημένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής. Δεν υπάρχουν αλλαγές στα όρια συνολικών προσμείξεων· δεν ανιχνεύονται νέες απροσδιόριστες προσμείξεις. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή του μήκους της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).	Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες.
β)	— σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής· — για τη στοιχειώδη συσκευασία της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος.	Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η επικαιροποιημένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή του μήκους της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος). Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου, συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης και περίληψης των στοιχείων επικύρωσης. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες.
γ)	— σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής για δοκιμή κατά τη διεργασία· — για δραστική ουσία· — για το τελικό προϊόν.	Η μέθοδος δοκιμής δεν είναι βιολογική, ανοσολογική ή ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου.

		Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η επικαιροποιημένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής. Δεν υπάρχουν αλλαγές στα όρια συνολικών προσμείξεων· δεν ανιχνεύονται νέες απροσδιόριστες προσμείξεις. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή του μήκους της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).	
δ)	— στη διεργασία παρασκευής δραστικής ουσίας·	Η μεταβολή δεν εφαρμόζεται σε βιολογική ή ανοσολογική δραστική ουσία. Η μεταβολή δεν αφορά τη γεωγραφική πηγή, τον τρόπο παρασκευής ή την παραγωγή κτηνιατρικής φαρμακευτικής ουσίας φυτικής προέλευσης. Η μεταβολή δεν επιφέρει αρνητική μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων ή στις φυσικοχημικές ιδιότητες. Ο τρόπος σύνθεσης παραμένει ο ίδιος, δηλαδή οι ενδιάμεσες ουσίες είναι ίδιες και δεν χρησιμοποιούνται νέα αντιδραστήρια, καταλύτες ή διαλύτες στη διεργασία. Οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας παραμένουν αμετάβλητες. Η μεταβολή δεν αφορά το εμπιστευτικό τμήμα ενός κύριου αρχείου δραστικής ουσίας.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) τουλάχιστον δύο παρτίδων (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα) που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την τρέχουσα εγκεκριμένη και την προτεινόμενη διεργασία.

ε)	— στη σύνθεση ή ανάκτηση ενός εκδόχου εκτός φαρμακοποιίας (όταν περιγράφεται στον φάκελο) ή ενός νέου εκδόχου·	Τα έκδοχα και όλα τα ενδιάμεσα προϊόντα, αντιδραστήρια, καταλύτες, διαλύτες ή έλεγχοι κατά τη διεργασία εξακολουθούν να συμμορφώνονται προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές (π.χ. ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων). Οι ανοσοενισχυτικές ουσίες και τα συντηρητικά αποκλείονται από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας καταχώρισης. Ο τρόπος σύνθεσης και οι προδιαγραφές παραμένουν τα ίδια και δεν αλλάζουν οι φυσικοχημικές ιδιότητες.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου για τα στοιχεία παρτίδων, τα συγκριτικά στοιχεία και τις προδιαγραφές, ανάλογα με την περίπτωση.
στ)	— σε εύρος ορίων κατά τη διεργασία για το τελικό προϊόν·	Η μεταβολή δεν είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας. Η μεταβολή αφορά δοκιμή κατά τη διεργασία, η οποία αποτελεί επίσης μέρος των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος κατά την έγκριση κυκλοφορίας, και το νέο εύρος ορίων κατά τη διεργασία βρίσκεται εντός του εγκεκριμένου ορίου για την έγκριση κυκλοφορίας.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου. Συγκριτικός πίνακας προηγούμενων και νέων ορίων κατά τη διεργασία.
ζ)	— σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών της δραστικής ουσίας οι οποίες δεν αλλάζουν τη στρατηγική που ορίζεται στο πρωτόκολλο·	Τα ενδιάμεσα προϊόντα, τα αντιδραστήρια, οι καταλύτες ή οι διαλύτες που χρησιμοποιούνται στη διεργασία παραμένουν τα ίδια. Η δραστική ουσία και όλα τα ενδιάμεσα προϊόντα, αντιδραστήρια, καταλύτες ή διαλύτες εξακολουθούν να συμμορφώνονται προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Δεν υπάρχει αρνητική μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων ούτε στις φυσικοχημικές ιδιότητες. Η μεταβολή δεν αφορά το εμπιστευτικό τμήμα ενός κύριου αρχείου δραστικής ουσίας. Οι μεταβολές πρέπει να είναι εντός των ισχυόντων εγκεκριμένων ορίων. Στην περίπτωση βιολογικών προϊόντων, η μεταβολή αυτή είναι εφικτή μόνον εφόσον δεν απαιτείται συγκρισιμότητα.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου.

