REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2025/163 DELLA COMMISSIONE

del 30 gennaio 2025

recante modifica del regolamento di esecuzione (UE) 2021/17 che stabilisce un elenco di variazioni che non richiedono una valutazione conformemente al regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE ([1]), in particolare l'articolo 60, paragrafo 1,

considerando quanto segue:

(1) L'8 gennaio 2021 la Commissione, come previsto dall'articolo 60, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6 e tenendo conto dei criteri di cui all'articolo 60, paragrafo 2, del medesimo regolamento, ha adottato il regolamento di esecuzione (UE) 2021/17 della Commissione ([2]) che stabilisce un elenco di variazioni che non richiedono una valutazione conformemente al regolamento (UE) 2019/6.

(2) L'Agenzia europea per i medicinali e il gruppo di coordinamento per i medicinali veterinari hanno consigliato alla Commissione di aggiornare l'allegato del regolamento di esecuzione (UE) 2021/17 sulla base dell'esperienza acquisita e dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e tecniche.

(3) Il regolamento delegato (UE) 2024/1159 della Commissione ([3]) definisce norme sulle misure adeguate per garantire l'impiego sicuro ed efficace dei medicinali veterinari autorizzati e prescritti per la somministrazione orale mediante vie diverse dai mangimi medicati e somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti dal detentore degli animali. Le informazioni sui medicinali veterinari autorizzati prima della data di applicazione di tale regolamento delegato devono se necessario essere adattate ai requisiti di cui all'articolo 9, paragrafi 1 e 2, del medesimo regolamento delegato, e di conseguenza può essere necessaria una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le modifiche che derivano dalla necessità di garantire la conformità al regolamento delegato (UE) 2024/1159 e che non richiedono una valutazione scientifica dovrebbero essere incluse nell'allegato del regolamento di esecuzione (UE) 2021/17.

(4) La Commissione ha valutato, alla luce delle condizioni di cui all'articolo 60, paragrafo 2, del regolamento (UE) 2019/6, le modifiche necessarie dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio ai fini dell'attuazione dell'articolo 9 del regolamento delegato (UE) 2024/1159 per determinare quali modifiche non richiedono una valutazione scientifica e quale documentazione deve essere presentata con la domanda per la variazione che non richiede una valutazione.

(5) È pertanto opportuno modificare di conseguenza il regolamento di esecuzione (UE) 2021/17.

(6) È opportuno differire l'entrata in applicazione del presente regolamento al fine di consentire all'Agenzia europea per i medicinali di apportare i necessari adeguamenti nella banca dati utilizzata per la presentazione delle variazioni che non richiedono una valutazione.

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

([2]) Regolamento di esecuzione (UE) 2021/17 della Commissione, dell'8 gennaio 2021, che stabilisce un elenco di variazioni che non richiedono una valutazione conformemente al regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 7 dell'11.1.2021, pag. 22, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/17/oj).

([3]) Regolamento delegato (UE) 2024/1159 della Commissione, del 7 febbraio 2024, che integra il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio definendo norme sulle misure adeguate per garantire l'impiego sicuro ed efficace dei medicinali veterinari autorizzati e prescritti per la somministrazione orale mediante vie diverse dai mangimi medicati e somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti dal detentore degli animali (GU L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).

(7) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

L'allegato del regolamento di esecuzione (UE) 2021/17 è modificato conformemente all'allegato del presente regolamento.

Articolo 2

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 20 aprile 2025.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 30 gennaio 2025

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN

ALLEGATO

L'allegato del regolamento di esecuzione (UE) 2021/17 è così modificato:

(1) nella parte A, la voce 1 è sostituita dalla seguente:

«**1**	Modifica del nome o dell'indirizzo:		
a)	— del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rimanere la stessa entità giuridica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.	
b)	— di un fabbricante o fornitore della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente o del prodotto intermedio utilizzati nella fabbricazione della sostanza attiva o di un sito di controllo della qualità (se specificato nel fascicolo) se nel fascicolo approvato non è compreso un certificato di conformità alla Farmacopea europea (CEP)	Il sito di fabbricazione o di controllo della qualità e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere gli stessi. Il fabbricante o fornitore deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni (non applicabile per fabbricanti/fornitori di materiali di partenza e reagenti).	
c)	— di un titolare di un Master File della sostanza attiva (ASMF)	Il sito di fabbricazione e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere gli stessi. Il titolare dell'ASMF deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.	"Lettera di accesso" all'ASMF aggiornata.»;
d)	— di un fabbricante di un [nuovo] eccipiente (se specificato nel fascicolo)	Il sito di fabbricazione e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere gli stessi.	
e)	— di un fabbricante o importatore del prodotto finito (compresi i siti di rilascio dei lotti o di controllo della qualità)	Il sito di fabbricazione o di controllo della qualità e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere gli stessi.	

		Il fabbricante o fornitore deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.»;	

(2) la parte B è così modificata:

a) la voce 1 è sostituita dalla seguente:

«**1**	Modifica del nome o dell'indirizzo di un fornitore di un componente del confezionamento o di un dispositivo del prodotto finito (se menzionato nel fascicolo):	Il fornitore deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni. Il sito di fabbricazione deve rimanere lo stesso.»;	

b) la voce 3 è così modificata:

i) la lettera a) è sostituita dalla seguente:

«**a)**	— un sito di fabbricazione per una sostanza attiva, un prodotto intermedio o un prodotto finito, un sito di confezionamento, un fabbricante responsabile dell'importazione, un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti, un sito in cui si svolge il controllo dei lotti o un fornitore di 1) un materiale di partenza per una sostanza attiva, 2) un reagente o 3) un eccipiente (se menzionato nel fascicolo)	La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione. Deve rimanere almeno un sito o un fabbricante, secondo quanto precedentemente autorizzato, che svolge la stessa funzione di quello o di quelli interessati dalla soppressione. Deve rimanere almeno un sito o un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti nell'Unione europea o nello Spazio economico europeo.»	

ii) la lettera i) è sostituita dalla seguente:

«**i)**	— uno o più componenti del sistema di aromatizzazione o di colorazione	La modifica non deve poter incidere sull'identità, il dosaggio, la qualità, la purezza, la potenza, la sicurezza o l'efficacia del prodotto finito.	

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

		Per i medicinali veterinari per uso orale, la modifica non incide sull'assorbimento da parte delle specie animali bersaglio. Non vi sono modifiche delle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica, ad esempio tempi di disgregazione, profilo di dissoluzione. Gli adattamenti di scarsa rilevanza della formulazione per mantenere il peso totale devono avvenire tramite un eccipiente che al momento rappresenta una frazione importante della formulazione del prodotto finito. Sono stati avviati studi di stabilità in linea con le condizioni stabilite negli orientamenti applicabili, nella Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari (ICH/VICH), nella Farmacopea europea ecc. (con indicazione dei numeri dei lotti) e i pertinenti parametri di stabilità sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi e il profilo di stabilità è simile alla situazione registrata attualmente. Il richiedente garantisce che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto. Devono inoltre essere effettuate, ove necessario, prove di fotostabilità.»;	

c) la voce 4 è sostituita dalla seguente:

«**4**	Modifica del fabbricante di un materiale di partenza, di un reagente o di un prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva o modifica del fabbricante della sostanza attiva se nel fascicolo approvato non è compreso un CEP:		Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo

a)	— modifica di un fabbricante (compresi i pertinenti siti di controllo della qualità) che fa parte dello stesso gruppo farmaceutico del fabbricante attualmente approvato	La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile o a una sostanza biologica o immunologica. Il nuovo fabbricante deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni. Per i materiali di partenza e i reagenti, le specifiche (compresi i controlli in corso di fabbricazione e i metodi di analisi di tutti i materiali) devono essere identiche a quelle già approvate. Per i prodotti intermedi e le sostanze attive, le specifiche (compresi i controlli in corso di fabbricazione e i metodi di analisi di tutti i materiali), il metodo di preparazione (compresa la dimensione dei lotti) e il procedimento dettagliato di sintesi devono essere identici a quelli già approvati. Quando materiali di origine umana o animale sono utilizzati nel processo, il fabbricante non ricorre a un nuovo fornitore per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale o della conformità all'attuale Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario.	Ove opportuno, dati relativi alla TSE. Dati di analisi dei lotti per almeno due lotti (scala pilota minima). Dichiarazione della persona qualificata.
b)	— modifiche delle modalità del controllo della qualità per la sostanza attiva: sostituzione o aggiunta di un sito in cui si effettuano il controllo dei lotti o le prove della sostanza attiva	La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile o a una sostanza biologica o immunologica. Il nuovo fabbricante o il nuovo sito deve essere già integrato nel sistema informatico dell'Unione che conserva e fornisce i dati delle organizzazioni.	

