REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2025/163 AL COMISIEI

din 30 ianuarie 2025

de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/17 de stabilire a unei liste cu variațiile care nu necesită evaluare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE ([1]), în special articolul 60 alineatul (1),

întrucât:

(1) La 8 ianuarie 2021, Comisia, în conformitate cu articolul 60 alineatul (1) din Regulamentul (UE) 2019/6 și ținând seama de criteriile menționate la articolul 60 alineatul (2) din regulamentul respectiv, a adoptat Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17 ([2]) vizând stabilirea unei liste de variații care nu necesită evaluare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6.

(2) Agenția Europeană pentru Medicamente și Grupul de coordonare pentru produsele medicinale veterinare au recomandat Comisiei să actualizeze anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17, pe baza experienței dobândite și a evoluției cunoștințelor științifice și tehnice.

(3) Regulamentul delegat (UE) 2024/1159 al Comisiei ([3]) stabilește norme privind măsurile adecvate pentru a asigura utilizarea efectivă și în condiții de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât hrana animală medicamentată și administrate de deținătorul de animale animalelor de la care se obțin produse alimentare. Informațiile referitoare la produs aferente produselor medicinale veterinare autorizate înainte de data aplicării regulamentului delegat respectiv trebuie adaptate, dacă este necesar, la cerințele de la articolul 9 alineatele (1) și (2) din regulamentul delegat respectiv și, prin urmare, poate fi necesară o modificare a termenilor autorizației de introducere pe piață. Este necesar ca modificările rezultate din necesitatea de a asigura conformitatea cu Regulamentul delegat (UE) 2024/1159 care nu necesită o evaluare științifică să fie incluse în anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17.

(4) Comisia a evaluat în raport cu condițiile stabilite la articolul 60 alineatul (2) din Regulamentul (UE) 2019/6 modificările care sunt necesare în ceea ce privește autorizația de introducere pe piață pentru punerea în aplicare a articolului 9 din Regulamentul delegat (UE) 2024/1159 cu scopul de a stabili care dintre aceste modificări nu necesită o evaluare și care este documentația care trebuie transmisă împreună cu cererea de variație care nu necesită evaluare.

(5) Prin urmare, este necesar ca Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17 să fie modificat în consecință.

(6) Este necesar ca intrarea în vigoare a prezentului regulament să fie amânată pentru a permite Agenției Europene pentru Medicamente să efectueze adaptările necesare în baza de date utilizată pentru transmiterea variațiilor care nu necesită evaluare.

([1]) JO L 4, 7.1.2019, p. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17 al Comisiei din 8 ianuarie 2021 de stabilire a unei liste cu variațiile care nu necesită evaluare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 7, 11.1.2021, p. 22, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/17/oj).

([3]) Regulamentul delegat (UE) 2024/1159 al Comisiei din 7 februarie 2024 de completare a Regulamentului (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului prin stabilirea unor norme cu privire la măsurile adecvate pentru a asigura utilizarea eficace și în condiții de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât furajele medicamentate, care sunt administrate de către deținătorul de animale unor animale de la care se obțin produse alimentare (JO L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).

(7) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru produse medicinale veterinare,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17 se modifică în conformitate cu anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 20 aprilie 2025.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 30 ianuarie 2025.

Pentru Comisie
Președinta
Ursula VON DER LEYEN

ANEXĂ

Anexa la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17 se modifică după cum urmează:

1. În partea A, rubrica 1 se înlocuiește cu următorul text:

„1	Modificarea denumirii sau a adresei:		
(a)	— deținătorului autorizației de comercializare	Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să rămână aceeași entitate juridică. Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.	
(b)	— unui producător sau furnizor al substanței active, al materialului de start, al reactivului sau al substanței intermediare utilizate în fabricarea substanței active, sau a unui loc de control al calității (în cazul în care este specificat în dosar) dacă dosarul aprobat nu conține un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană (CEP).	Locul de fabricație sau de control al calității și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână nemodificate. Producătorul sau furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start și de reactivi).	
(c)	— deținătorului dosarului standard al substanței active (ASMF)	Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână aceleași. Deținătorul ASMF trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.	«Scrisoare de acces» actualizată la dosarul standard al substanței active.”
(d)	— unui producător al unui excipient [nou] (în cazul în care este specificat în dosarul tehnic)	Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână aceleași.	
(e)	— unui producător sau importator al produsului finit (incluzând locul de eliberare a seriilor sau de control al calității)	Locul de fabricație sau de control al calității și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână nemodificate.	