		Αποκλείονται μεταβολές στη γεωγραφική πηγή, στον τρόπο παρασκευής ή στην παραγωγή φυτικής ουσίας ή φυτικού παρασκευάσματος κτηνιατρικού φαρμάκου φυτικής προέλευσης.	
η)	— σε εξοπλισμό παραγωγής (όταν περιγράφεται στον φάκελο), συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών που σχετίζονται με τον εξοπλισμό·	Η μεταβολή δεν πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές ή τροποποιήσεις της διεργασίας παραγωγής ή της ποιότητας του προϊόντος.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου.
θ)	σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής — για συσκευή μέτρησης ή χορήγησης·	Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η επικαιροποιημένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου, συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης και περίληψης των στοιχείων επικύρωσης. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες.
ι)	— στη διεργασία παρασκευής του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου ενός ενδιάμεσου προϊόντος που χρησιμοποιείται για την παρασκευή του τελικού προϊόντος	Η μεταβολή αφορά μόνο στερεή φαρμακοτεχνική μορφή άμεσης αποδέσμευσης που χορηγείται από το στόμα/πόσιμο διάλυμα και το εν λόγω κτηνιατρικό φάρμακο δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φάρμακο ή κτηνιατρικό φάρμακο φυτικής προέλευσης. Τα στάδια παρασκευής παραμένουν τα ίδια. Το τελικό προϊόν, τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά τη διεργασία παρασκευής του τελικού προϊόντος εξακολουθούν να συμμορφώνονται προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Δεν υπάρχει αρνητική μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων ούτε στις φυσικοχημικές ιδιότητες. Η νέα διεργασία πρέπει να καταλήξει σε ταυτόσημο προϊόν ως προς όλες τις πτυχές της ποιότητας, της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας. Έχουν ξεκινήσει σχετικές μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για τουλάχιστον μία παρτίδα πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ο αιτών διαθέτει στοιχεία σταθερότητας 3 τουλάχιστον μηνών.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου. Για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές: στοιχεία για τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας μιας αντιπροσωπευτικής παρτίδας παραγωγής και συγκριτικά στοιχεία για τις τρεις τελευταίες παρτίδες από την προηγούμενη διεργασία· εάν ζητηθεί, πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής, ή να αναφέρονται σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα). Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα/βιοϊσοδυναμία. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για μία τουλάχιστον παρτίδα παρασκευασμένη σύμφωνα με την τρέχουσα εγκεκριμένη και την προτεινόμενη διεργασία.»

ζ) η καταχώριση 13 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**13**	Μεταβολές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή της προσθήκης):	Η δραστική ουσία / το τελικό προϊόν δεν είναι βιολογικό ή ανοσολογικό. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η επικαιροποιημένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής. Η νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου και των συγκριτικών στοιχείων επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση. Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν συγκριτικά στοιχεία επικύρωσης, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.»
α)	— για αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας αλλά το οποίο δεν έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας·	Δεν υπάρχουν αλλαγές στα όρια συνολικών προσμείξεων· δεν ανιχνεύονται νέες απροσδιόριστες προσμείξεις. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή του μήκους της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).	
β)	— για τη στοιχειώδη συσκευασία της δραστικής ουσίας		

η) η καταχώριση 14 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**14**	Μεταβολή στην ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας της δραστικής ουσίας.	Αποκλείονται οι στείρες, οι υγρές, οι βιολογικές ή οι ανοσολογικές δραστικές ουσίες. Το νέο υλικό συσκευασίας είναι τουλάχιστον ισοδύναμο με το εγκεκριμένο υλικό ως προς τις σχετικές ιδιότητές του. Σχετικές μελέτες σταθερότητας έχουν ξεκινήσει υπό συνθήκες βάσει VICH, οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί σε τουλάχιστον δύο παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ο	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου. Κατάλληλα δεδομένα για τη νέα συσκευασία (π.χ. συγκριτικά δεδομένα για τη διαπερατότητα από O_2, CO_2, υγρασία), συμπεριλαμβανομένης επιβεβαίωσης για το ότι το υλικό συμμορφώνεται με τις σχετικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας ή τη νομοθεσία της Ένωσης για τα πλαστικά υλικά και αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να παρέχονται αποδείξεις για το ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ περιεχομένου και υλικού συσκευασίας (π.χ. δεν υφίσταται μετανάστευση των συστατικών του προτεινόμενου υλικού στο περιεχόμενο ούτε απώλεια των συστατικών του προϊόντος στη συσκευασία).

