Publicatieblad
van de Europese Unie

NL
L-serie

2025/163

31.1.2025

UITVOERINGSVERORDENING (EU) 2025/163 VAN DE COMMISSIE

van 30 januari 2025

tot wijziging van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/17 van de Commissie tot vaststelling van een lijst van wijzigingen waarvoor geen beoordeling vereist is, overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 van he Europees Parlement en de Raad

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG ([1]), en met name artikel 60, lid 1,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Uitvoeringsverordening (EU) 2021/17 van de Commissie tot vaststelling van een lijst van wijzigingen waarvoor geen beoordeling vereist is, overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 ([2]) is op 8 januari 2021 door de Commissie vastgesteld zoals vereist op grond van artikel 60, lid 1, van Verordening (EU) 2019/6 en rekening houdend met de criteria in artikel 60, lid 2, van die verordening.

(2) Het Europees Geneesmiddelenbureau en de coördinatiegroep diergeneesmiddelen hebben de Commissie geadviseerd de bijlage bij Uitvoeringsverordening (EU) 2021/17 op basis van de opgedane ervaring en de evoluerende wetenschappelijke en technische kennis te actualiseren.

(3) Gedelegeerde Verordening (EU) 2024/1159 van de Commissie ([3]) bevat regels inzake passende maatregelen om een doeltreffend en veilig gebruik te waarborgen van diergeneesmiddelen die zijn toegelaten en voorgeschreven voor orale toediening langs andere wegen dan via gemedicineerde diervoeders, en toediening aan voedselproducerende dieren door de dierhouder. De productinformatie over diergeneesmiddelen waarvoor vóór de datum van toepassing van die gedelegeerde verordening een vergunning is verleend, moet indien nodig aan de voorschriften van artikel 9, leden 1 en 2, van die gedelegeerde verordening worden aangepast, en daarom kan een wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen vereist zijn. Wijzigingen die voortvloeien uit de noodzaak om de naleving van Gedelegeerde Verordening (EU) 2024/1159 te waarborgen en waarvoor geen wetenschappelijke beoordeling vereist is, moeten in de bijlage bij Uitvoeringsverordening (EU) 2021/17 worden opgenomen.

(4) Aan de hand van de in artikel 60, lid 2, van Verordening (EU) 2019/6 vastgestelde voorwaarden heeft de Commissie wijzigingen beoordeeld die, wat de vergunning voor het in de handel brengen betreft, voor de uitvoering van artikel 9 van Gedelegeerde Verordening (EU) 2024/1159 vereist zijn om te bepalen welke van deze wijzigingen geen beoordeling vereisen en welke documentatie bij de aanvraag voor de wijziging waarvoor geen beoordeling vereist is, moet worden ingediend.

(5) Uitvoeringsverordening (EU) 2021/17 moet daarom dienovereenkomstig worden gewijzigd.

(6) Om het Europees Geneesmiddelenbureau in staat te stellen de nodige aanpassingen aan te brengen in de databank die wordt gebruikt voor de indiening van de wijzigingen waarvoor geen beoordeling vereist is, moet de datum van toepassing van deze verordening worden uitgesteld.

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

([2]) Uitvoeringsverordening (EU) 2021/17 van de Commissie van 8 januari 2021 tot vaststelling van een lijst van wijzigingen waarvoor geen beoordeling vereist is, overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 7 van 11.1.2021, blz. 22, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/17/oj).

([3]) Gedelegeerde Verordening (EU) 2024/1159 van de Commissie van 7 februari 2024 tot aanvulling van Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad door de vaststelling van regels inzake passende maatregelen ter waarborging van een doeltreffend en veilig gebruik van diergeneesmiddelen die zijn toegelaten en voorgeschreven voor orale toediening langs andere wegen dan via gemedicineerde diervoeders, en toediening aan voedselproducerende dieren door de dierhouder (PB L 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).

(7) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor diergeneesmiddelen,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

De bijlage bij Uitvoeringsverordening (EU) 2021/17 wordt gewijzigd overeenkomstig de bijlage bij deze verordening.

Artikel 2

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van 20 april 2025.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 30 januari 2025.

Voor de Commissie
De voorzitter
Ursula VON DER LEYEN

BIJLAGE

De bijlage bij Uitvoeringsverordening (EU) 2021/17 wordt als volgt gewijzigd:

1) In deel A wordt vermelding 1 vervangen door:

"1	Verandering in de naam of het adres van:		
a)	— de houder van de vergunning voor het in de handel brengen	De houder van de vergunning voor het in de handel brengen blijft dezelfde rechtspersoon. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen.	
b)	— een fabrikant of een leverancier van de werkzame stof, uitgangsstof, het reagens of tussenproduct die/dat bij het vervaardigen van de werkzame stof wordt gebruikt, of een keuringslocatie voor kwaliteitscontrole (wanneer in het dossier opgegeven) wanneer een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee geen deel uitmaakt van het goedgekeurde dossier.	De fabricage- of kwaliteitscontrolelocatie en alle fabricagehandelingen blijven gelijk. De fabrikant of leverancier is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen (niet van toepassing op fabrikanten/leveranciers van uitgangsstoffen en reagentia).	
c)	— een houder van een basisdossier werkzame stof	De fabricagelocatie en alle fabricagehandelingen blijven gelijk. De houder van het basisdossier werkzame stof is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen.	Geactualiseerd "toegangsbewijs" tot het basisdossier werkzame stof."
d)	— of een fabrikant van een [nieuw] excipiënt (wanneer in het dossier opgegeven)	De fabricagelocatie en alle fabricagehandelingen blijven gelijk.	
e)	— een fabrikant of importeur van het eindproduct (inclusief vrijgave van charges of keuringslocaties voor kwaliteitsbewaking)	De fabricage- of kwaliteitscontrolelocatie en alle fabricagehandelingen blijven gelijk.	

		De fabrikant of leverancier is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen.	

2) Deel B wordt als volgt gewijzigd:

a) vermelding 1 wordt vervangen door:

“1	Verandering van de naam of het adres van een leverancier van een verpakkingsonderdeel of toedieningssysteem van het eindproduct (wanneer in het dossier genoemd):	De leverancier is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen. De fabricagelocatie moet dezelfde blijven.”	

b) vermelding 3 wordt als volgt gewijzigd:

i) punt a) wordt vervangen door:

“a)	— een fabricagelocatie voor een werkzame stof, tussenproduct of eindproduct, verpakkingslocatie, voor de invoer verantwoordelijke fabrikant, voor de vrijgave van charges verantwoordelijke fabrikant, locatie waar chargebeproeving plaatsvindt, of leverancier van (1) een uitgangsstof voor een werkzame stof, (2) een reagens of (3) een excipiënt (wanneer in het dossier genoemd)	De schrapping mag niet het gevolg zijn van belangrijke tekortkomingen betreffende de fabricage. Er moet ten minste één locatie of fabrikant overblijven, zoals eerder is toegelaten, die dezelfde functie uitvoert als degene(n) die bij de schrapping is of zijn betrokken. Er moet ten minste één locatie of fabrikant overblijven die in de Europese Unie of de Europese Economische Ruimte voor de vrijgave van charges verantwoordelijk is.”	

ii) punt i) wordt vervangen door:

“i)	— een bestanddeel of bestanddelen van het smaakstoffensysteem of het kleurstoffensysteem	De verandering heeft geen invloed op de identiteit, sterkte, kwaliteit, zuiverheid, werkzaamheid, veiligheid of doeltreffendheid van het eindproduct.	

		Voor diergeneesmiddelen voor orale toediening heeft de verandering geen invloed op de inname door de diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Geen verandering in de functionele kenmerken van de farmaceutische vorm, bv. uiteenvaltijd, oplosbaarheidsprofiel. Kleine wijzigingen in de formulering om het totale gewicht te behouden, worden aangebracht met een excipiënt dat reeds in belangrijke mate deel uitmaakt van de formulering van het eindproduct. Er is stabiliteitsonderzoek gestart overeenkomstig de voorwaarden van de desbetreffende richtsnoeren, de internationale samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen (ICH/VICH), de Europese Farmacopee enz. (met vermelding van de chargenummers), en er zijn relevante stabiliteitsparameters beoordeeld bij ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal, de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden, en het stabiliteitsprofiel is vergelijkbaar met de momenteel geregistreerde situatie. Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen). Bovendien vindt, indien relevant, beproeving van de fotostabiliteit plaats.”	

c) vermelding 4 wordt vervangen door:

“4	Verandering van de fabrikant van een uitgangsstof, reagens of tussenproduct die/dat bij het fabricageprocedé van de werkzame stof wordt gebruikt, of verandering van de fabrikant van de werkzame stof wanneer in het goedgekeurde dossier geen goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee is opgenomen:		Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier

a)	— verandering van een fabrikant (met inbegrip van relevante keuringslocaties voor kwaliteitscontrole) die deel uitmaakt van dezelfde farmaceutische groep als de momenteel goedgekeurde fabrikant	De verandering is niet van toepassing op een steriele werkzame stof of een biologische of immunologische stof. De nieuwe fabrikant is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen. Voor uitgangsstoffen en reagentia zijn de specificaties (inclusief procesinterne controles, analysemethoden voor alle materialen) identiek aan die welke reeds zijn goedgekeurd. Voor tussenproducten en werkzame stof(fen) zijn de specificaties (inclusief procesinterne controles, analysemethoden voor alle materialen), de bereidingsmethode (inclusief chargegrootte) en de gedetailleerde syntheseweg identiek aan die welke reeds zijn goedgekeurd. Wanneer in het proces materialen van menselijke of dierlijke herkomst worden gebruikt, doet de fabrikant geen beroep op nieuwe leveranciers voor wie een beoordeling vereist is inzake virale veiligheid of naleving van de huidige Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken).	In voorkomend geval TSE-gegevens. Analysegegevens van de charges voor ten minste twee charges (ten minste op proefschaal). Verklaring door de gekwalificeerde persoon.
b)	— veranderingen in de testregeling voor de kwaliteitscontrole van de werkzame stof: vervanging of toevoeging van een locatie waar chargecontrole of beproeving van de werkzame stof plaatsvindt	De verandering is niet van toepassing op een steriele werkzame stof of een biologische of immunologische stof. De nieuwe fabrikant of locatie is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen.	

