KOMISSION TÄYTÄNTÖÖNPANOASETUS (EU) 2021/17,

annettu 8 päivänä tammikuuta 2021,

myyntiluvan ehtojen muutoksia, jotka eivät edellytä arviointia, koskevan luettelon vahvistamisesta Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta 11 päivänä joulukuuta 2018 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 ([1]) ja erityisesti sen 60 artiklan 1 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) Asetuksen (EU) 2019/6 mukaan komissio vahvistaa luettelon myyntiluvan ehtojen muutoksista, joiden täytäntöönpano ei edellytä niiden arviointia. Siinä yhteydessä komissio ottaa huomioon mainitun asetuksen 60 artiklan 2 kohdassa luetellut perusteet.

(2) Asetuksella (EY) N:o 726/2004 perustettu Euroopan lääkevirasto antoi 30 päivänä elokuuta 2019 komissiolle lausunnon sellaisia myyntiluvan ehtojen muutoksia, jotka eivät edellytä arviointia, koskevasta luettelosta, joka perustuu nykyiseen säädöskehykseen ja jossa luokitellaan useimmat pienet muutokset sellaisiksi, ettei niillä ole vaikutusta eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon. Komissio otti huomioon lausunnon, 60 artiklan 2 kohdassa luetellut perusteet sekä kaikki tarvittavat edellytykset ja viimeisimmät asiakirjavaatimukset sen varmistamiseksi, ettei myyntiluvan ehtojen muutoksista, jotka eivät edellytä arviointia, aiheudu riskiä kansanterveydelle, eläinten terveydelle tai ympäristölle.

(3) Jotta tietyt myyntiluvan ehtojen muutokset voitaisiin luokitella sellaisiksi, etteivät ne edellytä arviointia, niiden on täytettävä erilaisia vaatimuksia. Siksi on tarpeen laatia luettelo kyseisistä vaatimuksista, joihin kuuluvat myös myyntiluvan haltijoita koskevat edellytykset sekä asiakirjat, jotka niiden on toimitettava valmistetta koskevan asiakirja-aineiston pitämiseksi ajan tasalla. Vaatimusten täyttyminen on perustana muutoksen hylkäämiselle tai hyväksymiselle.

(4) Mitä tulee myyntiluvan haltijan unionin valmistetietokantaan kirjaamiin myyntiluvan ehtojen muutoksiin, tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai komission olisi kirjattava tieto kyseisten muutosten hyväksymisestä ilman eri toimenpiteitä tai niiden hylkäämisestä sovellettavan hallinnollisen määräajan puitteissa.

(5) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän eläinlääkekomitean lausunnon mukaiset,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

Liitteessä lueteltuja myyntiluvan ehtojen muutoksia, jotka täyttävät niihin sovellettavat liitteen mukaiset vaatimukset, ei tarvitse arvioida.

([1]) EUVL L 4, 7.1.2019, s. 43.

2 artikla

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Sitä sovelletaan 28 päivästä tammikuuta 2022.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 8 päivänä tammikuuta 2021.

Komission puolesta
Ursula VON DER LEYEN
Puheenjohtaja

LIITE

Muutokset, jotka eivät edellytä arviointia

	Myyntiluvan ehtojen muutos	**Vaatimukset** Pääjakson rivillä esitetyt vaatimukset koskevat kyseisen jakson kutakin alajaksoa. Alajakson kohdalla mahdollisesti mainittuja lisävaatimuksia olisi tulkittava yhdessä pääjakson kohdalla ilmoitettujen vaatimusten kanssa.	
Numero		Edellytykset	Toimitettavat asiakirjat
A	**Hallinnolliset muutokset**		
1	Muutos seuraavien nimessä, osoitteessa tai yhteystiedoissa:		
a)	— myyntiluvan haltija	Myyntiluvan haltijan on edelleen oltava sama oikeushenkilö.	
b)	— vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävän lähtöaineen, reagenssin tai välituotteen valmistaja tai toimittaja tai laadunvalvonnasta vastaava testauslaitos (jos määritelty asiakirjoissa), kun Euroopan farmakopean sertifikaatti ei ole mukana hyväksytyissä asiakirjoissa	Valmistuspaikan tai laadunvalvonnasta vastaavan testauslaitoksen sekä kaikkien valmistusoperaatioiden on pysyttävä samoina. Valmistajan tai toimittajan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin.	
c)	— vaikuttavan aineen päätiedot sisältävän asiakirjan (ASMF) haltija	Valmistuspaikan ja kaikkien valmistusoperaatioiden on pysyttävä samoina. ASMF-asiakirjan haltijan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin.	Päivitetty ”tietojen käyttölupa” vaikuttavan aineen päätiedot sisältävään asiakirjaan.
d)	— apuaineen valmistaja (jos määritelty asiakirjoissa)	Valmistuspaikan ja kaikkien valmistusoperaatioiden on pysyttävä samoina. Valmistajan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin.	
e)	— lopputuotteen valmistaja tai tuoja (mukaan lukien erän vapauttamispaikka tai laadunvalvonnasta vastaava testauslaitos)	Valmistuspaikan ja kaikkien valmistusoperaatioiden on pysyttävä samoina. Valmistajan tai tuojan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin.	

2	Muutos (keksityssä) eläinlääkkeen nimessä	Lääkeviraston tai tapauksen mukaan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen suorittaman uuden nimen hyväksyttävyyden tarkastuksen on oltava valmis ja puoltava.	
3	Muutos vaikuttavan aineen tai apuaineen nimessä	Aineen on pysyttävä samana. Elintarviketuotantoeläimillä käytettävien eläinlääkkeiden yhteydessä asetuksessa (EY) N:o 470/2009 olevaa kyseistä ainetta koskevaa kohtaa on muutettava ennen tämän muutoksen toteuttamista.	
4	Muutos ATCvet-koodissa	Muutoksen saa tehdä vasta sitten, kun ATCvet-koodien luetteloa on muutettu.	
B	**Muutokset asiakirjojen laatua koskevaan osioon**		
1	Muutos lopputuotteen pakkauksen osan tai laitteen toimittajan (jos mainittu asiakirjoissa) nimessä, osoitteessa tai yhteystiedoissa	Toimittajan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin. Valmistuspaikan on pysyttävä samana.	
2	Muutos lopputuotteen sisäpakkauksen materiaalin luokittelussa ([1])	Muutoksen saa ottaa käyttöön vasta, kun pakkauksen nimi on muutettu Standard Terms -tietokantaan lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalaisen laatutyöelimen (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare – EDQM) verkkosivustolla.	
3	Seuraavien poistaminen:		Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
a)	— vaikuttavan aineen, välituotteen tai lopputuotteen valmistuspaikka, pakkauspaikka, erän vapauttamisesta vastaava valmistaja, paikka, jossa erän tarkastus tapahtuu, tai vaikuttavan aineen lähtöaineen, reagenssin tai apuaineen toimittaja (jos mainittu asiakirjoissa)	Poisto ei saa johtua valmistukseen liittyvistä kriittisistä puutteista. Jäljelle on jäätävä ainakin yksi aiemmin luvan saanut paikka tai valmistaja, jossa harjoitetaan / joka harjoittaa samaa toimintaa kuin nyt poistettavassa paikassa / poistettava valmistaja. Jäljelle on jäätävä ainakin yksi erän vapauttamisesta Euroopan unionissa tai Euroopan talousalueella vastaava paikka tai valmistaja.	
b)	— vaikuttavan aineen tai lopputuotteen, mukaan lukien lopputuotteen valmistuksessa käytettävä välituote, valmistusprosessi, jos vaihtoehtoinen valmistusprosessi on jo hyväksytty	Lopputuotteen, vaikuttavan aineen, välituotteiden tai lopputuotteen valmistuksessa käytettävien valmistuksenaikaisten materiaalien on edelleen oltava hyväksyttyjen laatuvaatimusten mukaisia. Poisto ei saa johtua valmistukseen liittyvistä kriittisistä puutteista.	