		αιτών διαθέτει ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας 3 τουλάχιστον μηνών τη στιγμή της εφαρμογής. Ωστόσο, αν η προτεινόμενη συσκευασία είναι πιο ανθεκτική από την υφιστάμενη συσκευασία, τα στοιχεία σταθερότητας 3 μηνών δεν χρειάζεται να είναι διαθέσιμα. Οι μελέτες αυτές πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί και τα στοιχεία να παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της περιόδου διατήρησης/της περιόδου επαναδοκιμής (να προτείνονται επίσης μέτρα).	Συγκριτικός πίνακας της προηγούμενης και της νέας στοιχειώδους συσκευασίας ως προς τις προδιαγραφές, τα στοιχεία για τη διαπερατότητα και τα στοιχεία για την αλληλεπίδραση, ανάλογα με την περίπτωση.»

θ) η καταχώριση 18 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**18**	Μεταβολή ή μεταβολές στη σύνθεση (έκδοχα) του τελικού προϊόντος:	Η μεταβολή δεν εφαρμόζεται σε βιολογικό ή ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο. Η μεταβολή δεν μπορεί να επηρεάσει την ταυτότητα, την περιεκτικότητα, την ποιότητα, την καθαρότητα, τη δραστικότητα, τα φυσικά χαρακτηριστικά, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος. Κάθε ήσσονος σημασίας μεταβολή της σύνθεσης προκειμένου να διατηρηθεί το ολικό βάρος θα πρέπει να διενεργείται με έκδοχο που αποτελεί ήδη σημαντικό στοιχείο στη σύνθεση του τελικού προϊόντος. Η μεταβολή δεν επηρεάζει τα λειτουργικά χαρακτηριστικά της φαρμακοτεχνικής μορφής (π.χ. τον χρόνο αποσάθρωσης, τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας).	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης σταθερότητας.

		Έχουν ξεκινήσει μελέτες σταθερότητας υπό συνθήκες βάσει VICH· οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί σε τουλάχιστον δύο παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ο αιτών διαθέτει ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τριών τουλάχιστον μηνών. Τα χαρακτηριστικά σταθερότητας είναι παρόμοια με την υφιστάμενη καταγεγραμμένη κατάσταση. Επιπλέον, κατά περίπτωση, διενεργούνται δοκιμές φωτοσταθερότητας.	
α)	— αύξηση ή μείωση συστατικού ή συστατικών του συστήματος αρωματισμού ή του συστήματος χρωματισμού·	Η ποσοτική μεταβολή ή οι ποσοτικές μεταβολές δεν υπερβαίνουν το +/– 10 % της υφιστάμενης συγκέντρωσης του συστατικού. Οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος έχουν επικαιροποιηθεί μόνον όσον αφορά την εμφάνιση, την οσμή ή τη γεύση και, ανάλογα με την περίπτωση, έχει καταργηθεί μια δοκιμή ταυτοποίησης. Όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακα για χρήση από το στόμα, η μεταβολή δεν επηρεάζει αρνητικά την πρόσληψη από το ζωικό είδος-στόχο.	
β)	— κάθε ήσσονος σημασίας αναπροσαρμογή της ποσοτικής σύνθεσης του τελικού προϊόντος όσον αφορά τα έκδοχα·	Η ποσοτική μεταβολή ή οι ποσοτικές μεταβολές δεν υπερβαίνουν το +/– 10 % της υφιστάμενης συγκέντρωσης του συστατικού. Κατά περίπτωση, τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του μεταβληθέντος προϊόντος καθορίζονται σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας και είναι συγκρίσιμα με τα προηγούμενα. Καμία σημαντική διαφορά ως προς τη συγκρισιμότητα. Όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακα φυτικής προέλευσης, όταν οι δοκιμές διαλυτότητας δεν είναι εφικτές, ο χρόνος	