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

		De methodeoverdracht van de vorige naar de nieuwe locatie is met succes volbracht.	
c)	— opname van een nieuwe micronisatielocatie voor de werkzame stof	De verandering is niet van toepassing op een steriele werkzame stof of een biologische of immunologische stof. De nieuwe fabrikant of locatie is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen. De verandering veroorzaakt geen nadelige verandering in de fysisch-chemische eigenschappen. De specificaties van de deeltjesgrootte van de werkzame stof en de bijbehorende analysemethode blijven hetzelfde.	Analysegegevens van de charges voor ten minste twee vergelijkende charges (ten minste op proefschaal). Verklaring door de gekwalificeerde persoon.”
d)	— nieuwe opslaglocatie van moedercelbank en/of werkcelbanken	De opslagcondities, de houdbaarheidstermijn en de specificaties mogen niet worden veranderd. De nieuwe locatie is al in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen.	

d) vermelding 9 wordt vervangen door:

“9	Verandering in chargegrootte (inclusief het bereik van de chargegrootte) van de werkzame stof of het tussenproduct dat wordt gebruikt bij het fabricageprocedé van de werkzame stof:	De verandering is niet van toepassing op een biologische of immunologische stof. De verandering heeft geen nadelige invloed op de reproduceerbaarheid van het proces.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier. Testresultaten van ten minste twee charges overeenkomstig de specificaties voor de voorgestelde chargegrootte.”

		Veranderingen in de productiemethoden zijn alleen die welke noodzakelijk zijn voor de schaalvergroting of schaalverkleining, bv. gebruik van apparatuur van een andere omvang.	
a)	— maximaal het tienvoudige in vergelijking met de oorspronkelijk goedgekeurde chargegrootte	De verandering is niet van toepassing op een steriele werkzame stof. De werkzame stof en alle tussenproducten, reagentia, katalysatoren of oplosmiddelen voldoen nog steeds aan de goedgekeurde specificaties.	
b)	— schaalverkleining met een factor 10	De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van stabiliteitsproblemen.	
c)	— meer dan het tienvoudige in vergelijking met de oorspronkelijk goedgekeurde chargegrootte	De verandering is niet van toepassing op een steriele werkzame stof. De in het proces gebruikte tussenproducten, reagentia, katalysatoren of oplosmiddelen blijven dezelfde. De werkzame stof en alle tussenproducten, reagentia, katalysatoren of oplosmiddelen voldoen nog steeds aan de goedgekeurde specificaties. De verandering veroorzaakt geen nadelige verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel, of in de fysisch-chemische eigenschappen van de werkzame stof. De verandering heeft geen betrekking op het vertrouwelijke gedeelte van een basisdossier werkzame stof.	

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

e) vermelding 11 wordt als volgt gewijzigd:

i) de aanhef wordt vervangen door:

“11	Verandering in de specificatieparameters of grenswaarden van een werkzame stof, een uitgangsstof, een tussenproduct of een reagens die/dat bij het fabricageprocedé van de werkzame stof of van het primaire verpakkingsmateriaal van de werkzame stof wordt gebruikt:	De verandering is niet het gevolg van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of de opslag (bv. een nieuwe ongekwalificeerde verontreiniging of verandering in totale verontreinigingsgrenswaarden). De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging overeenkomstig artikel 62 van Verordening (EU) 2019/6) tenzij deze eerder is beoordeeld en is overeengekomen als onderdeel van een controlemaatregel bij een vorige procedure uit hoofde van Verordening (EU) 2019/6.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier. Vergelijkende tabel van vorige en nieuwe specificatieparameters en grenswaarden.”

ii) punt a) wordt vervangen door:

“a)	— aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden voor werkzame stoffen, uitgangsstoffen, tussenproducten of reagentia die bij het fabricageprocedé van de werkzame stof worden gebruikt voor alle diergeneesmiddelen, met inbegrip van producten waarvoor vrijgave van de charges door een officiële controleautoriteit vereist is;	De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure. De verandering ligt binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden.”	

iii) punt b) wordt geschrapt;

iv) de punten c) en d) worden vervangen door:

“c)	— aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden van de primaire verpakking van de werkzame stof	De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure.	