		Il trasferimento di metodo dal sito precedente a quello nuovo deve essere stato completato con successo.	
c)	— introduzione di un nuovo sito di micronizzazione per la sostanza attiva	La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile o a una sostanza biologica o immunologica. Il nuovo fabbricante o il nuovo sito deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni. La modifica non deve provocare un'alterazione delle proprietà fisico-chimiche. La specifica della sostanza attiva relativa alla dimensione delle particelle e il corrispondente metodo analitico devono rimanere gli stessi.	Dati di analisi dei lotti per almeno due lotti comparativi (scala pilota minima). Dichiarazione della persona qualificata.
d)	— nuovo sito di conservazione per la banca di cellule madri (*Master Cell Bank*) o per le banche cellulari di lavorazione (*Working Cell Banks*)	Le condizioni di conservazione, il periodo di validità e le specifiche non possono essere modificati. Il nuovo sito deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.»;	

d) la voce 9 è sostituita dalla seguente:

«**9**	Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) della sostanza attiva o del prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva:	La modifica non deve essere applicabile a una sostanza biologica o immunologica. La modifica non deve compromettere la riproducibilità del processo.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Risultati delle prove relative ad almeno due lotti conformemente alle specifiche per la dimensione di lotto proposta.

		Le modifiche dei metodi di fabbricazione devono essere dovute unicamente al passaggio a dimensioni superiori o inferiori, ad esempio all'utilizzo di attrezzature di dimensioni diverse.	
a)	— fino a 10 volte superiore alla dimensione del lotto inizialmente approvata	La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile. La sostanza attiva e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate.	
b)	— sino a 10 volte inferiore	La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità.	
c)	— più di 10 volte superiore alla dimensione del lotto inizialmente approvata	La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile. I prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi utilizzati nel processo devono rimanere gli stessi. La sostanza attiva e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate. La modifica non deve provocare un'alterazione del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche della sostanza attiva. La modifica non deve riguardare la parte riservata di un ASMF.»;	

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

e) la voce 11 è così modificata:

i) la frase introduttiva è sostituita dalla seguente:

«**11**	Modifica dei parametri o dei limiti di specifica di una sostanza attiva, di un materiale di partenza, di un prodotto intermedio o di un reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva o del confezionamento primario della sostanza attiva:	La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione o della conservazione (ad esempio nuove impurezze non qualificate o modifica delle impurezze totali). La modifica non deve essere la conseguenza di un impegno, assunto in occasione di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica (ad esempio assunto nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione conformemente all'articolo 62 del regolamento (UE) 2019/6) a meno che non sia stata precedentemente valutata e concordata nell'ambito di una misura di follow-up in una procedura precedente a norma del regolamento (UE) 2019/6.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Tabella comparativa dei parametri e dei limiti di specifica precedenti e di quelli nuovi.»;

ii) la lettera a) è sostituita dalla seguente:

«**a)**	— rafforzamento dei limiti di specifica di una sostanza attiva, di un materiale di partenza, di un prodotto intermedio o di un reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva per tutti i medicinali veterinari compresi quelli soggetti al rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo (*Official Control Authority Batch Release*, OCABR)	La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati.»;	

iii) la lettera b) è soppressa;

iv) le lettere c) e d) sono sostituite dalle seguenti:

«**c)**	— rafforzamento dei limiti di specifica del confezionamento primario della sostanza attiva	La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime.	