		αποσάθρωσης του μεταβληθέντος προϊόντος είναι συγκρίσιμος με τον προηγούμενο. Η μεταβολή δεν είναι αποτέλεσμα ζητημάτων σταθερότητας ούτε έχει ως αποτέλεσμα δυνητικά προβλήματα ασφαλείας, π.χ. διαφοροποίηση μεταξύ περιεκτικοτήτων.	
γ)	— προσθήκη ή αντικατάσταση συστατικού ή συστατικών του συστήματος αρωματισμού ή του συστήματος χρωματισμού.	Οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος έχουν επικαιροποιηθεί μόνον όσον αφορά την εμφάνιση/οσμή/γεύση και, ανάλογα με την περίπτωση, έχει καταργηθεί μια δοκιμή ταυτοποίησης. Κάθε νέο προτεινόμενο συστατικό πρέπει να συμμορφώνεται με τους σχετικούς ισχύοντες κανονισμούς. Ένα νέο συστατικό δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης. Η μεταβολή δεν επηρεάζει τη διαφοροποίηση μεταξύ περιεκτικοτήτων και δεν έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ελκυστικότητα της γεύσης. Όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακα για χρήση από το στόμα, η μεταβολή δεν επηρεάζει την πρόσληψη από το ζωικό είδος-στόχο. Όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακα για τροφοπαραγωγικά ζώα, το συστατικό ή τα συστατικά του συστήματος αρωματισμού ή του συστήματος χρωματισμού επιτρέπονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και τις πράξεις που εκδίδονται βάσει αυτού πριν από την εφαρμογή της εν λόγω μεταβολής. Η μεταβολή δεν είναι αποτέλεσμα ζητημάτων σταθερότητας ούτε έχει ως αποτέλεσμα δυνητικά προβλήματα ασφαλείας (π.χ. διαφοροποίηση μεταξύ περιεκτικοτήτων).	Πιστοποιητικό καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για κάθε νέο συστατικό ζωικής προέλευσης ευαίσθητο σε κίνδυνο ΜΣΕ ή, ανάλογα με την περίπτωση, στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η συγκεκριμένη πηγή υλικού με κίνδυνο ΜΣΕ έχει αξιολογηθεί προγενέστερα από την αρμόδια αρχή και έχει διαπιστωθεί η συμμόρφωσή της με το πεδίο εφαρμογής του ισχύοντος “Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products” (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση). Για κάθε τέτοιο υλικό περιλαμβάνονται οι ακόλουθες πληροφορίες: όνομα του παρασκευαστή, είδος και ιστοί από τα οποία προέρχεται το υλικό, χώρα καταγωγής των ζώων από τα οποία προέρχεται το υλικό, και χρήση του. Στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το νέο έκδοχο δεν επηρεάζει τις μεθόδους δοκιμών των προδιαγραφών τελικού προϊόντος, κατά περίπτωση.»

ι) στην καταχώριση 27, το στοιχείο β) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**β)**	— προσθήκη νέων δοκιμών και ορίων κατά τη διεργασία.	Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο. Η νέα μέθοδος δοκιμής δεν είναι βιολογική, ανοσολογική ή ανοσοχημική μέθοδος, ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία, εκτός αν η συγκεκριμένη μέθοδος είναι τυποποιημένη μικροβιολογική μέθοδος της φαρμακοποιίας.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου για τη μέθοδο και, κατά περίπτωση, την επικύρωση, τα στοιχεία παρτίδων και τα σχετικά συγκριτικά στοιχεία.»

ια) η καταχώριση 44 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**44**	Υποβολή πιστοποιητικού καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για — δραστική ουσία· — αρχικό υλικό, αντιδραστήριο ή ενδιάμεσο προϊόν που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας· — έκδοχο.	Οι προδιαγραφές για την έγκριση κυκλοφορίας του τελικού προϊόντος καθώς και οι προδιαγραφές για τον χρόνο διατήρησής του παραμένουν αμετάβλητες. Αμετάβλητες (εξαιρουμένης της επιβολής αυστηρότερων προδιαγραφών) πρόσθετες (στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία) προδιαγραφές για προσμείξεις (εξαιρουμένων υπολειπόμενων διαλυτών, υπό την προϋπόθεση ότι συμμορφώνονται με ICH/VICH) και απαιτήσεις προσιδιάζουσες στο συγκεκριμένο προϊόν (π.χ. χαρακτηριστικά του μεγέθους σωματιδίων, πολυμορφική μορφή), εάν έχει εφαρμογή. Μόνο για τη δραστική ουσία, θα δοκιμαστεί αμέσως πριν από τη χρήση, εάν δεν περιέχεται περίοδος επαναδοκιμής στο πιστοποιητικό καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή εάν τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση μιας περιόδου επαναδοκιμής δεν παρέχονται ήδη στον φάκελο. Όσον αφορά φυτική ουσία ή φυτικό παρασκεύασμα, ο τρόπος παρασκευής, η φυσική μορφή, ο διαλύτης εκχύλισης και η αναλογία φαρμάκου-εκχυλίσματος (DER) παραμένουν τα ίδια.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου, συμπεριλαμβανομένου του αντιγράφου του επικαιροποιημένου πιστοποιητικού καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και της δήλωσης του ειδικευμένου ατόμου, ανάλογα με την περίπτωση.»