		Producătorul sau furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.	

2. Partea B se modifică după cum urmează:

(a) rubrica 1 se înlocuiește cu următorul text:

„1	Modificarea denumirii sau a adresei unui furnizor al unei componente a ambalajului sau al unui dispozitiv al produsului finit (dacă este menționat în dosar):	Furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale. Locul de fabricație trebuie să rămână același.”	

(b) rubrica 3 se modifică după cum urmează:

(i) litera (a) se înlocuiește cu următorul text:

„(a)	— unui loc de fabricație pentru o substanță activă, o substanță intermediară sau un produs finit, unui loc de ambalare, unui producător responsabil de import, unui producător responsabil de eliberarea unei serii, unui loc de control al seriilor sau unui furnizor al unui: 1. material de start pentru o substanță activă; 2. reactiv; sau 3. excipient (dacă se menționează în dosar)	Eliminarea trebuie să nu fie rezultatul unor deficiențe grave ale procesului de fabricație. Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație sau un producător autorizat anterior care să îndeplinească aceeași funcție ca cel eliminat sau cei eliminați. Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație sau un producător responsabil pentru eliberarea seriei în Uniunea Europeană sau în Spațiul Economic European.”	

(ii) litera (i) se înlocuiește cu următorul text:

„(i)	— unei componente sau unor componente a/ale sistemului de aromatizare sau de colorare	Modificarea trebuie să nu aibă potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența, siguranța sau eficacitatea produsului finit.	

		Pentru produsele medicinale veterinare cu administrare orală, modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către animalele din specia-țintă. Nu există modificări ale caracteristicilor funcționale ale formei farmaceutice, cum ar fi timpul de dezintegrare sau profilul de dizolvare. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii greutății totale trebuie realizată prin intermediul unui excipient care constituie o parte majoră din formularea produsului finit curent. Studii de stabilitate au fost inițiate în conformitate cu condițiile stabilite în orientările relevante, Cooperarea internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (ICH/VICH), Ph. Eur. etc., (cu indicarea numerelor seriilor), parametrii de stabilitate relevanți au fost evaluați în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, la dispoziția solicitantului există date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin 3 luni, iar profilul de stabilitate este similar cu situația înregistrată în prezent. Se oferă garanții că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate autorizate (împreună cu acțiunile propuse). În plus, trebuie efectuate teste de fotostabilitate, dacă sunt relevante.”	

(c) rubrica 4 se înlocuiește cu următorul text:

„4	Schimbarea producătorului unui material de start, al unui reactiv sau al unei substanțe intermediare utilizate în procesul de fabricație a substanței active sau schimbarea producătorului substanței active în cazul în care nu există un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană în dosarul aprobat:		Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar

(a)	— modificare a unui producător (inclusiv a locurilor relevante de testare pentru controlul calității) care face parte din același grup farmaceutic ca și producătorul autorizat în prezent	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale. Specificațiile materialelor de start și ale reactivilor (inclusiv controalele producției, metodele de analizare a tuturor materialelor) trebuie să fie identice cu cele deja autorizate. Specificațiile substanței (substanțelor) intermediare și active (inclusiv controalele producției, metodele de analizare a tuturor materialelor), metoda de preparare (inclusiv mărimea seriei) și calea de sinteză detaliată trebuie să fie identice cu cele deja autorizate. Dacă în procesul de fabricație se utilizează materiale de origine umană sau animală, producătorul nu folosește un furnizor nou pentru care este obligatorie evaluarea siguranței virale sau respectarea actualei Note de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților etiologici ai encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al produselor medicinale de uz veterinar.	Date privind EST, după caz. Date de analiză a seriilor pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot). Declarația persoanei calificate (PC).
(b)	— modificări ale procedurilor de testare pentru controlul calității substanței active: înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul seriilor sau testarea substanței active	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător sau loc trebuie să fie deja inclus în sistemul informatic al Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.	