		La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati.	
d)	— aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova per una sostanza attiva, per un materiale di partenza, per un prodotto intermedio o per un reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva	Il nuovo metodo di prova non deve riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. Il nuovo metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica, a meno che non si tratti di un metodo microbiologico standard menzionato nella farmacopea. La modifica non deve riguardare un'impurezza genotossica. Se la modifica riguarda la sostanza attiva finale, ad esclusione dei solventi residui che devono rispettare i limiti ICH/VICH, eventuali nuove impurezze devono essere conformi alla Farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro.	Indicazioni su eventuali nuovi metodi analitici e, ove opportuno, su eventuali nuovi dati di convalida. Dati di analisi dei lotti su due lotti di produzione (tre lotti di produzione per i lotti biologici, salvo giustificazione) della sostanza considerata per tutti i parametri di specifica. Ove opportuno, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per il prodotto finito per almeno un lotto pilota contenente la sostanza attiva che soddisfa le specifiche attuali e proposte. Per i medicinali veterinari vegetali, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione. Giustificazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, ove opportuno, per il nuovo parametro e per i limiti di specifica.»;

v) è aggiunta la lettera e) seguente:

«**e)**	— aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova per il confezionamento primario della sostanza attiva	Il nuovo metodo di prova non deve riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.	Indicazioni su eventuali nuovi metodi analitici e, ove opportuno, su eventuali nuovi dati di convalida. Dati di analisi dei lotti su due lotti di confezionamento primario per tutti i parametri di specifica. Giustificazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, ove opportuno, per il nuovo parametro e per i limiti di specifica.»;

f) la voce 12 è sostituita dalla seguente:

«**12**	Modifiche minori:		
a)	— a una procedura di prova approvata — per una sostanza attiva o per un materiale di partenza, un reagente o un prodotto	Il metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico (non comprende i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa una descrizione del metodo analitico, una sintesi dei dati di convalida e le specifiche riviste per le impurezze (ove applicabile).

	intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva; — per il prodotto finito; — per un eccipiente	Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente. Non devono essere effettuate modifiche dei limiti di impurezza totali; non devono essere rilevate nuove impurezze non qualificate. Il metodo di analisi deve rimanere lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).	Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati comparativi di analisi da cui emerga che la prova attuale e quella proposta sono equivalenti.
b)	— a una procedura di prova approvata — per il confezionamento primario della sostanza attiva o del prodotto finito	Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente. Il metodo di analisi deve rimanere lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo). I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa una descrizione del metodo analitico e una sintesi dei dati di convalida. Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati comparativi di analisi da cui emerga che la prova attuale e quella proposta sono equivalenti.
c)	— a una procedura di prova approvata per una prova in corso di fabbricazione — per la sostanza attiva; — per il prodotto finito	Il metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.

		Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente. Non devono essere effettuate modifiche dei limiti di impurezza totali; non devono essere rilevate nuove impurezze non qualificate. Il metodo di analisi deve rimanere lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).	
d)	— del processo di fabbricazione di una sostanza attiva	La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva biologica o immunologica. La modifica non deve riguardare la provenienza geografica, il percorso di fabbricazione o la produzione di un medicinale veterinario vegetale. La modifica non deve provocare un'alterazione del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche. Il metodo di sintesi rimane lo stesso, ossia i prodotti intermedi rimangono gli stessi e non vi sono nuovi reagenti, catalizzatori o solventi utilizzati nel processo. Le specifiche della sostanza attiva o dei prodotti intermedi rimangono invariate. La modifica non deve riguardare la parte riservata di un ASMF.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) per almeno due lotti (scala pilota minima) fabbricati secondo il processo attualmente approvato e quello proposto.

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

e)	— della sintesi o dell'estrazione di un eccipiente che non figura nella farmacopea (se descritto nel fascicolo) o di un nuovo eccipiente	Gli eccipienti e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori, i solventi o i controlli in corso di fabbricazione devono continuare ad essere conformi alle specifiche approvate (ad esempio il profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze). Gli adiuvanti e i conservanti devono essere esclusi dall'ambito di applicazione di questa voce. I metodi di sintesi e le specifiche devono essere identici e non devono esservi modifiche delle proprietà fisico-chimiche.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per i dati relativi ai lotti, i dati comparativi e le specifiche, ove opportuno.
f)	— a un intervallo di limiti in corso di fabbricazione per il prodotto finito	La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. La modifica deve riguardare una prova in corso di fabbricazione, che fa anche parte della specifica del prodotto finito al momento del rilascio, e il nuovo intervallo di limiti in corso di fabbricazione deve rientrare nei limiti di rilascio approvati.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Tabella comparativa dei limiti in corso di fabbricazione precedenti e di quelli nuovi.
g)	— a un protocollo di gestione delle modifiche (*Change Management Protocol*, CMP) approvato per la sostanza attiva che non modifica la strategia definita nel protocollo	I prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi utilizzati nel processo devono rimanere gli stessi. La sostanza attiva e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate. Non devono esservi alterazioni del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche. La modifica non deve riguardare la parte riservata di un ASMF. Le modifiche devono rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. Nel caso di medicinali veterinari biologici, la modifica deve essere possibile solo se non è richiesta la comparabilità.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.