		Ο παρασκευαστής είναι ήδη εγκεκριμένος και καταχωρισμένος στα συστήματα ΤΠ της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων (δεν ισχύει για τους παρασκευαστές/προμηθευτές αρχικών υλικών, αντιδραστηρίων και εκδόχων).	
α)	Επικαιροποιημένο πιστοποιητικό	Η διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, αρχικού υλικού, αντιδραστηρίου, ενδιάμεσου προϊόντος ή εκδόχου δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικού ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή, εάν περιλαμβάνει, κάθε πληροφορία σχετικά με υλικό ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης παραμένει αμετάβλητη. Εάν η δραστική ουσία δεν είναι στείρα ουσία, αλλά πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε στείρο κτηνιατρικό φάρμακο, σύμφωνα με το πιστοποιητικό καταλληλότητας, η διεργασία παρασκευής δεν περιλαμβάνει τη χρήση νερού κατά τα τελευταία στάδια της σύνθεσης ή, εάν περιλαμβάνει, η ποιότητα του νερού που χρησιμοποιείται στο τελευταίο στάδιο της σύνθεσης παραμένει αμετάβλητη σε σύγκριση με την προηγούμενη έκδοση του υποβληθέντος πιστοποιητικού καταλληλότητας.	
β)	Νέο πιστοποιητικό	Η διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, αρχικού υλικού, αντιδραστηρίου, ενδιάμεσου προϊόντος ή εκδόχου δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικού ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης. Η δραστική ουσία/πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ ενδιάμεση ουσία/έκδοχο δεν είναι στείρα. Εάν η δραστική ουσία δεν είναι στείρα ουσία, αλλά πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε στείρο κτηνιατρικό φάρμακο, σύμφωνα με το πιστοποιητικό καταλληλότητας, η διεργασία παρασκευής δεν περιλαμβάνει τη χρήση νερού κατά τα τελευταία στάδια της σύνθεσης ή, εάν περιλαμβάνει, η δραστική ουσία πρέπει να είναι ελεύθερη βακτηριακών ενδοτοξίνων.	

ιβ) η καταχώριση 45 απαλείφεται·

ιγ) η καταχώριση 46 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**46**	Υποβολή επικαιροποιημένου πιστοποιητικού καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για ΜΣΕ από ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή για: — δραστική ουσία· — αρχικό υλικό, αντιδραστήριο, ενδιάμεσο προϊόν που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας· — έκδοχο.	Δεν υπήρξε μεταβολή στην πηγή της πρώτη ύλης. Η αξιολόγηση του κινδύνου ιογενούς μόλυνσης παραμένει αμετάβλητη. Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ζελατίνη που παρασκευάζεται από οστά σε κτηνιατρικό φάρμακο για παρεντερική κρίση, πρέπει να παρασκευάζεται μόνο σε συμμόρφωση με τις σχετικές απαιτήσεις. Ο παρασκευαστής είναι ήδη εγκεκριμένος και καταχωρισμένος στα συστήματα ΤΠ της Ένωσης για την αποθήκευση και παροχή οργανωτικών στοιχείων (δεν ισχύει για τους παρασκευαστές/προμηθευτές αρχικών υλικών, αντιδραστηρίων και εκδόχων).	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου, συμπεριλαμβανομένου του αντιγράφου του επικαιροποιημένου πιστοποιητικού καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και της δήλωσης του ειδικευμένου ατόμου, ανάλογα με την περίπτωση. Εφόσον είναι απαραίτητο, έγγραφο με πληροφορίες για τυχόν πρώτες ύλες που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του “Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products” (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση), συμπεριλαμβανομένων αυτών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή δραστικής ουσίας/εκδόχου. Για κάθε τέτοιο υλικό περιλαμβάνονται οι ακόλουθες πληροφορίες: όνομα του παρασκευαστή, είδος και ιστοί από τα οποία προέρχεται το υλικό, χώρα καταγωγής των ζώων από τα οποία προέρχεται το υλικό, και χρήση του. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιέχουν ενημερωμένο πίνακα Α για ΜΣΕ (και Β, ανάλογα με την περίπτωση).»