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

		Transferul metodelor de la locul precedent la cel nou trebuie să fi fost efectuat cu succes.	
(c)	— introducerea unui nou loc de micronizare pentru substanța activă	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător sau loc trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a proprietăților fizico-chimice. Specificațiile privind dimensiunea particulelor pentru substanța activă și metoda analitică corespunzătoare trebuie să rămână aceleași.	Date de analiză a seriilor pentru cel puțin două serii comparative (minim la scară pilot). Declarația persoanei calificate (PC).”
(d)	— nou loc de stocare al băncii de celule master și/sau al băncilor de celule de lucru	Condițiile de stocare, termenul de valabilitate și specificațiile trebuie să nu fie modificate. Noul loc trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.	

(d) rubrica 9 se înlocuiește cu următorul text:

„9	Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau intermediară utilizată în procesul de fabricație a substanței active:	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe biologice sau imunologice. Modificarea trebuie să nu influențeze în mod negativ reproductibilitatea procesului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Rezultatele testării a cel puțin două serii în conformitate cu specificațiile pentru dimensiunea propusă a seriei.”

		Modificările metodelor de fabricație trebuie să fie numai cele necesare în scopul creșterii sau micșorării producției, de exemplu utilizarea unor echipamente de dimensiuni diferite.	
(a)	— o creștere de până la de 10 ori comparativ cu mărimea seriei autorizată inițial	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe active sterile. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile autorizate.	
(b)	— o scădere de până la de 10 ori	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau a unor probleme de stabilitate.	
(c)	— o creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei autorizată inițial	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe active sterile. Substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții utilizați în proces trebuie să rămână aceiași. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile autorizate. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice ale substanței active. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF.	

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

(e) rubrica 11 se modifică după cum urmează:

(i) partea introductivă se înlocuiește cu următorul text:

„11	Modificarea parametrilor sau a limitelor specificațiilor unei substanțe active, ale unui material de start, ale unei substanțe intermediare sau ale unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active sau a ambalajului primar al substanței active:	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau stocării (de exemplu, o impuritate nouă neclasificată sau modificarea cantității totale de impurități). Modificarea trebuie să nu fie o consecință a vreunui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a autorizației de comercializare sau al unei proceduri de modificare în conformitate cu articolul 62 din Regulamentul (UE) 2019/6], dacă nu a fost evaluată și convenită anterior ca parte a unei măsuri subsecvente în cadrul unei proceduri anterioare desfășurate în temeiul Regulamentului (UE) 2019/6.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii și limitele specificațiilor anterioare și noi.”

(ii) litera (a) se înlocuiește cu următorul text:

„(a)	— înăsprirea limitelor specificațiilor unei substanțe active, unui material de start, unei substanțe intermediare sau unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active pentru toate produsele medicinale de uz veterinar, inclusiv pentru produsele care fac obiectul eliberării loturilor de către autoritatea oficială de control (OCABR);	Trebuie ca procedura de testare să rămână aceeași sau modificările procedurii de testare să fie minore. Modificările trebuie să se situeze în intervalul limitelor autorizate în prezent.”	

(iii) litera (b) se elimină;

(iv) literele (c) și (d) se înlocuiesc cu următorul text:

„(c)	— înăsprirea limitelor specificațiilor ambalajului primar al substanței active	Trebuie ca procedura de testare să rămână aceeași sau modificările procedurii de testare să fie minore.	