c)	— ei-merkittävä valmistuksenaikainen analyysi vaikuttavan aineen valmistuksen yhteydessä (esim. vanhentuneen valmistuksenaikaisen analyysin poistaminen)	Muutos ei saa liittyä sitoumukseen eikä odottamattomaan tapahtumaan valmistuksen aikana. Muutos ei saa koskea kriittistä valmistuksenaikaista analyysia eikä sillä saa olla vaikutusta vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, välituotteen tai reagenssin identiteettiin, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Vertailutaulukko aikaisemmasta ja uudesta valmistuksenaikaisesta analyysista.
d)	— ei-merkittävä laatuvaatimusparametri (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen) seuraavien osalta: — vaikuttava aine; — lähtöaine; — välituote tai reagenssi, jota käytetään vaikuttavan aineen valmistusprosessissa	Muutos ei saa liittyä sitoumukseen eikä odottamattomaan tapahtumaan valmistuksen aikana. Muutos ei saa koskea kriittistä laatuvaatimusparametria eikä sillä saa olla vaikutusta vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, välituotteen tai reagenssin identiteettiin, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimuksista.
e)	— analyysimenetelmä seuraavien osalta: — vaikuttava aine tai vaikuttavan aineen lähtöaine, reagenssi tai välituote; — vaikuttavan aineen sisäpakkaus; — apuaine tai lopputuote; — lopputuotteen sisäpakkaus	Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on jo täytynyt hyväksyä vaihtoehtoinen analyysimenetelmä, ja kyseistä analyysimenetelmää ei ole lisätty asetuksen (EU) 2019/6 61 artiklan mukaisella muutosmenettelyllä.	
f)	— jokin hyväksytyistä pakkaamattoman tavaran säilytysastioista tai lopputuotteen pakkauksista (mukaan lukien vaikuttavan aineen pakkaus) tai lopputuotteen sisäpakkaus, kun muutos ei johda tietyn vahvuuden tai lääkemuodon poistamiseen kokonaan	Jäljelle jäävien valmisteen vahvuuksien on tapauksen mukaan oltava valmisteyhteenvedossa määriteltyyn annostukseen ja hoidon kestoon soveltuvia.	
g)	— ei-merkittävä laatuvaatimusparametri (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen) vaikuttavan aineen tai lopputuotteen sisäpakkauksen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa	Muutos ei saa liittyä sitoumukseen eikä odottamattomaan tapahtumaan sisäpakkauksen materiaalin valmistuksen tai vaikuttavan aineen tai lopputuotteen varastoinnin aikana. Muutos ei saa koskea kriittistä laatuvaatimusparametria eikä sillä saa olla vaikutusta sisäpakkauksen identiteettiin tai laatuun.	Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimuksista.

h)	— vaikuttavaa ainetta tai lopputuotetta koskeva hyväksytty muutoksenhallintasuunnitelma	Muutos ei saa olla seurausta odottamattomasta tapahtumasta tai laatuvaatimusten vastaisesta tuloksesta suunnitelmassa kuvattujen muutosten toteutuksen aikana.	
i)	— väri- tai aromiainejärjestelmän komponentti tai komponentit	Muutosta ei saa soveltaa biologiseen eikä immunologiseen lääkkeeseen. Muutoksella ei saa olla vaikutusta lopputuotteen identiteettiin, vahvuuteen, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen, turvallisuuteen tai tehokkuuteen.	
j)	— liuottimen tai laimenteen säiliön poistaminen pakkauksesta	Lääkemuoto ei muutu. On oltava asianmukaisia vaihtoehtoisia keinoja saada lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta tarpeellinen liuotin tai laimenne.	
k)	— ei-merkittävä valmistuksenaikainen analyysi (esim. vanhentuneen analyysin poistaminen) lopputuotteen valmistuksen yhteydessä	Muutos ei saa liittyä sitoumukseen eikä odottamattomaan tapahtumaan valmistuksen aikana. Muutos ei saa koskea kriittistä parametria eikä sillä saa olla vaikutusta lopputuotteen taikka lopputuotteen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, välituotteen tai reagenssin identiteettiin, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista valmistuksenaikaisista analyyseista ja raja-arvoista.
l)	— tarkat tiedot toistumistiheydestä, jolla lopputuotteen valmistaja suorittaa apuaineen tai vaikuttavan aineen taikka vaikuttavan aineen tai lopputuotteen sisäpakkauksen materiaalin testausta, jos se mainitaan asiakirjoissa		
m)	— ei-merkittävä laatuvaatimusparametri (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen) apuaineen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa	Muutos ei saa liittyä sitoumukseen eikä odottamattomaan tapahtumaan valmistuksen aikana. Muutos ei saa koskea kriittistä laatuvaatimusparametria eikä sillä saa olla vaikutusta apuaineen identiteettiin, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimusparametreista tai -raja-arvoista.
n)	— ei-merkittävä laatuvaatimusparametri (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen, kuten väriaineen tai aromiaineen osalta haju ja maku tai tunnistamistesti) lopputuotteen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa	Muutos ei saa liittyä sitoumukseen eikä odottamattomaan tapahtumaan valmistuksen aikana. Muutos ei saa koskea kriittistä laatuvaatimusparametria eikä sillä saa olla vaikutusta lopputuotteen identiteettiin, vahvuuteen, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimusparametreista tai -raja-arvoista.

o)	— mitta-annostelija tai annostelulaite	Muutos ei saa vaikuttaa lopputuotteen antamiseen, käyttöön tai turvallisuuteen.	
p)	— ei-merkittävä laatuvaatimusparametri (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen) mitta-annostelijan tai annostelulaitteen osalta	Muutos ei saa liittyä sitoumukseen eikä odottamattomaan tapahtumaan valmistuksen aikana. Muutos ei saa koskea kriittistä laatuvaatimusparametria eikä sillä saa olla vaikutusta mitta-annostelijan tai annostelulaitteen identiteettiin tai laatuun.	Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimuksista.
q)	— mitta-annostelijan tai annostelulaitteen analyysimenetelmä	Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on jo täytynyt hyväksyä vaihtoehtoinen analyysimenetelmä.	
r)	— lopputuotteen pakkauskoko (-koot)	Jäljelle jäävien pakkauskokojen on oltava valmisteyhteenvedossa määriteltyyn annostukseen ja hoidon kestoon soveltuvia.	
s)	— pakkauksen osien tai laitteiden toimittaja (jos mainittu asiakirjoissa)	Muutokseen ei saa sisältyä pakkauksen osan (osien) tai laitteen (laitteiden) poistaminen.	
t)	— Euroopan farmakopean sertifikaatti — vaikuttavasta aineesta; — vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävästä lähtöaineesta, reagenssista tai välituotteesta; — apuaineesta	Asiakirjoissa on säilyttävä ainakin yksi saman aineen valmistaja.	
u)	— Tarttuvaa spongiformista enkefalopatiaa (TSE) koskeva Euroopan farmakopean sertifikaatti — vaikuttavasta aineesta; — vaikuttavan aineen lähtöaineesta, reagenssista tai välituotteesta; — apuaineesta	Asiakirjoissa on säilyttävä ainakin yksi saman aineen valmistaja.	
v)	— lääkemuoto tai vahvuus ([2])	Jäljelle jäävien lääkemuotojen ja vahvuuksien on mahdollistettava valmisteen oikea annostus ja hoidon kesto ilman, että joudutaan käyttämään useita lääkemuotoja ja vahvuuksia (esim. useita pipettejä tai tabletteja) tai hyväksymättömiä jaettuja annoksia (esim. puolikkaat tabletit, jotka eivät ole jo myyntiluvan saaneita).	
4	Muutokset vaikuttavan aineen tuotantoprosessissa tai varastoinnissa, jos Euroopan farmakopean sertifikaatti ei ole mukana vaikuttavan aineen (mukaan lukien lähtöaine, reagenssi tai välituote) hyväksytyissä asiakirjoissa	Lähtöaineiden ja reagenssien laatuvaatimusten (mukaan lukien valmistuksenaikaiset tarkastukset, kaikkien materiaalien analyysimenetelmät) on oltava identtiset niiden kanssa, jotka on jo hyväksytty. Välituotteiden ja vaikuttavien aineiden laatuvaatimusten (mukaan lukien valmistuksenaikaiset tarkastukset, kaikkien materiaalien analyysimenetelmät), valmistusmenetelmän (mukaan lukien eräkoko) ja yksityiskohtaisen synteesireitin on oltava identtiset niiden kanssa, jotka on jo hyväksytty.	

a)	— muutos vaikuttavan aineen valmistajassa (mukaan lukien asiaankuuluvat laadunvalvonnasta vastaavat testauslaitokset)	Muutosta ei saa soveltaa steriiliin vaikuttavaan aineeseen eikä biologiseen tai immunologiseen aineeseen. Muutosta ei saa soveltaa kasviperäiseen aineeseen eikä kasvirohdosvalmisteessa olevaan kasvirohdostuotteeseen. Uuden valmistajan on oltava osa samaa farmaseuttista konsernia kuin nykyinen hyväksytty valmistaja ja jo sisällytetty organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin. Muutoksella ei saa olla vaikutusta vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, välituotteen tai reagenssin identiteettiin, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen on tehtävä tapauksen mukaan seuraavien osalta: — TSE-tiedot, — erätiedot, — kelpoisuusehdot täyttävän henkilön ilmoitus ja — vahvistus GMP-käytäntöjen mukaisuudesta.
b)	— muutokset vaikuttavan aineen laadunvalvontatestauksen järjestelyihin: sellaisen paikan korvaaminen tai lisääminen, jossa vaikuttavan aineen erän tarkastus tai testaus tapahtuu	Muutosta ei saa soveltaa steriiliin vaikuttavaan aineeseen eikä biologiseen tai immunologiseen aineeseen. Uuden valmistajan tai paikan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentavaan ja tarjoavaan unionin tietojärjestelmään. Menetelmän siirto aikaisemmasta uuteen paikkaan on täytynyt toteuttaa onnistuneesti.	
c)	— uuden mikronointipaikan lisääminen vaikuttavan aineen valmistajan osalta (mukaan lukien asiaankuuluvat laadunvalvonnasta vastaavat testauslaitokset)	Muutosta ei saa soveltaa steriiliin vaikuttavaan aineeseen eikä biologiseen tai immunologiseen aineeseen. Uuden valmistajan tai paikan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin. Muutos ei saa aiheuttaa haitallisia muutoksia fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa. Vaikuttavan aineen partikkelikoon laatuvaatimuksen ja vastaavan analyysimenetelmän on pysyttävä samoina.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen tapauskohtaisesti pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoituksen ja aikaisemman ja uuden paikan erätietojen vertailun osalta.
d)	— kantasolupankin tai työsolupankin uusi varastointipaikka vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävän lähtöaineen, reagenssin tai välituotteen valmistajan tai itse vaikuttavan aineen valmistajan osalta	Varastointiolosuhteet, kestoaika ja laatuvaatimukset eivät saa muuttua. Uuden valmistajan tai paikan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin.	