3. το μέρος Γ τροποποιείται ως εξής:

α) η καταχώριση 4 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**4**	Μεταβολή ή μεταβολές στην ΠΧΠ, στην επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών χρήσης της συσκευασίας με σκοπό την εφαρμογή του αποτελέσματος διαδικασίας ή σύστασης της αρμόδιας αρχής ή του Οργανισμού σχετικά με μέτρα διαχείρισης κινδύνου σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης σε σχέση με κτηνιατρικά φάρμακα.	Η μεταβολή αυτή εφαρμόζεται μόνον όταν δεν απαιτούνται νέα ή συμπληρωματικά στοιχεία για μια αξιολόγηση. Οι προτεινόμενες μεταβολές στην ΠΧΠ, στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης είναι ταυτόσημες με τη διατύπωση που συμφωνήθηκε από την αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό.	Αναφορά στη συμφωνία/αξιολόγηση της αρμόδιας αρχής ή του Οργανισμού»

β) η καταχώριση 7 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**7**	Εισαγωγή, μεταβολή ή μεταβολές των υποχρεώσεων και των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του σχεδίου για τη διαχείριση κινδύνου.	Η διατύπωση είναι αποκλειστικά και μόνο αυτή που συμφωνείται από την αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό.	Αναφορά στη συμφωνία/αξιολόγηση της αρμόδιας αρχής ή του Οργανισμού»

γ) στην καταχώριση 10, το στοιχείο δ) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**δ)**	— αντικατάσταση των πληροφοριών στη στοιχειώδη ή εξωτερική συσκευασία από συντομογραφία ή εικονόγραμμα (συμπεριλαμβανομένης της αρχικής προσθήκης)	Η νέα συντομογραφία ή το νέο εικονόγραμμα περιλαμβάνεται στο παράρτημα I ή στο παράρτημα II του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2024/875.	

	— αντικατάσταση υπάρχουσας συντομογραφίας ή εικονογράμματος στη στοιχειώδη ή εξωτερική συσκευασία που δεν συμμορφώνεται με τον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2024/875 (*) από άλλη συντομογραφία ή άλλο εικονόγραμμα	Η προσθήκη δεν έχει αρνητικό αντίκτυπο στην αναγνωσιμότητα της επισήμανσης.	

(*) Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2024/875 της Επιτροπής, της 21ης Μαρτίου 2024, για την έγκριση καταλόγου συντομογραφιών και εικονογραμμάτων κοινών σε ολόκληρη την Ένωση και τα οποία θα χρησιμοποιούνται στη συσκευασία κτηνιατρικών φαρμάκων για τους σκοπούς του άρθρου 10 παράγραφος 2 και του άρθρου 11 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L, 2024/875, 22.3.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/875/oj).»

δ) στην καταχώριση 10 προστίθεται το ακόλουθο στοιχείο στ):

«**στ)**	Ευθυγράμμιση των πληροφοριών του προϊόντος με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 9 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2024/1159 της Επιτροπής (*)	Η μεταβολή αυτή εφαρμόζεται μόνον όταν δεν απαιτούνται νέα ή συμπληρωματικά στοιχεία για μια αξιολόγηση.	

(*) Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2024/1159 της Επιτροπής, της 7ης Φεβρουαρίου 2024, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου με τη θέσπιση κανόνων όσον αφορά τα κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής και ασφαλούς χρήσης κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν εγκριθεί και συνταγογραφούνται για χορήγηση από το στόμα μέσω άλλων οδών πλην των φαρμακούχων ζωοτροφών και χορηγούνται από τον εκτροφέα ζώων σε ζώα παραγωγής τροφίμων (ΕΕ L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).»

4. στο μέρος Δ, η καταχώριση 1 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«**1**	Μεταβολή στο όνομα ή στη διεύθυνση του κατόχου πιστοποιητικού VAMF για βιολογικά προϊόντα.	Ο κάτοχος πιστοποιητικού VAMF παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο.	Τροποποίηση του ή των σχετικών τμημάτων του φακέλου, κατά περίπτωση.»

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