		Devono essere escluse le modifiche della provenienza geografica, del percorso di fabbricazione o della produzione di una sostanza vegetale o di una preparazione vegetale di un medicinale veterinario vegetale.	
h)	— alle apparecchiature di produzione (se descritte nel fascicolo), compresi i processi relativi alle apparecchiature	La modifica non deve comportare cambiamenti o modifiche del processo di produzione o della qualità del prodotto.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.
i)	a una procedura di prova approvata — di un dosatore o un dispositivo di somministrazione	Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente. Il metodo di analisi deve rimanere lo stesso.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa una descrizione del metodo analitico e una sintesi dei dati di convalida. Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati comparativi di analisi da cui emerga che la prova attuale e quella proposta sono equivalenti.
j)	— del processo di fabbricazione del prodotto finito, compreso un prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione del prodotto finito	La modifica riguarda solo una forma farmaceutica orale solida a rilascio immediato/una soluzione orale e il medicinale veterinario in questione non è un medicinale veterinario biologico/immunologico o vegetale. Le fasi di fabbricazione rimangono le stesse. Il prodotto finito/i prodotti intermedi/i materiali in lavorazione utilizzati nella fabbricazione del prodotto finito devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate. Non vi sono alterazioni del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche. Il nuovo processo deve generare un prodotto identico per tutti gli aspetti collegati alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia. Devono essere stati avviati studi di stabilità pertinenti conformemente agli orientamenti applicabili con almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente deve disporre di dati sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Per le forme farmaceutiche solide: dati sul profilo di dissoluzione di un lotto di produzione rappresentativo e dati comparativi degli ultimi tre lotti del precedente processo; i dati sui due prossimi lotti di piena produzione devono essere disponibili (accompagnati dall'azione proposta) su richiesta o dichiarati se non rispettano la specifica. Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente ai pertinenti orientamenti sulla biodisponibilità/bioequivalenza. Dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) per almeno un lotto fabbricato secondo il processo attualmente approvato e quello proposto.»;

g) la voce 13 è sostituita dalla seguente:

«**13**	Modifiche di una procedura di prova (compresa la sostituzione o l'aggiunta):	La sostanza attiva/il prodotto finito non deve essere biologico/a o immunologico/a. Sono stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati dimostrano che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente. Il nuovo metodo di prova non deve riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo e dati di convalida comparativi, ove opportuno. In assenza di dati di convalida comparativi, se giustificato, risultati comparativi di analisi da cui emerga che la prova attuale e quella proposta sono equivalenti. Tale requisito non è applicabile in caso di aggiunta di una nuova procedura di prova.
a)	— per un reagente utilizzato nel processo di fabbricazione della sostanza attiva ma che non ha effetti significativi sulla qualità generale della sostanza attiva	Non devono essere effettuate modifiche dei limiti di impurezza totali; non devono essere rilevate nuove impurezze non qualificate. Il metodo di analisi deve rimanere lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).	
b)	— per il confezionamento primario della sostanza attiva»;		

h) la voce 14 è sostituita dalla seguente:

«**14**	Modifica della composizione qualitativa o quantitativa del confezionamento primario per la sostanza attiva	Devono essere escluse le sostanze attive sterili, liquide, biologiche o immunologiche. Per quanto riguarda le sue proprietà pertinenti, il nuovo materiale di confezionamento deve essere almeno equivalente al materiale approvato. Sono stati avviati studi di stabilità pertinenti conformemente alle condizioni VICH, i pertinenti parametri di stabilità sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e al	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Dati adeguati sul nuovo confezionamento (ad esempio dati comparativi sulla permeabilità a O_2, CO_2 e all'umidità), compresa la conferma che il materiale rispetta i pertinenti requisiti della farmacopea o la legislazione dell'Unione sui materiali e sugli oggetti di materia plastica a contatto con i prodotti alimentari. Ove opportuno, deve essere fornita la prova che non si verificano interazioni tra il contenuto e il materiale di confezionamento (ad esempio che non si verifica la migrazione dei componenti del materiale proposto nel contenuto né la perdita dei componenti del prodotto nella confezione).

		momento dell'attuazione il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. Se il confezionamento proposto è tuttavia più resistente del confezionamento esistente, la disponibilità di dati sulla stabilità relativi a un periodo di tre mesi non è più richiesta. Questi studi devono essere portati a termine e i dati devono essere comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine del periodo di validità/di ripetizione della prova.	Tabella comparativa delle specifiche, dei dati di permeabilità e dei dati di interazione del confezionamento primario precedente e di quello nuovo, ove opportuno.»;

i) la voce 18 è sostituita dalla seguente:

«**18**	Modifiche nella composizione (eccipienti) del prodotto finito:	La modifica non deve essere applicabile a un medicinale veterinario biologico o immunologico. La modifica non deve poter incidere sull'identità, il dosaggio, la qualità, la purezza, la potenza, le caratteristiche fisiche, la sicurezza o l'efficacia del prodotto finito. Gli adattamenti di scarsa rilevanza della formulazione per mantenere il peso totale devono avvenire tramite un eccipiente che al momento rappresenta una frazione importante della formulazione del prodotto finito. La modifica non deve avere impatto sulle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica (ad esempio tempi di disgregazione, profilo di dissoluzione).	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa la conferma della stabilità.

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

		Devono essere stati avviati studi di stabilità conformemente alle condizioni della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari (VICH); i pertinenti parametri di stabilità devono essere stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente deve disporre di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. Il profilo di stabilità deve essere simile alla situazione registrata attualmente. Devono inoltre essere effettuate, ove necessario, prove di fotostabilità.	
a)	— aumento o riduzione di uno o più componenti del sistema di aromatizzazione o di colorazione	Le modifiche quantitative non devono essere superiori a +/- 10 % dell'attuale concentrazione del componente. Le specifiche del prodotto finito devono essere state aggiornate solo per quanto riguarda l'apparenza, l'odore o il gusto ed eventualmente la soppressione di una prova di identificazione. Per i medicinali veterinari per uso orale, la modifica non deve incidere negativamente sull'assorbimento da parte delle specie animali bersaglio.	
b)	— adattamenti di scarsa rilevanza della composizione quantitativa del prodotto finito per quanto riguarda gli eccipienti	Le modifiche quantitative non devono essere superiori a +/- 10 % dell'attuale concentrazione del componente. Ove opportuno il profilo di dissoluzione del prodotto modificato deve essere determinato su almeno due lotti su scala pilota e deve essere paragonabile al precedente. Non devono verificarsi differenze significative per quanto riguarda la comparabilità. Per i medicinali veterinari vegetali, per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non	