5	Uudelleenanalysointijakson tai varastointijakson lyhentäminen, kun uudelleenanalysointijakson kattava Euroopan farmakopean sertifikaatti ei kuulu hyväksyttyihin asiakirjoihin	Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, mukaan lukien laatuvaatimukset ja vahvistus säilyvyydestä, tapauksen mukaan.
6	Varastointiedellytysten muutos tiukemmiksi seuraavien osalta:	Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, mukaan lukien laatuvaatimukset ja vahvistus säilyvyydestä, tapauksen mukaan.
a)	— viitestandardi (jos mainittu asiakirjoissa)		
b)	— vaikuttava aine		
7	Muutos vaikuttavan aineen (mukaan lukien lähtöaine, reagenssi tai välituote) hyväksytyssä säilyvyystutkimussuunnitelmassa	Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista. Muutoksella ei saa olla vaikutusta vaikuttavan aineen identiteettiin, vahvuuteen, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, mukaan lukien tulokset asiaankuuluvista tosiaikaisista säilyvyystutkimuksista.
8	Vaikuttavaa ainetta koskevassa hyväksytyssä muutoksenhallintasuunnitelmassa esitettyjen muutosten toteuttaminen	Muutoksen on oltava hyväksytyn muutoksenhallintasuunnitelman mukainen, ja tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat, että suunnitelmassa etukäteen määritellyt hyväksymiskriteerit täyttyvät. Muutoksen toteuttaminen ei saa edellyttää muutoksenhallintasuunnitelman tueksi muita lisätietoja.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
9	Muutos vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävän välituotteen eräkoossa (myös eräkoon vaihteluvälissä)	Muutosta ei saa soveltaa steriiliin vaikuttavaan aineeseen eikä biologiseen tai immunologiseen aineeseen. Muutos ei saa vaikuttaa haitallisesti prosessin toistettavuuteen. Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista. Valmistusmenetelmiin saa tehdä ainoastaan suurentamisen tai pienentämisen edellyttämiä muutoksia, esim. käytetään erikokoisia laitteita. Testattavien erien on oltava ehdotetun eräkoon mukaisia.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, mukaan lukien erätiedot, tapauksen mukaan.
a)	— suurentaminen enintään kymmenkertaiseksi verrattuna alun perin hyväksyttyyn eräkokoon	Vaikuttavan aineen ja kaikkien välituotteiden, reagenssien, katalyyttien ja liuottimien on edelleen oltava hyväksyttyjen laatuvaatimusten mukaisia.	

b)	— pienentäminen enintään kymmenesosaan		
c)	— suurentaminen yli kymmenkertaiseksi verrattuna alun perin hyväksyttyyn eräkokoon	Välituotteiden, reagenssien, katalyyttien ja liuottimien on pysyttävä samoina. Vaikuttavan aineen ja kaikkien välituotteiden, reagenssien, katalyyttien ja liuottimien on edelleen oltava hyväksyttyjen laatuvaatimusten mukaisia. Muutos ei saa aiheuttaa haitallista muutosta vaikuttavan aineen laadullisissa ja määrällisissä epäpuhtausominaisuuksissa, tehossa eikä fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa. Muutos ei saa koskea vaikuttavan aineen päätiedot sisältävän tiedoston rajoitettua osaa.	
10	Muutos vaikuttavan aineen valmistukseen sovellettavissa valmistuksenaikaisissa analyyseissä tai raja-arvoissa	Muutos ei saa olla seurausta aiemman arvioinnin perusteella tehdystä sitoumuksesta tarkistaa laatuvaatimusrajoja. Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista (esim. uusi luokittelematon epäpuhtaus tai muutos kokonaisepäpuhtauksien raja-arvoissa).	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen uuden analyysimenetelmän, validoinnin ja erätietojen osalta tapauksen mukaan. Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista valmistuksenaikaisista analyyseista ja raja-arvoista.
a)	— valmistuksenaikaisten raja-arvojen tiukentaminen	Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä.	
b)	— uuden valmistuksenaikaisen analyysin tai raja-arvon lisääminen	Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. Uusi analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi, paitsi jos menetelmä on farmakopean vakioitu mikrobiologinen menetelmä.	
11	Muutos vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, välituotteen tai reagenssin taikka vaikuttavan aineen sisäpakkauksen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa	Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista (esim. uusi luokittelematon epäpuhtaus tai muutos kokonaisepäpuhtauksien raja-arvoissa). Muutos ei saa olla seurausta aiemman arvioinnin perusteella tehdystä sitoumuksesta tarkistaa laatuvaatimusrajoja (esim. tehty myyntilupahakemusmenettelyn tai asetuksen (EU) 2019/6 62 artiklan mukaisen muutosmenettelyn yhteydessä), paitsi jos muutos on arvioitu aiemmin ja hyväksytty osana seurantatoimenpidettä aiemmassa asetuksen (EU) 2019/6 mukaisessa menettelyssä.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimusparametreista ja -raja-arvoista.

a)	— valvontaviranomaisen virallista erän vapauttamista edellyttävien eläinlääkkeiden laatuvaatimusrajojen tiukentaminen	Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä. Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle.	
b)	— vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, välituotteen tai reagenssin laatuvaatimusrajojen tiukentaminen	Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä. Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle.	
c)	— vaikuttavan aineen sisäpakkauksen laatuvaatimusrajojen tiukentaminen	Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä.	
d)	— uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimuksiin vastaavan analyysimenetelmän kera	Uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. Uusi analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi, paitsi jos menetelmä on farmakopean vakioitu mikrobiologinen menetelmä. Muutos ei saa koskea genotoksista epäpuhtautta.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen uuden menetelmän ja validoinnin ja erätietojen osalta tapauksen mukaan.
12	Pienet muutokset		
a)	— hyväksytyssä analyysimenetelmässä — vaikuttavan aineen osalta; — lopputuotteen osalta; — vaikuttavan aineen tai lopputuotteen sisäpakkauksen osalta; — mitta-annostelijan tai annostelulaitteen osalta	Analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi. Tarvittavat validointitutkimukset on täytynyt suorittaa asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että päivitetty analyysimenetelmä on vähintään aikaisempaa menetelmää vastaava. Kokonaisepäpuhtauksien raja-arvot eivät saa muuttua; uusia luokittelemattomia epäpuhtauksia ei saa havaita. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä).	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen ja vertailevat validointitiedot tapauksen mukaan.

b)	— hyväksytyssä analyysimenetelmässä — vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, reagenssin tai välituotteen osalta; — apuaineen osalta	Analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi. Tarvittavat validointitutkimukset on täytynyt suorittaa asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että päivitetty analyysimenetelmä on vähintään aikaisempaa menetelmää vastaava. Kokonaisepäpuhtauksien raja-arvot eivät saa muuttua; uusia luokittelemattomia epäpuhtauksia ei saa havaita. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä).	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen ja vertailutiedot tapauksen mukaan.
c)	— valmistuksenaikaista analyysia koskevassa hyväksytyssä analyysimenetelmässä — vaikuttavan aineen osalta; — lopputuotteen osalta	Analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi. Tarvittavat validointitutkimukset on täytynyt suorittaa asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että päivitetty analyysimenetelmä on vähintään aikaisempaa menetelmää vastaava. Kokonaisepäpuhtauksien raja-arvot eivät saa muuttua; uusia luokittelemattomia epäpuhtauksia ei saa havaita. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä).	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
d)	— vaikuttavan aineen valmistusprosessissa	Muutosta ei saa soveltaa biologiseen eikä immunologiseen vaikuttavaan aineeseen. Muutos ei saa koskea kasvirohdosvalmisteen maantieteellistä alkuperää, valmistusreittiä tai tuotantoa. Muutos saa koskea ainoastaan suun kautta annettavaa välittömästi vapauttavaa kiinteää lääkemuotoa tai suun kautta annettavaa liuosta, eikä se saa aiheuttaa haitallista muutosta laadullisissa ja määrällisissä epäpuhtausominaisuuksissa eikä fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.