		Modificarea trebuie să se situeze în intervalul limitelor autorizate în prezent.	
(d)	— adăugarea unui nou parametru de specificare la specificații, împreună cu metoda aferentă de testare corespunzătoare pentru o substanță activă, un material de start, o substanță intermediară sau un reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active	Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmacopeică standard. Modificarea trebuie să nu vizeze o impuritate genotoxică. În cazul în care ea implică substanța activă finală, excluzând solvenții reziduali care trebuie să fie în conformitate cu limitele ICH/VICH, orice control al unei noi impurități trebuie să fie în conformitate cu Farmacopeea Europeană sau cu farmacopeea națională a unui stat membru.	Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt relevante. Datele analizei unei serii pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru substanțe biologice, dacă nu există alte justificări) ale substanței relevante pentru toți parametrii de specificare. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de dizolvare al produsului finit pentru cel puțin o serie pilot conținând substanța activă care respectă specificația curentă și specificația propusă. Pentru produsele medicinale veterinare de origine vegetală, pot fi acceptate date comparative privind dezintegrarea. Justificare de către titularul autorizației de comercializare (MAH) sau, după caz, de către titularul ASMF pentru noul parametru de specificare și noile limite.”

(v) se adaugă următoarea literă (e):

„(e)	— adăugarea unui nou parametru de specificare la specificații, împreună cu metoda aferentă de testare corespunzătoare pentru un ambalaj primar al substanței active	Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt relevante. Datele analizei unei serii privind două serii ale ambalajului primar pentru toți parametri de specificare. Justificare de către titularul autorizației de comercializare sau, după caz, de către titularul ASMF pentru noul parametru de specificare și noile limite.”

(f) rubrica 12 se înlocuiește cu următorul text:

„12	Modificări minore:		
(a)	— ale unei proceduri de testare autorizate; — pentru o substanță activă sau pentru un material de start, un reactiv sau o substanță	Metoda de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmacopeice standard).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare și specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).

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

	intermediară utilizate în procesul de fabricație a substanței active; — pentru produsul finit; — pentru un excipient	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).	Rezultate comparative ale validării sau, dacă este justificat, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.
(b)	— ale unei proceduri de testare autorizate; — pentru ambalajul primar al substanței active sau al produsului finit	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă). Orice metodă nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare. Rezultate comparative ale validării sau, dacă se justifică, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.
(c)	— ale unei proceduri de testare autorizate pentru un test de control al producției; — pentru substanța activă; — pentru produsul finit	Metoda de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.

		Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).	
(d)	— ale procesului de fabricație a unei substanțe active	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active biologice sau imunologice. Modificarea trebuie să nu fie o modificare a sursei geografice, a succesiunii etapelor de fabricație sau a producției pentru o substanță medicamentoasă veterinară de origine vegetală. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. Calea de sinteză rămâne aceeași, adică substanțele intermediare rămân aceleași, iar în proces nu se utilizează reactivi, catalizatori sau solvenți noi. Specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare sunt nemodificate. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Datele de analiză a unei serii (sub formă de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) fabricate în conformitate cu procesul curent autorizat și cu procesul propus.

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

(e)	— ale procedurii de sinteză sau de recuperare a unui excipient nefarmacopeic (dacă este descris în dosar) sau a unui excipient nou	Excipienții și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii, solvenții sau controalele producției trebuie să respecte în continuare specificațiile autorizate (de exemplu, profilul calitativ și cantitativ al impurităților). Adjuvanții și conservanții trebuie să fie excluși din sfera de cuprindere a prezentei rubrici. Căile de sinteză și specificațiile trebuie să fie identice și trebuie să nu existe modificări ale proprietăților fizico-chimice.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru datele seriilor, datele comparative și specificații, după caz.
(f)	— ale unui interval al limitelor controlului producției produsului finit	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau a unor probleme de stabilitate. Modificarea trebuie să vizeze un test de control al producției care face parte și din specificațiile produsului finit la eliberare, iar noul interval al limitelor controlului producției trebuie să se încadreze în limita autorizată pentru eliberare.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu limitele anterioare și noi ale controlului producției.
(g)	— ale unui protocol autorizat de gestionare a modificărilor aferent substanței active care nu modifică strategia definită în protocol	Substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții utilizați în proces trebuie să rămână aceiași. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile autorizate. Trebuie să nu existe o modificare adversă a profilului calitativ sau cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF. Modificările trebuie să se situeze în intervalul limitelor autorizate în prezent. În cazul produselor medicinale veterinare biologice, această modificare trebuie să fie posibilă numai în cazul în care comparabilitatea nu este necesară.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.