		De verandering ligt binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden.	
d)	— toevoeging van een nieuwe specificatieparameter aan de specificatie met de bijbehorende testmethode voor een werkzame stof, uitgangsstof, tussenproduct of reagens die/dat wordt gebruikt bij het fabricageprocedé van de werkzame stof	De nieuwe testmethode heeft geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. De nieuwe testmethode is geen biologische, immunologische of immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologisch reagens voor een biologische werkzame stof, behalve als deze methode een in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethode is. De verandering betreft geen genotoxische verontreiniging. Als de uiteindelijke werkzame stof bij de verandering betrokken is, is — in tegenstelling tot residuale oplossingsmiddelen die met de ICH/VICH-grenswaarden overeenstemmen — elke nieuwe verontreinigingscontrole in overeenstemming met de Europese Farmacopee of de nationale farmacopee van een lidstaat.	Details van nieuwe analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval. Analysegegevens van de charge voor twee productiecharges (drie productiecharges voor biologische stoffen, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet nodig is) van de relevante stof voor alle specificatieparameters. In voorkomend geval, vergelijkende gegevens over het oplosbaarheidsprofiel voor het eindproduct van ten minste één proefcharge die de werkzame stof bevat en die voldoet aan de huidige en voorgestelde specificatie. Voor kruidendiergeneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn. Rechtvaardiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de houder van het basisdossier werkzame stof, voor de nieuwe specificatieparameter en grenswaarden.”

v) het volgende punt e) wordt toegevoegd:

“e)	— toevoeging van een nieuwe specificatieparameter aan de specificatie met de bijbehorende testmethode voor de primaire verpakking van de werkzame stof	De nieuwe testmethode heeft geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.	Details van nieuwe analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval. Analysegegevens van de charge voor twee charges van de primaire verpakking voor alle specificatieparameters. Rechtvaardiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de houder van het basisdossier werkzame stof, voor de nieuwe specificatieparameter en grenswaarden.”

f) vermelding 12 wordt vervangen door:

“12	Kleine veranderingen:		
a)	— van een goedgekeurde testprocedure — voor een werkzame stof of een uitgangsstof, reagens of tussenproduct die/dat in het	De nieuwe testmethode is geen biologische, immunologische of immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologisch reagens (bevat geen in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethoden).	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier, met inbegrip van een beschrijving van de analysemethoden, een samenvatting van de valideringsgegevens en herziene specificaties voor onzuiverheden (indien van toepassing).

	fabricageprocedé van de werkzame stof wordt gebruikt; — voor het eindproduct; — voor een excipiënt	Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de vorige procedure. Er zijn geen veranderingen in de totale verontreinigingsgrenswaarden en er zijn geen nieuwe ongekwalificeerde verontreinigingen aangetroffen. De analysemethode blijft dezelfde (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode).	Vergelijkende valideringsresultaten of, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn.
b)	— van een goedgekeurde testprocedure — voor de primaire verpakking van de werkzame stof of het eindproduct	Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de vorige procedure. De analysemethode blijft dezelfde (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode). Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier, met inbegrip van een beschrijving van de analysemethoden en een samenvatting van de valideringsgegevens. Vergelijkende valideringsresultaten of, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn.
c)	— van een goedgekeurde testprocedure voor een procesinterne test — voor een werkzame stof — voor het eindproduct	De nieuwe testmethode is geen biologische, immunologische of immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologisch reagens voor een biologische werkzame stof.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier.

		Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de vorige procedure. Er zijn geen veranderingen in de totale verontreinigingsgrenswaarden en er zijn geen nieuwe ongekwalificeerde verontreinigingen aangetroffen. De analysemethode blijft dezelfde (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode).	
d)	— in het fabricageprocedé van een werkzame stof	De verandering is niet van toepassing op een biologisch of immunologisch werkzame stof. De verandering is geen verandering van de geografische herkomst, productieroute of productie van een geneeskrachtige kruidensubstantie bestemd voor gebruik bij dieren. De verandering veroorzaakt geen nadelige verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel, of in de fysisch-chemische eigenschappen. De syntheseweg blijft dezelfde, d.w.z. de tussenproducten blijven dezelfde en er worden geen nieuwe reagentia, katalysatoren of oplosmiddelen gebruikt in het proces. De specificaties van de werkzame stof of de tussenproducten blijven ongewijzigd. De verandering heeft geen betrekking op het vertrouwelijke gedeelte van een basisdossier werkzame stof.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier. Analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) voor ten minste twee charges (ten minste op proefschaal) die zijn geproduceerd overeenkomstig het huidige toegelaten en voorgestelde proces.

ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/163/oj
PB L van 31.1.2025

e)	— in de synthese of isolatie van een niet in een farmacopee opgenomen excipiënt (wanneer in het dossier beschreven) of een nieuwe excipiënt	De excipiënten en alle tussenproducten, reagentia, katalysatoren, oplosmiddelen of procesinterne controles voldoen nog steeds aan de goedgekeurde specificaties (bv. kwalitatief en kwantitatief verontreinigingsprofiel). Hulpstoffen en conserveermiddelen worden van het toepassingsgebied van deze vermelding uitgesloten. Synthesewegen en specificaties blijven gelijk en er is geen verandering in de fysisch-chemische eigenschappen.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier voor chargegegevens, vergelijkende gegevens, en specificatie, indien van toepassing.
f)	— van een procesinterne grenswaarde voor het eindproduct	De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van stabiliteitsproblemen. De verandering betreft een procesinterne test die ook deel uitmaakt van de specificatie van het eindproduct bij vrijgave, en de nieuwe procesinterne grenswaarde valt binnen de goedgekeurde grenswaarde voor vrijgave.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier. Vergelijkende tabel van vorige en nieuwe procesinterne grenswaarden.
g)	— van een goedgekeurd wijzigingsbeheerprotocol van de werkzame stof die de in het protocol vastgestelde strategie niet wijzigt	De in het proces gebruikte tussenproducten, reagentia, katalysatoren of oplosmiddelen blijven dezelfde. De werkzame stof en alle tussenproducten, reagentia, katalysatoren of oplosmiddelen voldoen nog steeds aan de goedgekeurde specificaties. Er is geen nadelige verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel of in de fysisch-chemische eigenschappen. De verandering heeft geen betrekking op het vertrouwelijke gedeelte van een basisdossier werkzame stof. De veranderingen liggen binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden. In geval van biologische diergeneesmiddelen is deze verandering alleen mogelijk indien vergelijkbaarheid niet vereist is.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier.

		Veranderingen van de geografische herkomst, productieroute of productie van een kruidensubstantie of een kruidenpreparaat van een kruidendiergeneesmiddel zijn uitgesloten.	
h)	— van productieapparatuur (wanneer in het dossier beschreven), met inbegrip van processen die verband houden met de apparatuur	De wijziging mag niet leiden tot wijzigingen of aanpassingen van het productieproces of de kwaliteit van het product.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier.
i)	— van een goedgekeurde testprocedure — van een meet- of toedieningshulpmiddel	Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de vorige procedure. De analysemethode blijft gelijk.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier, met inbegrip van een beschrijving van de analysemethoden en een samenvatting van de valideringsgegevens. Vergelijkende valideringsresultaten of, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn.
j)	— in het fabricageprocedé van het eindproduct, met inbegrip van een tussenproduct dat wordt gebruikt bij het vervaardigen van het eindproduct	De verandering betreft uitsluitend een vaste orale toedieningsvorm/oplossing voor orale toediening met onmiddellijke afgifte en het betrokken diergeneesmiddel is geen biologisch/immunologisch diergeneesmiddel of kruidendiergeneesmiddel. De productiestappen blijven dezelfde. Het eindproduct/de tussenproducten/de procesinterne materialen die bij de vervaardiging van het eindproduct worden gebruikt, voldoen nog steeds aan de goedgekeurde specificaties. Geen nadelige verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel of in de fysisch-chemische eigenschappen. Het nieuwe procedé levert qua kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid in ieder opzicht een identiek product op. Relevant stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren is gestart met ten minste één charge op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier. Voor doseringen in vaste vorm: gegevens over het oplosbaarheidsprofiel voor één representatieve productiecharge en vergelijkende gegevens van de laatste drie charges uit het vorige procedé; gegevens over de volgende twee volledige productiecharges zijn op verzoek beschikbaar of worden gemeld indien zij buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen). Motivering voor het niet indienen van een nieuw bio-equivalentieonderzoek overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren inzake biologische beschikbaarheid/bio-equivalentie. Analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) van ten minste één charge die is geproduceerd in overeenstemming met zowel het huidige goedgekeurde als het voorgestelde procedé.”

g) vermelding 13 wordt vervangen door:

“13	Veranderingen in een testprocedure (inclusief vervanging of toevoeging):	De werkzame stof/het eindproduct mag geen biologisch(e) of immunologisch(e) stof/product zijn. Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure. De nieuwe testmethode heeft geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier en vergelijkende valideringsgegevens, indien van toepassing. Bij afwezigheid van vergelijkende valideringsgegevens, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn. Deze eis geldt niet bij de toevoeging van een nieuwe testprocedure.
a)	— voor een reagens dat bij het fabricageprocedé van de werkzame stof wordt gebruikt maar dat geen significante gevolgen voor de totale kwaliteit van de werkzame stof heeft	Er zijn geen veranderingen in de totale verontreinigingsgrenswaarden en er zijn geen nieuwe ongekwalificeerde verontreinigingen aangetroffen. De analysemethode blijft dezelfde (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode).	
b)	— voor de primaire verpakking van de werkzame stof”;		

h) vermelding 14 wordt vervangen door:

“14	Verandering in de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling van de primaire verpakking van de werkzame stof	Steriele, vloeibare biologisch of immunologisch werkzame stoffen zijn uitgesloten. Het nieuwe verpakkingsmateriaal is ten minste gelijkwaardig aan het goedgekeurde materiaal, wat de relevante eigenschappen ervan betreft. Er is relevant stabiliteitsonderzoek gestart onder VICH-omstandigheden en er zijn relevante stabiliteitsparameters beoordeeld tijdens ten minste twee charges op proefschaal of op industriële schaal,	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier. Passende gegevens over de nieuwe verpakking (bv. vergelijkende gegevens over doorlaatbaarheid voor bv. O_2, CO_2 en vocht), inclusief een bevestiging dat het materiaal voldoet aan de desbetreffende eisen uit de farmacopee of de wetgeving van de Unie inzake kunststof materialen en objecten die in contact komen met voedingsmiddelen. In voorkomend geval moet worden aangetoond dat er geen interactie optreedt tussen de inhoud en het verpakkingsmateriaal (bv. geen migratie van onderdelen van het voorgestelde materiaal naar de inhoud en geen verlies van onderdelen van het product in de verpakking).

		en de aanvrager beschikt op het moment van toepassing over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden. Echter, als de voorgestelde verpakking resistenter is dan de bestaande verpakking, hoeven de stabiliteitsgegevens voor de periode van drie maanden nog niet beschikbaar te zijn. Dit onderzoek is afgerond en de gegevens worden onmiddellijk aan de bevoegde instanties verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de houdbaarheidstermijn/ herbeproevingstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).	Vergelijkende tabel van de vorige en nieuwe specificaties van de primaire verpakking, gegevens over doorlaatbaarheid en interactie, indien van toepassing.”

i) vermelding 18 wordt vervangen door:

“18	Verandering(en) in de samenstelling (excipiënten) van het eindproduct:	De verandering is niet van toepassing op een biologisch of immunologisch diergeneesmiddel. De verandering heeft geen invloed op de identiteit, sterkte, kwaliteit, zuiverheid, werkzaamheid, fysieke kenmerken, veiligheid of doeltreffendheid van het eindproduct. Kleine wijzigingen in de formulering om het totale gewicht te behouden, worden aangebracht met een excipiënt dat reeds in belangrijke mate deel uitmaakt van de formulering van het eindproduct. De verandering heeft geen invloed op de functionele kenmerken van de farmaceutische vorm (bv. uiteenvaltijd, oplosbaarheidsprofiel).	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier met inbegrip van bevestiging van de stabiliteit.

		Er is stabiliteitsonderzoek gestart onder de omstandigheden van de internationale samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen (VICH); er zijn relevante stabiliteitsparameters beoordeeld bij ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden. Het stabiliteitsprofiel is vergelijkbaar met dat voor de momenteel geregistreerde situatie. Bovendien vindt, indien relevant, beproeving van de fotostabiliteit plaats.	
a)	— toename of afname van een bestanddeel of bestanddelen van het smaakstoffensysteem of het kleurstoffensysteem	Kwantitatieve veranderingen zijn niet groter dan +/— 10 % van de bestaande concentratie van het bestanddeel. De specificatie van het eindproduct is alleen aangepast ten aanzien van uiterlijk, reuk, smaak en, indien relevant, weglating van een identificatietest. Bij diergeneesmiddelen voor orale toediening heeft de verandering geen nadelige invloed op de inname door de diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is.	
b)	— kleine veranderingen in de kwantitatieve samenstelling van het eindproduct met betrekking tot excipiënten	Kwantitatieve veranderingen zijn niet groter dan +/— 10 % van de bestaande concentratie van het bestanddeel. In voorkomend geval wordt het oplosbaarheidsprofiel van het veranderde product bepaald aan de hand van ten minste twee charges op proefschaal en is dat vergelijkbaar met het vorige profiel. Wat de vergelijkbaarheid betreft, mogen er geen significante verschillen zijn. Voor kruidendiergeneesmiddelen is, wanneer er geen oplosbaarheidstest mogelijk is, de uiteenvaltijd van	