		Vaikuttavan aineen ja kaikkien välituotteiden, reagenssien, katalyyttien ja liuottimien on edelleen oltava hyväksyttyjen laatuvaatimusten mukaisia. Muutos ei saa koskea vaikuttavan aineen päätiedot sisältävän tiedoston rajoitettua osaa. Valmistusvaiheiden on pysyttävä samoina.	
e)	— farmakopeaan kuulumattoman apuaineen (jos kuvattu asiakirjoissa) tai uuden apuaineen synteesissä tai saannossa	Apuaineiden ja kaikkien välituotteiden, reagenssien, katalyyttien ja liuottimien sekä valmistuksenaikaisten tarkastusten on edelleen oltava hyväksyttyjen laatuvaatimusten (esim. laadulliset ja määrälliset epäpuhtausominaisuudet) mukaisia. Tätä kohtaa ei voida sovelleta adjuvantteihin eikä säilytysaineisiin. Synteettisten reittien ja laatuvaatimusten on oltava identtiset, eivätkä fysikaalis-kemialliset ominaisuudet saa muuttua.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen erätietojen, vertailutietojen ja laatuvaatimusten osalta tapauksen mukaan.
f)	— lopputuotteen valmistuksenaikaisten raja-arvojen vaihteluvälissä	Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista. Muutoksen on koskettava valmistuksenaikaista analyysia, joka kuuluu osana myös lopputuotteen vapautumista koskeviin laatuvaatimuksiin, ja valmistuksenaikaisten raja-arvojen uuden vaihteluvälin on sijoituttava hyväksyttyjen vapauttamisrajojen sisälle.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista valmistuksenaikaisista raja-arvoista.
g)	— vaikuttavan aineen hyväksytyssä muutoksenhallintasuunnitelmassa (eivät muuta suunnitelmassa määriteltyä strategiaa)	Välituotteiden, reagenssien, katalyyttien ja liuottimien on pysyttävä samoina. Vaikuttavan aineen ja kaikkien välituotteiden, reagenssien, katalyyttien ja liuottimien on edelleen oltava hyväksyttyjen laatuvaatimusten mukaisia. Laadullisissa ja määrällisissä epäpuhtausominaisuuksissa ja fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa ei saa tapahtua haitallista muutosta. Muutos ei saa koskea vaikuttavan aineen päätiedot sisältävän tiedoston rajoitettua osaa. Muutosten on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Kun on kyse biologisista lääkkeistä, tämä muutos on mahdollinen vain, jos vastaavuutta ei edellytetä. Muutokset eivät saa koskea kasvirohdosvalmisteessa olevan kasviperäisen aineen tai kasvirohdostuotteen maantieteellistä alkuperää, valmistusreittiä tai tuotantoa.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.

13	Muutokset vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän reagenssin tai vaikuttavan aineen sisäpakkauksen analyysimenetelmässä (myös korvaus tai lisäys):	Uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen vertailevien validointitietojen osalta tapauksen mukaan.
a)	— reagenssi, jolla ei ole merkittävää vaikutusta vaikuttavan aineen yleiseen laatuun	Vaikuttava aine ei saa olla biologinen eikä immunologinen aine. Kokonaisepäpuhtauksien raja-arvot eivät saa muuttua; uusia luokittelemattomia epäpuhtauksia ei saa havaita. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä). Tarvittavat validointitutkimukset on täytynyt suorittaa asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että päivitetty analyysimenetelmä on vähintään aikaisempaa menetelmää vastaava.	
b)	— vaikuttavan aineen sisäpakkaus	Vaikuttava aine ei saa olla biologinen eikä immunologinen aine. Kun muutoksessa on kyse menetelmän korvaamisesta, muutos ei saa olla seurausta aiemman arvioinnin perusteella tehdystä sitoumuksesta tarkistaa laatuvaatimusrajoja (esim. tehty myyntilupahakemusmenettelyn tai asetuksen (EU) 2019/6 62 artiklan mukaisen muutosmenettelyn yhteydessä), paitsi jos muutos on arvioitu aiemmin ja hyväksytty osana seurantatoimenpidettä aiemmassa asetuksen (EU) 2019/6 mukaisessa menettelyssä.	Asiakirja, jossa luetellaan vertailevat validointitulokset, tai perustelluissa tapauksissa vertailevan analyysin tulos, joka osoittaa, että aikaisempi ja uusi analyysi ovat samanarvoiset.
14	Muutos vaikuttavan aineen sisäpakkauksen laadullisessa tai määrällisessä koostumuksessa	Muutos ei saa koskea steriilejä tai nestemäisiä formulaatioita eikä biologisia tai immunologisia vaikuttavia aineita. Uuden pakkausmateriaalin on oltava asiaankuuluvilta ominaisuuksiltaan vähintään vastaavaa kuin hyväksytyn materiaalin, eikä sisällön ja pakkausmateriaalin välillä saa olla vuorovaikutusta. Säilyvyystutkimukset on täytynyt aloittaa nykyisen hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti ja eläinlääkkeiden rekisteröinnin teknisten vaatimusten yhdenmukaistamiseksi tehtävän kansainvälisen yhteistyön (VICH) olosuhteissa; asiaankuuluvat parametrit on täytynyt arvioida vähintään kahdella koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on oltava vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot. Säilyvyysprofiilin on vastattava nykyistä rekisteröityä tilannetta. Jos uusi pakkaus on kestävämpi kuin nykyinen pakkaus, kolmen kuukauden	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, myös vahvistus säilyvyydestä. Jos uusi pakkaus on kestävämpi kuin aikaisempi pakkaus, vasta äskettäin alkaneet tutkimukset on saatettava loppuun ja tiedot on toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle välittömästi tutkimusten jälkeen.

		säilyvyystietojen ei vielä tarvitse olla käytettävissä.	
15	Kalenteripakkauksen lisääminen tai asiakirjoihin jo rekisteröidyn pakkauskoon vaihto kalenteripakkaukseen.	Sisäpakkauksen materiaalin on pysyttävä samana.	
16	Muutos tai lisäys painokuvioissa, kohokuvioissa tai muissa merkinnöissä, mukaan lukien valmisteen merkitsemisessä käytettävien musteiden korvaaminen tai lisääminen	Muutos ei saa vaikuttaa lopputuotteen antamiseen, käyttöön tai turvallisuuteen. Lopputuotteen vapautumista ja kestoajan loppua koskevat laatuvaatimukset eivät saa muuttua, lukuun ottamatta ulkonäköä. Musteen on oltava asiaankuuluvan lääkelainsäädännön mukaista. Muutos ei saa liittyä jakouurteisiin tabletteihin, jotka on tarkoitettu jaettaviksi yhtä suuriin annoksiin.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
17	Muutos lääkemuodon fyysisessä muodossa tai mitoissa välittömästi vapauttavien tablettien, kapseleiden, peräpuikkojen ja emätinpuikkojen osalta	Valmisteen liukenemisominaisuudet eivät saa muuttua. Kun on kyse kasvirohdosvalmisteista, joihin liukenemisanalyysit eivät välttämättä sovellu, valmisteen uuden hajoamisajan on vastattava aikaisempaa. Valmisteen vapautumista ja kestoajan loppua koskevat laatuvaatimukset eivät saa muuttua. Laadullinen ja määrällinen koostumus ja keskipaino eivät saa muuttua. Muutos ei saa liittyä jakouurteisiin tabletteihin, jotka on tarkoitettu jaettaviksi yhtä suuriin annoksiin.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
18	Muutos ei-steriilin lopputuotteen koostumuksessa (apuaineissa)	Muutosta ei saa soveltaa biologiseen eikä immunologiseen lääkkeeseen. Muutoksella ei saa olla vaikutusta lopputuotteen identiteettiin, vahvuuteen, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen, fyysisiin ominaisuuksiin, turvallisuuteen tai tehokkuuteen. Säilyvyystutkimukset on täytynyt aloittaa nykyisen hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti ja eläinlääkkeiden rekisteröinnin teknisten vaatimusten yhdenmukaistamiseksi tehtävän kansainvälisen yhteistyön (VICH) olosuhteissa; asiaankuuluvat parametrit on täytynyt	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, myös vahvistus säilyvyydestä.

		arvioida vähintään kahdella koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on oltava vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot. Säilyvyysprofiilin on vastattava nykyistä rekisteröityä tilannetta.	
a)	— väri- tai aromiainejärjestelmän komponentin tai komponenttien lisääminen tai vähentäminen	Määrälliset muutokset saavat olla enintään +/- 10 % komponentin nykyisestä pitoisuudesta. Lääkemuodon toiminnalliset ominaisuudet (esim. hajoamisaika, liukenemisprofiili) eivät saa muuttua. Lopputuotteen laatuvaatimuksia on saanut päivittää ainoastaan ulkonäön, hajun tai maun osalta, ja tunnistamistesti on tarvittaessa poistettu. Suun kautta annettavaksi tarkoitetuissa eläinlääkkeissä muutos ei saa vaikuttaa kielteisesti kohde-eläinlajien lääkkeenottokykyyn.	
b)	— kaikki lopputuotteen määrällisen koostumuksen vähäiset muutokset apuaineiden osalta	Määrälliset muutokset saavat olla enintään +/- 10 % komponentin nykyisestä pitoisuudesta. Muutos ei saa vaikuttaa lääkemuodon toiminnallisiin ominaisuuksiin (esim. hajoamisaika, liukenemisprofiili). Kun on kyse suun kautta annettavista kiinteistä lääkemuodoista, muutetun valmisteen liukenemisprofiili on määritettävä vähintään kahdella koe-erällä, ja sen on vastattava aikaisempaa profiilia. Vastaavuudessa ei saa olla merkittävää eroa. Kun on kyse kasvirohdosvalmisteista, joihin liukenemisanalyysit eivät välttämättä sovellu, muutetun valmisteen hajoamisajan on vastattava aikaisempaa. Muutos ei saa olla seurausta säilyvyysongelmista eikä se saa aiheuttaa mahdollisia turvallisuusongelmia esim. vahvuuksien erottelussa.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Joko TSE:tä koskevan Euroopan farmakopean sertifikaatti uudesta TSE-riskin piiriin kuuluvasta eläinperäisestä komponentista tai tarvittaessa asiakirjatodisteet siitä, että toimivaltainen viranomainen on arvioinut aiemmin TSE-riskiaineksen nimenomaisen lähteen ja osoittanut sen täyttävän nykyisen Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -asiakirjan vaatimukset. Kaikesta tällaisesta materiaalista on ilmoitettava seuraavat tiedot: valmistajan nimi, eläinlajit ja kudokset, joista materiaali on peräisin, lähtöeläinten alkuperämaa ja materiaalin käyttö.