		Se exclud modificările aduse sursei geografice, succesiunii etapelor de fabricație sau producției unei substanțe de origine vegetală sau a unui preparat de origine vegetală dintr-un produs medicinal veterinar de origine vegetală.	
(h)	— ale echipamentelor de producție (dacă sunt descrise în dosar), inclusiv ale proceselor aferente echipamentelor	Modificarea trebuie să nu conducă la vreo schimbare sau modificare a procesului de producție sau a calității produsului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
(i)	— ale unei proceduri de testare autorizate; — ale unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda de analiză trebuie să rămână aceeași.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare. Rezultate comparative ale validării sau, dacă se justifică, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.
(j)	— ale procesului de fabricație a produsului finit, inclusiv a unei substanțe intermediare utilizate în fabricarea produsului finit	Modificarea se referă numai la o formă farmaceutică solidă orală/soluție orală cu eliberare imediată, iar produsul medicinal veterinar în cauză nu este un produs medicinal veterinar biologic/imunologic sau de origine vegetală. Etapele de fabricație rămân aceleași. Produsul finit/substanțele intermediare/materialele din procesul de producție care sunt utilizate la fabricarea produsului finit trebuie să fie în continuare conforme cu specificațiile autorizate. Nu există o modificare adversă a profilului calitativ sau cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. Procesul nou trebuie să aibă ca rezultat un produs identic în ceea ce privește toate aspectele în materie de calitate, siguranță și eficiență. Trebuie să fi fost inițiate studii relevante privind stabilitatea, în conformitate cu orientările relevante, implicând cel puțin o serie la scară pilot sau industrială, iar solicitantul trebuie să aibă la dispoziție date privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin 3 luni.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Pentru formele farmaceutice solide: date privind profilul de dizolvare pentru o serie reprezentativă de producție și date comparative pentru ultimele trei serii produse prin procesul anterior; date privind următoarele două serii complete de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau să fie raportate dacă nu respectă specificațiile (împreună cu acțiunile propuse). Justificare pentru netransmiterea unui nou studiu de bioechivalență în conformitate cu orientările relevante privind biodisponibilitatea/bioechivalența. Date de analiză a unei serii (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin o serie fabricată în conformitate atât cu procesul curent autorizat, cât și cu cel propus.”

(g) rubrica 13 se înlocuiește cu următorul text:

„13	Modificări ale unei proceduri de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare):	Substanța activă/produsul finit trebuie să nu fie biologic sau imunologic. Au fost efectuate studii de validare adecvate în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar și date de validare comparative, după caz. În absența unor date de validare comparative, dacă este justificat, rezultatele analizei comparative care arată că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.”
(a)	— pentru un reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active, dar care nu are un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active	Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).	
(b)	— pentru ambalajul primar al substanței active		

(h) rubrica 14 se înlocuiește cu următorul text:

„14	Modificarea compoziției calitative sau cantitative a ambalajului primar pentru substanța activă	Se exclud substanțele active sterile, lichide, biologice sau imunologice. Proprietățile relevante ale noului material de ambalare trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale materialului autorizat. Au fost inițiate studii relevante privind stabilitatea în condiții VICH și au fost evaluați parametrii de stabilitate relevanți în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea, de exemplu la O_2, CO_2, umiditate), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmacopeice relevante sau legislația Uniunii privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimente. După caz, se furnizează dovezi că nu există nicio interacțiune între conținut și materialul ambalajului (de exemplu, nu există nicio migrare a componentelor materialului propus în conținut și nicio pierdere de componente ale produsului în ambalaj).