		het veranderde product vergelijkbaar met die van het vorige product. De verandering is niet het gevolg van stabiliteitskwesties en mag niet leiden tot potentiële veiligheidsproblemen, d.w.z. differentiatie tussen sterkten.	
c)	— toevoeging of vervanging van een bestanddeel of bestanddelen van het smaakstoffensysteem of het kleurstoffensysteem	De specificatie van het eindproduct is alleen aangepast ten aanzien van uiterlijk/reuk/smaak en, indien relevant, weglating van een identificatietest. Alle nieuwe voorgestelde bestanddelen voldoen aan de desbetreffende toepasselijke verordeningen. Voor een nieuw bestanddeel worden geen materialen van menselijke of dierlijke herkomst gebruikt. In voorkomend geval heeft de verandering geen invloed op de differentiatie tussen sterkten, noch negatieve gevolgen voor de aanvaardbaarheid van de smaak. Voor diergeneesmiddelen voor orale toediening heeft de verandering geen invloed op de inname door de diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Voor diergeneesmiddelen voor voedselproducerende soorten zijn de bestanddelen van het smaakstoffensysteem of het kleurstoffensysteem toegestaan overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 en de op basis van die verordening vóór de toepassing van deze wijziging vastgestelde handelingen. De verandering is niet het gevolg van stabiliteitskwesties en mag niet leiden tot potentiële veiligheidsproblemen (d.w.z. differentiatie tussen sterkten).	Ofwel een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor elk nieuw bestanddeel van dierlijke oorsprong afkomstig van voor TSE vatbare soorten ofwel, indien van toepassing, gedocumenteerd bewijs dat de specifieke bron van het TSE-risicomateriaal eerder door de bevoegde instantie is beoordeeld en aantoonbaar voldoet aan de werkingssfeer van de huidige Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products. Voor dergelijk materiaal moet de volgende informatie worden opgenomen: naam van de fabrikant, soort en weefsel waarvan het materiaal een derivaat is, land van herkomst van de brondieren en het gebruik ervan. Gegevens die aantonen dat het nieuwe excipiënt niet interfereert met de specificatietestmethoden voor het eindproduct, indien van toepassing.”

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

j) in vermelding 27 wordt punt b) vervangen door:

“b)	— toevoeging van een nieuwe procesinterne test en grenswaarden	Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. De nieuwe testmethode is geen biologische, immunologische of immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologisch reagens voor een biologische werkzame stof, behalve als deze methode een in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethode is.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier voor methode en valideringsgegevens, in voorkomend geval, chargegegevens en relevante vergelijkende gegevens.”

k) vermelding 44 wordt vervangen door:

“44	Indiening van een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor een: — werkzame stof; — uitgangsstof, reagens of tussenproduct die/dat bij het fabricageprocedé van de werkzame stof wordt gebruikt; — excipiënt	De specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct blijven dezelfde. De aanvullende specificaties voor verontreinigingen (ten opzichte van de Europese Farmacopee; met uitzondering van residuale oplossingsmiddelen, mits overeenkomstig ICH/VICH) en de productspecifieke vereisten (bv. deeltjesgrootteprofielen, polymorfe vorm) zijn onveranderd (of aangescherpt), indien van toepassing. Uitsluitend voor de werkzame stof zal dit onmiddellijk voor het gebruik worden beproefd, indien in het goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee geen herbeproevingstermijn is opgenomen of indien het dossier nog geen gegevens ter ondersteuning van een herbeproevingstermijn bevat. Voor een kruidensubstantie of een kruidenpreparaat blijven de productieroute, fysieke vorm, het extractiesolvent en de geneesmiddel/extractverhouding gelijk.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier met inbegrip van een kopie van het geactualiseerde goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee en de verklaring door de gekwalificeerde persoon, indien van toepassing.”

		De fabrikant is al goedgekeurd en in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen (niet van toepassing op fabrikanten/leveranciers van uitgangsstoffen, reagentia en excipiënten).	
a)	Geactualiseerd certificaat	In het fabricageprocedé van de werkzame stof, de uitgangsstof, het reagens, het tussenproduct of het excipiënt worden geen materialen van menselijke of dierlijke herkomst gebruikt, of, indien dit wel het geval is, blijft informatie met betrekking tot materialen van menselijke of dierlijke herkomst ongewijzigd. Indien de werkzame stof geen steriele stof is, maar in een steriel diergeneesmiddel zal worden gebruikt overeenkomstig het goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee, wordt bij de laatste synthesestappen van het fabricageprocedé geen water gebruikt, of, als dat wel het geval is, is de kwaliteit van het water dat bij de laatste synthesestap is gebruikt ongewijzigd in vergelijking met de vorige versie van het goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee dat is ingediend.	
b)	Nieuw certificaat	In het fabricageprocedé van de werkzame stof, de uitgangsstof, het reagens, het tussenproduct of de excipiënt worden geen materialen van menselijke of dierlijke herkomst gebruikt. Het betreft geen steriel(e) werkzame stof/uitgangsstof/reagens/tussenproduct/excipiënt. Indien de werkzame stof geen steriele stof is, maar in een steriel diergeneesmiddel zal worden gebruikt overeenkomstig het goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee, wordt bij de laatste synthesestappen van het fabricageprocedé geen water gebruikt, of, als dat wel het geval is, moet de werkzame stof vrij zijn van endotoxinen.	

l) vermelding 45 wordt geschrapt;

m) vermelding 46 wordt vervangen door:

“46	Indiening van een geactualiseerd TSE-goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor een: — werkzame stof; — uitgangsstof, reagens of tussenproduct die/dat bij het fabricageprocedé van de werkzame stof wordt gebruikt; — excipiënt	Er is geen verandering in de herkomst van het materiaal. De beoordeling van virale risico's is ongewijzigd. Wanneer uit beenderen vervaardigde gelatine zal worden gebruikt in een diergeneesmiddel voor parenteraal gebruik, mag dit uitsluitend worden vervaardigd met naleving van de desbetreffende voorschriften. De fabrikant is al goedgekeurd en in de IT-systemen van de Unie voor het opslaan en verstrekken van organisatorische gegevens opgenomen (niet van toepassing op fabrikanten/leveranciers van uitgangsstoffen, reagentia en excipiënten).	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier met inbegrip van een kopie van het geactualiseerde goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee en de verklaring door de gekwalificeerde persoon, indien van toepassing. In voorkomend geval een document met informatie over materialen die binnen het werkingsbereik vallen van de Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, inclusief de materialen die worden gebruikt bij de fabricage van de werkzame stof/het excipiënt. Voor dergelijk materiaal moet de volgende informatie worden opgenomen: naam van de fabrikant, soort en weefsel waarvan het materiaal een derivaat is, land van herkomst van de brondieren en het gebruik ervan. Die informatie wordt opgenomen in een geactualiseerde TSE-tabel A (en in voorkomend geval een TSE-tabel B).”

3) Deel C wordt als volgt gewijzigd:

a) vermelding 4 wordt vervangen door:

“4	Verandering(en) in de samenvatting van de productkenmerken, etikettering of bijsluiter om het resultaat van een procedure of aanbeveling van de bevoegde autoriteit of het Bureau betreffende risicobeheermaatregelen met betrekking tot de bewaking van diergeneesmiddelen uit te voeren	Deze verandering is uitsluitend van toepassing wanneer voor een beoordeling geen nieuwe aanvullende gegevens nodig zijn. De voorgestelde veranderingen van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter komen volledig overeen met de bewoording die met de bevoegde autoriteit of het Bureau is overeengekomen.	Verwijzing naar de overeenstemming/beoordeling van de bevoegde autoriteit of het Bureau”

b) vermelding 7 wordt vervangen door:

“7	Opname of wijziging(en) van de verplichtingen en voorwaarden voor een vergunning voor het in de handel brengen, inclusief het risicobeheersplan	De bewoording blijft beperkt tot de bewoording die met de bevoegde autoriteit of het Bureau is overeengekomen.	Verwijzing naar de overeenstemming/beoordeling van de bevoegde autoriteit of het Bureau”

c) in vermelding 10 wordt punt d) vervangen door:

“d)	— vervanging van de informatie op de primaire verpakking of buitenverpakking door een afkorting of een pictogram (met inbegrip van oorspronkelijke toevoeging)	De nieuwe afkorting of het nieuwe pictogram is opgenomen in bijlage I of bijlage II bij Uitvoeringsverordening (EU) 2024/875.	

	— vervanging van een bestaande afkorting of een bestaand pictogram op de primaire verpakking of buitenverpakking die/dat niet in overeenstemming is met Uitvoeringsverordening (EU) 2024/875 (*) van de Commissie, door een andere afkorting of ander pictogram	De toevoeging heeft geen negatieve gevolgen voor de leesbaarheid van de etikettering.	

_____

(*) Uitvoeringsverordening (EU) 2024/875 van de Commissie van 21 maart 2024 tot vaststelling van een lijst van in de gehele Unie gangbare afkortingen en pictogrammen die op de verpakking van diergeneesmiddelen moeten worden gebruikt voor de toepassing van artikel 10, lid 2, en artikel 11, lid 3, van Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad (PB L, 2024/875, 22.3.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/875/oj).";

d) in vermelding 10 wordt het volgende punt f) toegevoegd:

"f)	afstemming van de productinformatie op de voorschriften van artikel 9 van Gedelegeerde Verordening (EU) 2024/1159 van de Commissie (*)	Deze verandering is uitsluitend van toepassing wanneer voor een beoordeling geen nieuwe aanvullende gegevens nodig zijn.	

_____

(*) Gedelegeerde Verordening (EU) 2024/1159 van de Commissie van 7 februari 2024 tot aanvulling van Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad door de vaststelling van regels inzake passende maatregelen ter waarborging van een doeltreffend en veilig gebruik van diergeneesmiddelen die zijn toegelaten en voorgeschreven voor orale toediening langs andere wegen dan via gemedicineerde diervoeders, en toediening aan voedselproducerende dieren door de dierhouder (PB L, 2024/1159, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).".

4) In deel D wordt vermelding 1 vervangen door:

"1	Verandering in de naam of het adres van de houder van het basisdossier vaccinantigeen voor biologische producten	De houder van het basisdossier vaccinantigeen blijft dezelfde rechtspersoon.	Wijziging van de relevante gedeelten van het dossier, indien van toepassing."