c)	— väri- tai aromiainejärjestelmän komponentin tai komponenttien lisääminen tai korvaaminen	Muutos ei saa vaikuttaa lääkemuodon toiminnallisiin ominaisuuksiin (esim. hajoamisaika, liukenemisprofiili). Elintarviketuotantoeläimillä käytettävien eläinlääkkeiden yhteydessä asetuksessa (EY) N:o 470/2009 olevaa kyseistä ainetta koskevaa kohtaa on muutettava ennen tämän muutoksen toteuttamista. Kun on kyse suun kautta annettavista kiinteistä lääkemuodoista, muutetun valmisteen liukenemisprofiili on määritettävä vähintään kahdella koe-erällä, ja sen on vastattava aikaisempaa profiilia. Vastaavuudessa ei saa olla merkittävää eroa. Kun on kyse kasvirohdosvalmisteista, joihin liukenemisanalyysit eivät välttämättä sovellu, muutetun valmisteen hajoamisajan on vastattava aikaisempaa. Muutos ei saa olla seurausta säilyvyysongelmista eikä se saa aiheuttaa mahdollisia turvallisuusongelmia (esim. vahvuuksien erottelussa).	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Joko TSE:tä koskevan Euroopan farmakopean sertifikaatti uudesta TSE-riskin piiriin kuuluvasta eläinperäisestä komponentista tai tarvittaessa asiakirjatodisteet siitä, että toimivaltainen viranomainen on arvioinut aiemmin TSE-riskiaineksen nimenomaisen lähteen ja osoittanut sen täyttävän nykyisen Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -asiakirjan vaatimukset. Kaikesta tällaisesta materiaalista on ilmoitettava seuraavat tiedot: valmistajan nimi, eläinlajit ja kudokset, joista materiaali on peräisin, lähtöeläinten alkuperämaa ja materiaalin käyttö.
19	Muutos suun kautta annettavan lääkemuodon päällysteen painossa tai muutos kiinteän suun kautta annettavan lääkemuodon kapselikuoren painossa	Muutos ei saa olla seurausta säilyvyysongelmista eikä se saa aiheuttaa mahdollisia turvallisuusongelmia (esim. vahvuuksien erottelussa). Suun kautta annettavaksi tarkoitetuissa eläinlääkkeissä päällyste ei saa olla olennainen tekijä vapautumismekanismin kannalta, eikä muutos saa vaikuttaa kohde-eläinlajien lääkkeenottokykyyn. Lopputuotteen laatuvaatimukset on tarvittaessa päivitettävä ainoastaan painon ja mittojen osalta. Muutetun valmisteen liukenemisprofiili on määritettävä vähintään kahdella koe-erällä, ja sen on vastattava aikaisempaa profiilia. Kun on kyse kasvirohdosvalmisteista, joihin liukenemisanalyysit eivät välttämättä sovellu, muutetun valmisteen hajoamisajan on vastattava aikaisempaa.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, myös vahvistus säilyvyydestä.

		Asiaankuuluvat säilyvyystutkimukset on täytynyt aloittaa VICH-olosuhteissa ja asiaankuuluvat säilyvyysparametrit on täytynyt arvioida ainakin kahdella koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on oltava vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot toteutushetkellä.	
20	Ei-steriilin lopputuotteen sisäpakkauksen pakkauspaikan korvaaminen tai lisääminen	Muutosta ei saa soveltaa biologiseen eikä immunologiseen lääkkeeseen. Sisäpakkauksen pakkauspaikan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin. Paikan on täytynyt saada asianmukaiset luvat valmistaa kyseistä lääkemuotoa tai valmistetta, ja sen on täytynyt läpäistä tarkastus. Validointijärjestelmän on oltava käytettävissä tai valmistusta uudessa valmistuspaikassa koskevan validoinnin on oltava suoritettu hyväksyttävästi voimassa olevan järjestelyn mukaisesti vähintään kolmella tuotantoerällä, tapauksen mukaan. Jos valmistuspaikka ei ole sama kuin sisäpakkauksen pakkauspaikka, on määriteltävä ja validoitava kuljetusedellytykset ja pakkaamattoman tavaran varastointiedellytykset.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
21	Lopputuotteen ulkopakkauksen pakkauspaikan korvaaminen tai lisääminen	Ulkopakkauksen pakkauspaikan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin. Paikan on täytynyt saada asianmukaiset luvat valmistaa kyseistä lääkemuotoa tai valmistetta, ja sen on täytynyt läpäistä tarkastus.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
22	Muutos tuojassa, erän tarkastusjärjestelyissä ja laadunvalvontatestauksessa (paikan korvaaminen tai lisääminen) lopputuotteen osalta	Paikan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin. Paikan on täytynyt saada asianmukaiset luvat ja läpäistä tarkastus. Muutosta ei saa soveltaa biologiseen eikä immunologiseen lääkkeeseen. Menetelmän siirto aikaisemmasta uuteen paikkaan on täytynyt toteuttaa onnistuneesti.	

23	Tuonnista vastaavan lopputuotteen valmistajan korvaaminen tai lisääminen	Paikan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin. Paikan on täytynyt saada asianmukaiset luvat ja läpäistä tarkastus.	
24	Erän vapauttamisesta, mukaan lukien erän tarkastus tai testaus, vastaavan ei-steriilin lopputuotteen valmistajan korvaaminen tai lisääminen	Valmistajan tai paikan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin. Paikan on täytynyt saada asianmukaiset luvat ja läpäistä tarkastus. Muutosta ei saa soveltaa biologiseen eikä immunologiseen lääkkeeseen. Menetelmän siirto aikaisemmasta uuteen paikkaan on täytynyt toteuttaa onnistuneesti.	
25	Muutos pakkaamattoman tavaran (välituote) pakkausmateriaalissa, joka ei joudu kosketuksiin pakkaamattoman valmisteformulaation kanssa, (myös korvaaminen tai lisääminen)	Valmistusvaiheiden on pysyttävä samoina. Lopputuotteen, välituotteiden ja lopputuotteen valmistuksenaikaisten tarkastusten on edelleen oltava hyväksyttyjen laatuvaatimusten mukaisia. Ulkopakkauksella ei saa olla toiminnallista tehtävää pakkaamattoman valmisteen säilyvyyden kannalta, tai jos on, ulkopakkaus ei saa olla heikommin suojaava kuin hyväksytty pakkaus.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
26	Muutos lopputuotteen eräkoossa (sisältää myös erien kokoluokat):	Muutosta ei saa soveltaa biologiseen eikä immunologiseen lääkkeeseen. Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista. Muutos ei saa vaikuttaa valmisteen toistettavuuteen tai yhdenmukaisuuteen. Valmistusmenetelmään tai valmistuksenaikaisiin tarkastuksiin saa tehdä ainoastaan eräkoon muutoksen edellyttämiä muutoksia, esim. käytetään erikokoisia laitteita. Validointijärjestelmän on oltava käytettävissä tai valmistuksen validointi on täytynyt suorittaa hyväksyttävästi voimassa olevan tutkimussuunnitelman mukaisesti vähintään kolmella uuden eräkoon mukaisella erällä asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Tarvittaessa on ilmoitettava eränumerot, jotka osoittavat validointitutkimuksessa käytettyjen erien eräkoon ja erien valmistuspäivän ([3]), ja validointitiedot tai validointisuunnitelma (-järjestelmä).
a)	— suurentaminen enintään kymmenkertaiseksi verrattuna alun perin hyväksyttyyn eräkokoon suun kautta annettavien välittömästi vapauttavien lääkemuotojen tai ei-steriileihin nesteisiin perustuvien lääkemuotojen osalta	Eräkoko saa olla enintään kymmenkertainen verrattuna eräkokoon, joka määriteltiin myyntilupaa myönnettäessä.	