		solicitantului, la data punerii în aplicare, există date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin trei luni. Totuși, dacă ambalajul propus este mai rezistent decât ambalajul existent, datele privind stabilitatea timp de trei luni nu mai trebuie să fie disponibile. Aceste studii trebuie să fie finalizate, iar datele trebuie să fie furnizate imediat autorităților competente dacă nu corespund sau dacă există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate/de retestare (împreună cu acțiunile propuse).	Tabel comparativ conținând specificațiile anterioare și noi ale ambalajului primar, date privind permeabilitatea și date privind interacțiunea, după caz.”

(i) rubrica 18 se înlocuiește cu următorul text:

„18	Modificări ale compoziției (excipienților) produsului finit:	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal veterinar biologic sau imunologic. Modificarea trebuie să nu aibă potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența, caracteristicile fizice, siguranța sau eficacitatea produsului finit. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii greutății totale trebuie realizată prin intermediul unui excipient care constituie o parte majoră din formularea produsului finit curent. Modificarea trebuie să nu afecteze caracteristicile funcționale ale formei farmaceutice (de exemplu, timpul de dezintegrare sau profilul de dizolvare).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv confirmarea stabilității.

		Trebuie să fi fost inițiate studii privind stabilitatea în temeiul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale veterinare (VICH); trebuie să fi fost evaluați parametrii relevanți privind stabilitatea în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului trebuie să existe date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin trei luni. Profilul de stabilitate trebuie să fie similar situației înregistrate în prezent. În plus, dacă este relevant, trebuie efectuate teste de fotostabilitate.	
(a)	— creșterea sau reducerea unei componente sau a unor componente aromatizante sau colorante	Modificarea (modificările) cantitativă(e) trebuie să nu depășească +/– 10 % din concentrația existentă a componentei. Specificațiile produsului finit trebuie să fi fost actualizate doar în ceea ce privește aspectul, mirosul sau gustul și, dacă este relevant, eliminarea unui test de identificare. Pentru produsele medicinale veterinare cu administrare orală, modificarea trebuie să nu afecteze în mod negativ acceptarea ingerării de către animale din specia-țintă.	
(b)	— orice modificare minoră a compoziției cantitative a produsului finit în ceea ce privește excipienții	Modificarea (modificările) cantitativă(e) trebuie să nu depășească +/– 10 % din concentrația existentă a componentei. Dacă este relevant, profilul de dizolvare al produsului modificat se determină pe cel puțin două serii la scară pilot și trebuie să fie comparabil cu cel anterior. Trebuie să nu existe diferențe semnificative în ceea ce privește comparabilitatea. În cazul produselor medicinale veterinare de origine vegetală, în cazul cărora testarea dizolvării nu este	

		fezabilă, timpul de dezintegrare al produsului modificat trebuie să fie comparabil cu cel anterior. Modificarea trebuie să nu fie consecința unor probleme de stabilitate și să nu determine apariția unor probleme potențiale de siguranță, de exemplu, diferențierea între concentrații.	
(c)	— adăugarea sau înlocuirea unei componente sau a unor componente aromatizante sau colorante	Specificațiile produsului finit au fost actualizate doar în ceea ce privește aspectul/mirosul/gustul și, dacă este relevant, eliminarea unui test de identificare. Orice componente noi propuse trebuie să fie conforme cu reglementările aplicabile relevante. O componentă nouă trebuie să nu includă utilizarea unor materiale de origine umană sau animală. Dacă este cazul, modificarea trebuie să nu afecteze diferențierea între concentrații și să nu aibă un impact negativ asupra acceptabilității gustului. Pentru produsele medicinale veterinare cu administrare orală, modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către animalele din specia-țintă. Pentru produsele medicinale de uz veterinar destinate speciilor de la care se obțin alimente, componenta sau componentele sistemului aromatizant sau colorant trebuie să fie permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu actele adoptate în temeiul acestuia înainte de punerea în aplicare a acestei modificări. Modificarea trebuie să nu fie consecința unor probleme de stabilitate și să nu determine apariția unor probleme potențiale de siguranță (de exemplu, diferențierea între concentrații).	Un certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru orice componentă nouă de origine animală susceptibilă de risc de EST sau, dacă este cazul, documente justificative din care să rezulte că sursa specifică a materialului cu risc de EST a fost evaluată anterior de autoritatea competentă și s-a constatat că respectă recomandările actualei Note de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al produselor medicinale de uz veterinar. Următoarele informații se includ pentru fiecare astfel de material: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea lui. Date care demonstrează că noul excipient nu interferează cu metodele de testare ale specificațiilor produsului finit, dacă este cazul.”