		essere realizzabili, il tempo di disgregazione del prodotto modificato deve essere paragonabile al precedente. La modifica non deve essere la conseguenza di problemi di stabilità e non deve comportare rischi potenziali per la sicurezza, ad esempio differenziazione tra dosaggi.	
c)	— aggiunta o sostituzione di uno o più componenti del sistema di aromatizzazione o di colorazione	La specifica del prodotto finito è stata aggiornata unicamente per quanto riguarda l'apparenza/l'odore/il gusto ed eventualmente la soppressione di una prova di identificazione. I nuovi componenti proposti devono essere conformi ai pertinenti regolamenti applicabili. Un nuovo componente non deve comprendere l'impiego di materiale di origine umana o animale. Ove applicabile, la modifica non incide sulla differenziazione tra dosaggi e non ha un impatto negativo sull'accettabilità del gusto. Per i medicinali veterinari per uso orale, la modifica non incide sull'assorbimento da parte delle specie animali bersaglio. Per i medicinali veterinari per le specie destinate alla produzione di alimenti, uno o più componenti del sistema di aromatizzazione o di colorazione devono essere autorizzati conformemente al regolamento (CE) n. 470/2009 e agli atti adottati su tale base prima dell'attuazione di questa modifica. La modifica non deve essere la conseguenza di problemi di stabilità e non deve comportare rischi potenziali per la sicurezza (ad esempio differenziazione tra dosaggi).	Un certificato di conformità alla Farmacopea europea per qualunque nuovo componente di origine animale a rischio TSE oppure, ove applicabile, prove documentali che la fonte specifica di materiale a rischio TSE è stata precedentemente valutata dall'autorità competente ed è risultata conforme all'attuale Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario. Per ciascuno di tali materiali devono essere incluse le seguenti informazioni: nome del fabbricante, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, paese di origine degli animali di partenza e utilizzo. Dati da cui risulta che il nuovo eccipiente non interferisce con i metodi di prova delle specifiche del prodotto finito, se opportuno.»;

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

j) alla voce 27, la lettera b) è sostituita dalla seguente:

«**b)**	— aggiunta di nuove prove e di nuovi limiti in corso di fabbricazione	I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. Il nuovo metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica, a meno che non si tratti di un metodo microbiologico standard menzionato nella farmacopea.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il metodo e, ove opportuno, i dati di convalida, come pure per i dati relativi ai lotti e i dati comparativi pertinenti.»;

k) la voce 44 è sostituita dalla seguente:

«**44**	Presentazione di un CEP per: — una sostanza attiva; — un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva; — un eccipiente	Le specifiche relative al rilascio e alla scadenza del prodotto finito devono rimanere le stesse. Specifiche aggiuntive (alla Farmacopea europea) immutate (escluso il rafforzamento) per le impurezze (ad esclusione dei solventi residui, purché siano in conformità con i requisiti ICH/VICH) e per i requisiti specifici del prodotto (ad esempio dimensioni delle particelle, forma polimorfica), ove applicabile. Solo per la sostanza attiva, la prova è effettuata immediatamente prima dell'utilizzo se il certificato di conformità alla Farmacopea europea non comprende un periodo di ripetizione della prova o se i dati che giustificano un periodo di ripetizione della prova non figurano già nel fascicolo. Per una sostanza vegetale o una preparazione vegetale il percorso di fabbricazione, la forma fisica, il solvente di estrazione e il rapporto farmaco/estratto (*drug extract ratio*, DER) devono rimanere gli stessi.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa una copia del CEP e della dichiarazione della persona qualificata aggiornati, ove opportuno.

		Il fabbricante deve essere già approvato e integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni (non applicabile per fabbricanti/fornitori di materiali di partenza, reagenti ed eccipienti).	
a)	Certificato aggiornato	Il processo di fabbricazione della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente, del prodotto intermedio o dell'eccipiente non deve comprendere l'impiego di materiale di origine umana o animale o, se lo comprende, tutte le informazioni relative a materiale di origine umana o animale devono rimanere invariate. Se la sostanza attiva non è una sostanza sterile ma deve essere utilizzata in un medicinale veterinario sterile, conformemente al CEP, il processo di fabbricazione non deve comprendere l'impiego di acqua durante le ultime fasi della sintesi o, se lo comprende, la qualità dell'acqua utilizzata nell'ultima fase della sintesi deve essere invariata rispetto alla versione precedente del CEP presentato.	
b)	Nuovo certificato	Il processo di fabbricazione della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente, del prodotto intermedio o dell'eccipiente non deve comprendere l'impiego di materiale di origine umana o animale. La sostanza attiva/il materiale di partenza/il reagente/il prodotto intermedio/l'eccipiente non è sterile. Se la sostanza attiva non è una sostanza sterile ma deve essere utilizzata in un medicinale veterinario sterile, conformemente al CEP, il processo di fabbricazione non deve comprendere l'impiego di acqua durante le ultime fasi della sintesi o, se lo comprende, la sostanza attiva deve essere priva di endotossine batteriche.»;	

l) la voce 45 è soppressa;

m) la voce 46 è sostituita dalla seguente:

«**46**	Presentazione di un CEP TSE aggiornato da parte di un fabbricante già approvato per: — una sostanza attiva; — un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva; — un eccipiente	Non vi sono state modifiche della fonte del materiale. La valutazione dei rischi virali è invariata. Se la gelatina prodotta a partire da ossa deve essere utilizzata in un medicinale veterinario per uso parenterale, essa deve essere prodotta solo nel rispetto dei pertinenti requisiti. Il fabbricante deve essere già approvato e integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni (non applicabile per fabbricanti/fornitori di materiali di partenza, reagenti ed eccipienti).	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa una copia del CEP e della dichiarazione della persona qualificata aggiornati, ove opportuno. Ove applicabile, un documento recante informazioni su eventuali materiali che rientrano nell'ambito di applicazione della Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario, comprese quelle utilizzate nella fabbricazione della sostanza attiva/dell'eccipiente. Per ciascuno di tali materiali devono essere incluse le seguenti informazioni: nome del fabbricante, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, paese di origine degli animali di partenza e utilizzo. Tali informazioni devono essere incluse nella tabella A TSE aggiornata (ed eventualmente nella tabella B).»;

(3) la parte C è così modificata:

a) la voce 4 è sostituita dalla seguente:

«**4**	Modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo per attuare i risultati di una procedura o una raccomandazione dell'autorità competente o dell'Agenzia relativa alle misure di gestione del rischio in farmacovigilanza per i medicinali veterinari	Questa modifica deve essere applicabile solo se non sono necessari dati nuovi o aggiuntivi per una valutazione. Le modifiche proposte del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo devono essere formulate in modo identico alla formulazione approvata dall'autorità competente o dall'Agenzia.	Riferimento all'accordo/valutazione dell'autorità competente o dell'Agenzia»;

b) la voce 7 è sostituita dalla seguente:

«**7**	Introduzione di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, o modifiche ad essi apportate, compreso il piano di gestione del rischio	La formulazione deve limitarsi a quanto approvato dall'autorità competente o dall'Agenzia.	Riferimento all'accordo/valutazione dell'autorità competente o dell'Agenzia»;

c) alla voce 10, la lettera d) è sostituita dalla seguente:

«**d)**	— sostituzione, sul confezionamento primario o esterno, delle informazioni con un'abbreviazione o un pittogramma (compresa l'aggiunta iniziale)	La nuova abbreviazione o il nuovo pittogramma figura nell'allegato I o nell'allegato II del regolamento di esecuzione (UE) 2024/875.	

	— sostituzione, sul confezionamento primario o esterno, di un'abbreviazione o di un pittogramma esistente non conforme al regolamento di esecuzione (UE) 2024/875 della Commissione (*) con un'altra abbreviazione o un altro pittogramma	L'aggiunta non ha un impatto negativo sulla leggibilità dell'etichettatura.	

(*) Regolamento di esecuzione (UE) 2024/875 della Commissione, del 21 marzo 2024, relativo all'adozione di un elenco di abbreviazioni e pittogrammi comuni a tutta l'Unione da utilizzare sul confezionamento dei medicinali veterinari ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, paragrafo 2, e dell'articolo 11, paragrafo 3, del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L, 2024/875, 22.3.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/875/oj).»;

d) alla voce 10 è aggiunta la lettera f) seguente:

«**f)**	allineamento delle informazioni sul prodotto alle prescrizioni di cui all'articolo 9 del regolamento delegato (UE) 2024/1159 della Commissione (*)	Questa modifica deve essere applicabile solo se non sono necessari dati nuovi o aggiuntivi per una valutazione.	

(*) Regolamento delegato (UE) 2024/1159 della Commissione, del 7 febbraio 2024, che integra il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio definendo norme sulle misure adeguate per garantire l'impiego sicuro ed efficace dei medicinali veterinari autorizzati e prescritti per la somministrazione orale mediante vie diverse dai mangimi medicati e somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti dal detentore degli animali (GU L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).»;

(4) nella parte D, la voce 1 è sostituita dalla seguente:

«**1**	Modifiche del nome o dell'indirizzo del titolare del certificato VAMF per i prodotti biologici	Il titolare del certificato VAMF deve rimanere la stessa entità giuridica.	Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, ove opportuno.».