b)	— suurentaminen enintään kymmenkertaiseksi verrattuna alun perin hyväksyttyyn eräkokoon lääkkeellisen kaasun muodossa olevan valmisteen osalta	Eräkoko saa olla enintään kymmenkertainen verrattuna eräkokoon, joka määriteltiin myyntilupaa myönnettäessä.	
c)	— pienentäminen enintään kymmenesosaan verrattuna alun perin hyväksyttyyn eräkokoon suun kautta annettavien välittömästi vapauttavien lääkemuotojen tai ei-steriileihin nesteisiin perustuvien lääkemuotojen osalta	Eräkoko saa olla enintään kymmenen kertaa pienempi verrattuna eräkokoon, joka määriteltiin myyntilupaa myönnettäessä.	
d)	— pienentäminen enintään kymmenesosaan lääkkeellisen kaasun muodossa olevan valmisteen osalta	Eräkoko saa olla enintään kymmenen kertaa pienempi verrattuna eräkokoon, joka määriteltiin myyntilupaa myönnettäessä.	
e)	— suurentaminen yli kymmenkertaiseksi verrattuna alun perin hyväksyttyyn eräkokoon suun kautta annettavien välittömästi vapauttavien kiinteiden lääkemuotojen osalta		Kolmen kuukauden säilyvyystiedot vähintään yhdestä koe-erästä VICH-olosuhteissa.
27	Muutos lopputuotteen valmistukseen sovellettavissa valmistuksenaikaisissa analyyseissa tai raja-arvoissa:	Muutos ei saa liittyä sitoumukseen eikä odottamattomaan tapahtumaan valmistuksen aikana. Muutoksella ei saa olla vaikutusta lopputuotteen, välituotteiden tai valmistuksenaikaisten materiaalien identiteettiin, vahvuuteen, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista valmistuksenaikaisista analyyseista tai raja-arvoista.
a)	— valmistuksenaikaisten raja-arvojen tiukentaminen	Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
b)	— uuden valmistuksenaikaisen analyysin tai raja-arvon lisääminen	Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. Uusi analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi, paitsi jos menetelmä on farmakopean vakioitu mikrobiologinen menetelmä.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen menetelmän ja validoinnin, erätietojen ja asiaankuuluvien vertailutietojen osalta.
28	Muutos apuaineen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa	Muutos ei saa olla seurausta aiemman arvioinnin perusteella tehdystä sitoumuksesta tarkistaa laatuvaatimusrajoja (esim. tehty myyntilupahakemusmenettelyn tai asetuksen (EU) 2019/6 62 artiklan mukaisen muutosmenettelyn yhteydessä).	

		Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista (esim. uusi luokittelematon epäpuhtaus tai muutos kokonaisepäpuhtauksien raja-arvoissa).	
a)	— laatuvaatimusrajojen tiukentaminen	Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä.	
b)	— uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimuksiin vastaavan analyysimenetelmän kera	Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. Uusi analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi, paitsi jos menetelmä on farmakopean vakioitu mikrobiologinen menetelmä. Muutos ei saa koskea genotoksista epäpuhtautta.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen menetelmän ja validoinnin, erätietojen ja asiaankuuluvien vertailutietojen osalta.
29	Muutos TSE-riskin sisältävän apuaineen tai reagenssin lähteessä TSE-riskin sisältävästä materiaalista kasviperäiseen tai synteettiseen aineeseen	Apuaineen, lopputuotteen vapautumisen ja kestoajan loppua koskevien laatuvaatimusten on pysyttävä samoina. Muutos ei saa koskea apuainetta tai reagenssia, jota käytetään biologisen tai immunologisen vaikuttavan aineen valmistamiseen taikka biologisessa tai immunologisessa lääkkeessä.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Materiaalin valmistajan tai myyntiluvan haltijan ilmoitus siitä, että materiaali on täysin kasviperäistä tai synteettistä.
30	Muutos lopputuotteen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa:	Muutos ei saa olla seurausta aiemman arvioinnin perusteella tehdystä sitoumuksesta tarkistaa laatuvaatimusrajoja (esim. tehty myyntilupahakemusmenettelyn tai asetuksen (EU) 2019/6 62 artiklan mukaisen muutosmenettelyn yhteydessä), paitsi jos asiaa tukevat asiakirjat on jo arvioitu ja hyväksytty toisessa asetuksen (EU) 2019/6 mukaisessa menettelyssä. Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista (esim. uusi luokittelematon epäpuhtaus tai muutos kokonaisepäpuhtauksien raja-arvoissa).	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimusparametreista ja -raja-arvoista.
a)	— laatuvaatimusrajojen tiukentaminen	Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä.	

b)	— laatuvaatimusrajojen tiukentaminen valvontaviranomaisen virallista erän vapauttamista edellyttävien lopputuotteiden osalta	Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä.	
c)	— uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimuksiin vastaavan analyysimenetelmän kera	Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. Analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi, paitsi jos menetelmä on farmakopean vakioitu mikrobiologinen menetelmä. Muutos ei saa koskea epäpuhtauksia (mukaan lukien genotoksiset epäpuhtaudet) tai liukenemista.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen menetelmän ja validoinnin, erätietojen ja asiaankuuluvien vertailutietojen osalta.
d)	— asiakirja-aineiston päivittäminen, jotta se olisi lopputuotteen osalta Euroopan farmakopean päivitetyn yleisen monografian mukainen	Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä. Muutos ei saa koskea epäpuhtauksia (mukaan lukien genotoksiset epäpuhtaudet) tai liukenemista.	
31	Annosteluyksikköjen yhdenmukaisuuden käyttöönotto korvaamaan tällä hetkellä rekisteröity menetelmä	Muutoksen on oltava seurausta muutoksista Euroopan farmakopeaan 2.9.5 (Massan yhdenmukaisuus) tai Euroopan farmakopeaan 2.9.6 (Sisällön yhdenmukaisuus)	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimusparametreista ja -raja-arvoista.
32	Muutos lopputuotteen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa valmisteen ulkonäön kuvaamiseksi täsmällisemmin	Muutos ei saa olla seurausta lopputuotteen valmistuksen tai testauksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimusparametreista ja -raja-arvoista.
33	Muutos lopputuotteen analyysimenetelmässä, jotta se on Euroopan farmakopean mukainen:	Muutos ei saa koskea kokonaisepäpuhtauksien raja-arvoja; uusia luokittelemattomia epäpuhtauksia ei saa havaita.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.

		Analyysimenetelmän on pysyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä). Analyysimenetelmä ei saa olla biologinen, immunologinen eikä immunokemiallinen menetelmä eikä biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi, paitsi jos menetelmä on farmakopean vakioitu mikrobiologinen menetelmä.	
a)	— analyysimenettelyn päivittäminen Euroopan farmakopeassa olevan päivitetyn yleisen monografian noudattamiseksi		
b)	— analyysimenettelyn päivittäminen Euroopan farmakopean mukaiseksi ja sisäistä testausmenetelmää ja testausmenetelmän numeroa koskevan viittauksen poistaminen		
34	Muutos sisäpakkauksen laadullisessa ja määrällisessä koostumuksessa kiinteässä lääkemuodossa olevan lopputuotteen osalta	Kiinteiden lääkemuotojen osalta muutos koskee ainoastaan samaa pakkaus- tai säiliötyyppiä (esim. läpipainopakkaus pysyy edelleen läpipainopakkauksena). Lopputuote ei saa olla steriili. Muutos ei saa vaikuttaa lopputuotteen antamiseen, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen. Asiaankuuluvat säilyvyystutkimukset on täytynyt aloittaa VICH-olosuhteissa ja asiaankuuluvat säilyvyysparametrit on täytynyt arvioida ainakin kahdella koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on oltava vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot toteutushetkellä. Jos uusi pakkaus on kestävämpi kuin nykyinen pakkaus, kolmen kuukauden säilyvyystietojen ei vielä tarvitse olla käytettävissä. Uuden pakkausmateriaalin on oltava asiaankuuluvilta ominaisuuksiltaan vähintään hyväksyttyä materiaalia vastaava.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Vertailutaulukko aikaisemman ja uuden sisäpakkauksen laatuvaatimuksista, läpäisevyystiedoista ja vuorovaikutustiedoista, tapauksen mukaan.
35	Muutos lopputuotteen sisäpakkauksen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa:	Muutos ei saa olla seurausta aiemman arvioinnin perusteella tehdystä sitoumuksesta tarkistaa laatuvaatimusrajoja (esim. tehty myyntilupahakemusmenettelyn tai asetuksen (EU) 2019/6 62 artiklan mukaisen muutosmenettelyn yhteydessä), paitsi jos asiaa tukevat asiakirjat on jo arvioitu ja hyväksytty toisessa asetuksen (EU) 2019/6 mukaisessa menettelyssä.	Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimusparametreista tai -raja-arvoista.

		Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista.	
a)	— laatuvaatimusrajojen tiukentaminen	Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä.	
b)	— uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimuksiin vastaavan analyysimenetelmän kera	Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen menetelmän ja validoinnin ja erätietojen osalta tapauksen mukaan.
36	Muutos lopputuotteen sisäpakkauksen analyysimenettelyssä (myös korvaaminen tai lisääminen)	Muutosta ei saa soveltaa biologiseen eikä immunologiseen lääkkeeseen. Tarvittavat validointitutkimukset on täytynyt suorittaa asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että päivitetty analyysimenetelmä on vähintään aikaisempaa menetelmää vastaava. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen menetelmän ja validoinnin ja erätietojen osalta tapauksen mukaan.
37	Muutos ei-steriilin lopputuotteen pakkauksen tai sulkimen (sisäpakkaus) muodossa tai mitoissa	Muutos ei saa koskea pakkausmateriaalin osaa, joka vaikuttaa lopputuotteen antamiseen, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen. Muutos ei saa koskea pakkauksen laadullista tai määrällistä koostumusta. Jos höyrytila (headspace) muuttuu tai pinnan ja tilavuuden suhde muuttuu, asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyystutkimukset on täytynyt aloittaa ja asiaankuuluvat säilyvyysparametrit arvioida vähintään kahdella koe-erällä tai tuotantoerällä ja hakijan käytettävissä on oltava vähintään kolmen kuukauden säilyvyystiedot.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
38	Muutos pakkauskoossa (pakkauksessa olevien yksiköiden, kuten tablettien tai ampullien, määrässä) tällä hetkellä hyväksyttyjen pakkauskokojen [3] valikoiman sisällä	Uuden pakkauskoon on oltava johdonmukainen valmisteyhteenvedossa hyväksytyn annostuksen ja hoidon keston kanssa. Sisäpakkauksen materiaalin on pysyttävä samana.	