(j) la rubrica 27, litera (b) se înlocuiește cu următorul text:

„(b)	— adăugarea unor teste și limite noi pentru controlul producției	Orice metodă nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmacopeică standard.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și date de validare, dacă este relevant, date referitoare la serii și date comparative relevante.”

(k) rubrica 44 se înlocuiește cu următorul text:

„44	Transmiterea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană pentru: — substanța activă; — materialul de start, reactivul sau substanța intermediară utilizate în procesul de fabricație a substanței active; — excipient	Specificațiile privind eliberarea și termenul de valabilitate referitoare la produsul finit trebuie să rămână aceleași. Specificații suplimentare (în raport cu Farmacopeea europeană) nemodificate (excluzând pe cele mai stricte) referitoare la impurități (excluzând solvenții reziduali, dacă respectă ICH/VICH) și cerințe specifice produsului (de exemplu, profilurile dimensiunii particulelor, forma polimorfă), dacă este cazul. În ceea ce privește exclusiv substanța activă, aceasta va fi testată imediat înainte de utilizare dacă certificatul de conformitate cu Farmacopeea europeană nu prevede o perioadă de retestare sau dacă în dosar nu există date privind o perioadă de retestare. Pentru o substanță de origine vegetală sau un preparat de origine vegetală, succesiunea etapelor de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și raportul medicament/extract (*drug extract ratio* – DER) trebuie să rămână aceleași.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o copie a certificatului actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană și declarația PC, după caz.

		Producătorul trebuie să fie deja aprobat și inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start, reactivi și excipienți).	
(a)	Certificat actualizat	Procesul de fabricație a substanței active, a materialului de start, a reactivului, a substanței intermediare sau a excipientului trebuie să nu includă utilizarea unor materiale de origine umană sau animală sau, dacă acestea sunt incluse, orice informație referitoare la materialul de origine umană sau animală trebuie să rămână neschimbată. În cazul în care substanța activă nu este o substanță sterilă, dar urmează să fie utilizată într-un produs medicinal veterinar steril, în conformitate cu certificatul de conformitate, procesul de fabricație trebuie să nu includă utilizarea apei în ultimele etape ale sintezei sau, dacă aceasta este utilizată, calitatea apei utilizate în ultima etapă a sintezei trebuie să fie neschimbată în comparație cu versiunea anterioară a certificatului de conformitate transmis.	
(b)	Certificat nou	Procesul de fabricație a substanței active, a materialului de start, a reactivului, a substanței intermediare sau a excipientului trebuie să nu includă materiale de origine umană sau animală. Substanța activă/materialul de start/reactivul/ substanța intermediară/excipientul nu este steril(ă). În cazul în care substanța activă nu este una sterilă, dar urmează să fie utilizată într-un produs medicinal veterinar steril, în conformitate cu certificatul de conformitate, procesul de fabricație trebuie să nu includă utilizarea apei în ultimele etape ale sintezei sau, dacă apa este utilizată, substanța activă trebuie să nu fie contaminată cu endotoxine bacteriene.”	