39	Muutos missä tahansa sisäpakkauksen materiaalin osassa, joka ei joudu kosketuksiin lopputuotteen kanssa (kuten poistettavien korkkien värin muutos eri muovin käyttämisen vuoksi, ampullien värikoodirenkaiden värin muutos tai neulansuojuksen muutos)	Muutos ei saa koskea pakkausmateriaalin osaa, joka vaikuttaa lopputuotteen antamiseen, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
40	Pakkauksen osien tai laitteiden toimittajan (jos mainittu asiakirjoissa) korvaaminen tai lisääminen	Pakkauksen osien tai laitteiden laadullisen ja määrällisen koostumuksen ja suunnittelua koskevien laatuvaatimusten on pysyttävä samoina. Muutoksella ei saa olla vaikutusta pakkauksen osien tai laitteiden identiteettiin, laatuun tai puhtauteen.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
41	Muutos lopputuotteen kestoajassa tai hyväksytyssä säilyvyystutkimussuunnitelmassa:	Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
a)	— lopputuotteen kestoajan lyheneminen myyntipakkauksen avaamisen jälkeen taikka laimennuksen tai käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen		
b)	— muutos hyväksyttyyn säilyvyystutkimussuunnitelmaan	Muutoksella ei saa olla vaikutusta lopputuotteen identiteettiin, vahvuuteen, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin. Muutos ei saa koskea hyväksymiskriteerien laajentamista testatuissa parametreissa, säilyvyyttä osoittavien parametrien poistamista tai testaustiheyden harventamista.	
42	Lopputuotetta koskevassa hyväksytyssä muutoksenhallintasuunnitelmassa jo esitettyjen muutosten toteuttaminen käytännössä	Muutoksen on oltava hyväksytyn muutoksenhallintasuunnitelman mukainen, ja tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat, että suunnitelmassa etukäteen määritellyt hyväksymiskriteerit täyttyvät. Muutoksen toteuttaminen ei saa edellyttää muutoksenhallintasuunnitelman tueksi muita lisätietoja.	
43	Toimitukselliset muutokset asiakirjojen osaan 2, jos niiden sisällyttäminen tulevaan osaa 2 koskevaan muutosmenettelyyn ei ole mahdollista		Vertailutaulukko asiakirjoihin tehtävistä muutoksista.
44	Uuden tai päivitetyn Euroopan farmakopean sertifikaatin toimittaminen jo hyväksytyltä valmistajalta ei-steriilistä — vaikuttavasta aineesta; — vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävästä lähtöaineesta, reagenssista tai välituotteesta; — apuaineesta	Lopputuotteen vapautumisen ja kestoajan loppua koskevien laatuvaatimusten on pysyttävä samoina. Muutoksella ei saa olla vaikutusta vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, reagenssin tai välituotteen eikä apuaineen identiteettiin, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, myös jäljennös Euroopan farmakopean sertifikaatista ja pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoitus tapauksen mukaan.

		Lisätietoja ei saa vaatia. Vaikuttavan aineen, lähtöaineen, reagenssin, välituotteen tai apuaineen valmistusprosessiin ei saa sisältyä ihmis- tai eläinperäisten aineiden käyttöä. Kasvisperäisen aineen tai kasvisrohdosvalmisteen osalta valmistusreitin, fysikaalisen muodon, uuttamisliuottimen ja rohdoksen uutesuhteen (DER) on pysyttävä samoina. Valmistajan on oltava jo hyväksytty ja sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin.	
45	Uuden Euroopan farmakopean sertifikaatin toimittaminen uudelta (korvaaminen tai lisääminen) valmistajalta ei-steriilistä — vaikuttavasta aineesta; — vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävästä lähtöaineesta, reagenssista tai välituotteesta; — apuaineesta	Lopputuotteen vapautumisen ja kestoajan loppua koskevien laatuvaatimusten on pysyttävä samoina. Muutoksella ei saa olla vaikutusta vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, reagenssin tai välituotteen eikä apuaineen identiteettiin, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin. Lisätietoja ei saa vaatia. Vaikuttavan aineen, lähtöaineen, reagenssin, välituotteen tai apuaineen valmistusprosessiin ei saa sisältyä ihmis- tai eläinperäisten aineiden käyttöä. Kasvisperäisen aineen tai kasvisrohdosvalmisteen osalta valmistusreitin, fysikaalisen muodon, uuttamisliuottimen ja rohdoksen uutesuhteen (DER) on pysyttävä samoina. Valmistajan on jo sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, myös jäljennös Euroopan farmakopean sertifikaatista ja pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoitus tapauksen mukaan.
46	Uuden tai päivitetyn Euroopan farmakopean sertifikaatin toimittaminen ei-steriilistä — vaikuttavasta aineesta; — vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävästä lähtöaineesta, reagenssista tai välituotteesta; — apuaineesta	Muutoksella ei saa olla vaikutusta vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävän lähtöaineen, reagenssin tai välituotteen eikä apuaineen identiteettiin, laatuun, puhtauteen, voimakkuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin. Muutos ei saa vaikuttaa riskiin vierasaineiden aiheuttamasta kontaminaatiosta (esim. alkuperämaa ei muutu) Valmistajan on oltava jo hyväksytty ja sisällyttävä organisaatiotietoja tallentaviin ja tarjoaviin unionin tietojärjestelmiin.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, myös jäljennös Euroopan farmakopean sertifikaatista, pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoitus ja TSE-tiedot tapauksen mukaan.

47	Muutos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean noudattamiseksi:	Muutos tehdään ainoastaan farmakopean täysimittaiseksi noudattamiseksi. Kaikkien laatuvaatimuksiin sisältyvien analyysien on vastattava farmakopean vaatimuksia muutoksen jälkeen, lukuun ottamatta mahdollisia lisäanalyysejä. Uuden tai muuttuneen farmakopean menetelmän uutta validointia ei vaadita. Kasvisperäisen aineen tai kasvisrohdosvalmisteen osalta valmistusreitin, fysikaalisen muodon, uuttamisliuottimen ja rohdoksen uutesuhteen (DER) on pysyttävä samoina.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen ([4]). Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimuksista, tapauksen mukaan.
a)	— muutos aikaisemman Euroopan farmakopeaan kuulumattoman vaikuttavan aineen tai apuaineen tai vaikuttavan aineen lähtöaineen laatuvaatimuksissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean täysimittaiseksi noudattamiseksi	Farmakopeaan lisätyt valmistekohtaisia ominaisuuksia koskevat laatuvaatimukset (esim. partikkelikokoon liittyvät ominaisuudet, polymorfinen muoto, biologiset määritykset tai aggregaatit) eivät saa muuttua. Muutos ei saa koskea merkittäviä muutoksia laadullisessa ja määrällisessä epäpuhtausprofiilissa, paitsi jos laatuvaatimuksia tiukennetaan.	Erätiedot ja tiedot, jotka osoittavat monografian soveltuvuuden aineen tarkastukseen.
b)	— muutos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean asiaankuuluvan monografian päivityksen noudattamiseksi	Farmakopeaan lisätyt valmistekohtaisia ominaisuuksia koskevat laatuvaatimukset (esim. partikkelikokoon liittyvät ominaisuudet, polymorfinen muoto, biologiset määritykset tai aggregaatit) eivät saa muuttua.	
c)	— muutos laatuvaatimuksissa jäsenvaltion kansallisesta farmakopeasta Euroopan farmakopeaan		Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen, mukaan lukien erätiedot ja tiedot, jotka osoittavat monografian soveltuvuuden aineen tarkastukseen.
d)	— Euroopan farmakopean noudattamisen osoittamiseksi poistamalla viittaus sisäiseen analyysimenetelmään ja analyysimenetelmän numeroon		
48	Sellaisen mitta-annostelijan tai annostelulaitteen lisääminen tai korvaaminen, joka ei ole sisäpakkauksen integroitu osa	Muutos ei saa vaikuttaa lopputuotteen antamiseen, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen. Muutosta saa soveltaa ainoastaan laitteeseen, jolla on CE-merkintä. Uuden mitta-annostelijan tai annostelulaitteen on täsmällisesti annosteltava hyväksytyn annostuksen mukainen annos kyseistä valmistetta, ja tätä koskevien tutkimustulosten on oltava saatavilla.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.