(l) rubrica 45 se elimină;

(m) rubrica 46 se înlocuiește cu următorul text:

„46	Transmiterea unui certificat actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană privind EST al unui producător deja autorizat pentru: — substanța activă; — materialul de start, reactivul și substanța intermediară utilizate în cadrul procesului de fabricație a substanței active; — excipient	Nu a existat nicio modificare a sursei materialului. Evaluarea riscului viral rămâne neschimbată. În cazul în care gelatina fabricată din oase urmează să fie utilizată într-un produs medicinal veterinar pentru uz parenteral, ea se produce numai în conformitate cu cerințele relevante. Producătorul trebuie să fie deja aprobat și inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start, reactivi și excipienți).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o copie a certificatului actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană și declarația PC, după caz. Dacă este cazul, un document care să indice materialele care intră sub incidența Notei de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților etiologici ai encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al produselor medicinale de uz veterinar, inclusiv cele utilizate în fabricarea substanței active/excipientului. Următoarele informații se includ pentru fiecare astfel de material: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea lui. Aceste informații se includ într-un tabel A actualizat referitor la EST (și B, dacă este cazul).”

3. Partea C se modifică după cum urmează:

(a) rubrica 4 se înlocuiește cu următorul text:

„4	Modificarea sau modificările rezumatului caracteristicilor produsului, a (ale) etichetării sau a (ale) prospectului în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri sau recomandări din partea autorității competente sau a agenției privind măsurile de gestionare a riscurilor în scop de farmacovigilență în ceea ce privește produsele medicinale veterinare	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Modificările propuse ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale etichetării și ale prospectului trebuie să fie identice cu formularea convenită de autoritatea competentă sau de agenție.	Trimitere la acordul autorității competente/agenției sau la evaluarea efectuată de acestea”

(b) rubrica 7 se înlocuiește cu următorul text:

„7	Introducerea unor obligații și condiții sau a unei/unor modificări a/ale lor într-o autorizație de comercializare, inclusiv în planul de gestionare a riscurilor	Formularea trebuie să fie limitată la cea convenită de autoritatea competentă sau de agenție.	Trimitere la acordul autorității competente/agenției sau la evaluarea efectuată de acestea”

(c) la rubrica 10, litera (d) se înlocuiește cu următorul text:

„(d)	— înlocuirea informațiilor de pe ambalajul primar sau exterior cu o abreviere sau pictogramă (inclusiv adăugarea inițială)	Noua abreviere sau noua pictogramă este inclusă în anexa I sau în anexa II la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2024/875.	

	— înlocuirea unei abrevieri sau pictograme existente pe ambalajul primar sau exterior care nu este conformă cu Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2024/875 al Comisiei (*) cu o altă abreviere sau pictogramă	Adăugarea respectivă nu are un impact negativ asupra lizibilității etichetării.	

(*) Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2024/875 al Comisiei din 21 martie 2024 de adoptare a unei liste de abrevieri și pictograme comune pe întreg teritoriul Uniunii care să fie utilizate pe ambalajele produselor medicinale veterinare în sensul articolului 10 alineatul (2) și al articolului 11 alineatul (3) din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L, 2024/875, 22.3.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/875/oj).";

(d) la rubrica 10, se adaugă următoarea literă (f):

„(f)	Alinierea informațiilor referitoare la produs cu cerințele prevăzute la articolul 9 din Regulamentul delegat (UE) 2024/1159 al Comisiei (*)	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare.	

(*) Regulamentul delegat (UE) 2024/1159 al Comisiei din 7 februarie 2024 de completare a Regulamentului (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului prin stabilirea unor norme cu privire la măsurile adecvate pentru a asigura utilizarea eficace și în condiții de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât furajele medicamentate, care sunt administrate de către deținătorul de animale unor animale de la care se obțin produse alimentare (JO L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj)."

4. În partea D, rubrica 1 se înlocuiește cu următorul text:

„1	Modificarea denumirii sau a adresei deținătorului certificatului VAMF pentru produse biologice	Titularul certificatului VAMF trebuie să rămână aceeași entitate juridică.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, după caz."