		Uuden laitteen on oltava yhteensopiva kyseisen eläinlääkkeen kanssa. Muutos ei saa johtaa valmistetietojen olennaiseen muuttumiseen.	
49	Muutos mitta-annostelijan tai annostelulaitteen laatuvaatimusparametreissa tai -raja-arvoissa:	Muutos ei saa olla seurausta aiemman arvioinnin perusteella tehdystä sitoumuksesta tarkistaa laatuvaatimusrajoja (esim. tehty myyntilupahakemusmenettelyn tai asetuksen (EU) 2019/6 62 artiklan mukaisen muutosmenettelyn yhteydessä), paitsi jos muutos on arvioitu aiemmin ja hyväksytty osana seurantatoimenpidettä aiemmassa asetuksen (EU) 2019/6 mukaisessa menettelyssä. Muutos ei saa olla seurausta valmistuksen aikana esiin tulleista odottamattomista tapahtumista.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen. Vertailutaulukko aikaisemmista ja uusista laatuvaatimusparametreista ja -raja-arvoista.
a)	— laatuvaatimusrajojen tiukentaminen	Muutoksen on sijoituttava nykyisten hyväksyttyjen raja-arvojen sisälle. Analyysimenetelmän on pysyttävä samana, tai analyysimenetelmän muutosten on oltava vähäisiä.	
b)	— uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimuksiin vastaavan analyysimenetelmän kera	Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen menetelmän ja validoinnin ja erätietojen osalta.
50	Muutos mitta-annostelijan tai annostelulaitteen analyysimenettelyssä (myös korvaaminen tai lisääminen)	Tarvittavat validointitutkimukset on täytynyt suorittaa asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että päivitetty analyysimenetelmä on vähintään aikaisempaa menetelmää vastaava. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei saa olla kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen menetelmän ja validoinnin ja erätietojen osalta.
51	Laatua koskevien asiakirjojen päivitys asetuksen (EU) 2019/6 83 artiklan mukaisen unionin etua koskevan asian käsittelypyyntöä koskevan menettelyn lopputuloksen täytäntöönpanemiseksi:	Tätä muutosta saa soveltaa ainoastaan, jos arviointia varten ei vaadita uusia tai lisätietoja.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.
a)	— lopputuote kuuluu menettelyn määriteltyyn soveltamisalaan		
b)	— lopputuote ei kuulu menettelyn määriteltyyn soveltamisalaan mutta muutoksella pannaan täytäntöön menettelyn lopputulos		

C	**Muutokset turvallisuutta, tehokkuutta ja lääketurvatoimintaa koskevaan asiakirjojen osioon**		
1	Muutokset lääketurvatoiminnasta vastaavan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön nimessä, osoitteessa tai yhteystiedoissa		
2	Muutokset valmisteyhteenvedossa, myyntipäällysmerkinnöissä tai pakkausselosteessa asetuksen (EU) 2019/6 83 artiklan mukaisen unionin etua koskevan asian käsittelypyyntöä koskevan menettelyn lopputuloksen täytäntöönpanemiseksi	Eläinlääkkeen on kuuluttava käsittelypyynnön määriteltyyn soveltamisalaan. Tätä muutosta saa soveltaa ainoastaan, jos arviointia varten ei vaadita uusia tai lisätietoja. Ehdotettujen valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen ja pakkausselosteen on oltava kyseisten kohtien osalta identtiset niiden kanssa, jotka on liitetty viitelääkkeen käsittelypyyntömenettelyä koskevaan komission päätökseen.	
3	Muutokset geneerisen lääkkeen tai hybridilääkkeen valmisteyhteenvedossa, myyntipäällysmerkinnöissä tai pakkausselosteessa viitelääkkeessä tehtyjen samojen muutosten arvioinnin perusteella	Tätä muutosta saa soveltaa ainoastaan, jos arviointia varten ei vaadita uusia tai lisätietoja. Valmisteyhteenvetoon, myyntipäällysmerkintöihin ja pakkausselosteeseen ehdotettujen muutosten on oltava identtiset viitelääkkeeseen hyväksyttyjen muutosten kanssa. Viitelääkkeen on oltava hyväksytty asianomaisessa jäsenvaltiossa.	
4	Muutokset valmisteyhteenvedossa, myyntipäällysmerkinnöissä tai pakkausselosteessa eläinlääkkeiden lääketurvatoimintaan liittyviä riskinhallintatoimenpiteitä koskevan menettelyn tulosten taikka toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston suosituksen täytäntöönpanemiseksi	Tätä muutosta saa soveltaa ainoastaan, jos arviointia varten ei vaadita uusia tai lisätietoja. Valmisteyhteenvetoon, myyntipäällysmerkintöihin ja pakkausselosteeseen ehdotettujen muutosten on oltava sanamuodoltaan identtiset niiden kanssa, jotka toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto on hyväksynyt.	
5	Muutos lääketurvajärjestelmän kantatiedoston (PSMF) sijainnissa		
6	PSMF:n tiivistelmän lisääminen tai PSMF:n yhteenvedon muutokset, joita ei vielä käsitellä muualla tässä liitteessä		Tiivistelmä lääketurvajärjestelmän kantatiedostosta asetuksen (EU) 2019/6 8 artiklan 1 kohdan c alakohdan mukaisesti.

7	Lisäys tai muutokset myyntiluvan mukaisiin velvollisuuksiin ja ehtoihin, mukaan lukien riskinhallintasuunnitelma	Sanamuoto saa olla vain sellainen, jonka toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto on hyväksynyt.	
8	Valmisteyhteenvetoon tehtävät muutokset, joita ei käsitellä muualla tässä liitteessä	Tätä muutosta saa soveltaa ainoastaan, jos arviointia varten ei vaadita uusia tai lisätietoja. Muutos ei saa vaikuttaa tuotteen laatuun, turvallisuuteen tai tehokkuuteen. Muutosten on oltava luonteeltaan pieniä, ja niiden on oltava johdonmukaisia valmisteyhteenvetoon tällä hetkellä sisältyviin tietoihin nähden.	
9	Toimitukselliset muutokset valmisteyhteenvetoon, pakkausselosteeseen tai myyntipäällysmerkintöihin, jos niiden sisällyttäminen tulevaan muutosmenettelyyn ei ole mahdollista	Muutokset eivät saa vaikuttaa lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehokkuuteen.	
10	Myyntipäällysmerkintöihin tai pakkausselosteeseen tehtävät muutokset, jotka eivät liity valmisteyhteenvetoon:		
a)	— luvanhaltijan edustajaa koskevat hallinnolliset tiedot		
b)	— muut muutokset	Muutosten on oltava luonteeltaan pieniä, ja niiden on oltava johdonmukaisia valmisteyhteenvetoon sisältyviin tietoihin nähden. Muutokseen ei saa sisältyä uusien erän vapauttamispaikkojen lisääminen. Muutokset eivät saa olla myynninedistämiseen tarkoitettuja, eivätkä ne saa vaikuttaa kielteisesti valmistetietojen luettavuuteen.	
c)	— jäljitettävyystarrojen sisällyttäminen tuotepakkaukseen tai sen pinnalle	Lisääminen ei saa vaikuttaa kielteisesti valmistetietojen luettavuuteen.	
D	**Muutokset asiakirjojen osiossa, joka koskee rokotean-tigeenin päätiedot sisältävää asiakirjaa (VAMF)**		
1	Muutos biologisia valmisteita koskevan VAMF-todistuksen haltijan nimessä, osoitteessa tai yhteystiedoissa	Myyntiluvan haltijan on edelleen oltava sama oikeushenkilö.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen tapauksen mukaan.

2	Jo sertifioidun VAMF:n sisällyttäminen eläinlääkkeen myyntilupa-asiakirjoihin (2. vaiheen VAMF-menettely)	Muutokset eivät saa vaikuttaa lopputuotteen ominaisuuksiin.	Asiakirjojen vastaavien kohtien muuttaminen.

([1]) EDQM Standard Terms -tietokannan mukaisesti; tietokanta on EDQM:n ylläpitämä nimi- ja termijärjestelmä myyntilupahakemuksia varten.

([2]) Kun tietylle lääkemuodolle tai vahvuudelle on myönnetty yksittäinen myyntilupa, joka on erillinen saman valmisteen muiden lääkemuotojen tai vahvuuksien myyntiluvasta, ensin mainitun poistaminen ei ole muutos vaan myyntiluvan peruuttaminen.

([3]) Kun tietylle pakkauskoolle on myönnetty yksittäinen myyntilupa, joka on erillinen saman valmisteen muiden pakkauskokojen myyntiluvasta, muutos ensiksi mainittuun ei ole asetuksen (EU) 2019/6 61 artiklan vaan sen 62 artiklan mukainen myyntiluvan ehtojen muutos.

([4]) Toimivaltaisille viranomaisille ei ole tarpeen ilmoittaa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean päivitetystä monografiasta, jos luvan saaneen lääkkeen asiakirjoissa viitataan ”voimassa olevaan painokseen”. Hakijoiden on syytä muistaa, että päivitetyn monografian noudattaminen on pantava täytäntöön kuuden kuukauden kuluessa. Jos täytäntöönpano ei tapahdu kuuden kuukauden sisällä julkaisupäivästä, sovelletaan tätä myyntiluvan ehtojen muutosta.