

РЕГЛАМЕНТ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ (ЕС) 2021/17 НА КОМИСИЯТА**от 8 януари 2021 година****за установяване на списък на промените, за които не се изисква оценка, в съответствие с Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета****(текст от значение за ЕИП)**

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Регламент (ЕС) № 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета от 11 декември 2018 г. относно ветеринарните лекарствени продукти и за отмяна на Директива 2001/82/ЕО ⁽¹⁾, и по-специално член 60, параграф 1 от него,

като има предвид, че:

- (1) Съгласно Регламент (ЕС) 2019/6 Комисията има задължението да установи списък на промените в условията на разрешенията за търговия, така наречените „промени“, за чието прилагане не е необходима оценка. При това Комисията трябва да вземе под внимание критериите, изброени в член 60, параграф 2 от него.
- (2) На 30 август 2019 г. Европейската агенция по лекарствата, създадена с Регламент (ЕС) № 726/2004, предостави на Комисията съвет относно списък на промените, за които не се изисква оценка, като се базира на действащата рамка. Агенцията класифицира повечето малки промени като нямащи въздействие върху качеството, безопасността или ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт. Комисията взе предвид съвета, изброените в член 60, параграф 2 критерии, както и всички необходими условия и повечето текущи изисквания за документацията, за да гарантира, че промените, за които не се изисква оценка, не представляват риск за общественото здраве, здравето на животните или околната среда.
- (3) За да бъдат класифицирани определени промени като такива, за които не се изисква оценка, е необходимо да са изпълнени различни изисквания. Затова е необходимо да се изготви списък на тези изисквания, включително на условията и документите, които да бъдат представени от притежателите на разрешения за търговия, за да се поддържа актуално досието на продукта. Изпълнението на тези изисквания ще бъде основание за отхвърляне или одобрение на промяната.
- (4) Що се отнася до промените, вписани в базата данни на Съюза относно продуктите от притежателя на разрешението за търговия, компетентният орган на държавата членка или на Комисията, според случая, следва да впише информацията за това дали промяната е мълчаливо одобрена или отхвърлена в рамките на приложимия административен краен срок.
- (5) Мерките, предвидени в настоящия регламент, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по ветеринарните лекарствени продукти,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

Член 1

За промените, изброени в приложението, които отговарят на приложимите към тях изисквания, описани в настоящия документ, не се изисква оценка.

⁽¹⁾ ОВ L 4, 7.1.2019 г., стр. 43.

Член 2

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Той се прилага от 28 януари 2022 г.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 8 януари 2021 година.

За Комисията
Председател
Ursula VON DER LEYEN

Промени, за които не се изисква оценка

	Промяна	Изисквания	
		Изискванията, посочени на реда за главния раздел, са валидни за всеки негов подраздел. Всяко допълнително изискване, посочено в подраздела, следва да се разглежда заедно с изискванията, посочени в главния раздел.	
Номер		Условия	Документи, които да бъдат представени
A	Административни изменения		
1	Изменение на името или адреса, или данните за връзка на:		
a)	— името на притежателя на разрешението за търговия	Притежателят на разрешението за търговия следва да остане същото юридическо лице.	
б)	— производител или доставчик на активното вещество, изходния материал, реактива или междинния продукт, използвани в производството на активното вещество или изпитвателен обект за контрол на качеството (когато такъв е посочен в досието), когато одобреното досие не включва сертификат за съответствие на Европейската фармакопея (Ph. Eur.)	Производственият обект или обектът за контрол на качеството и всички производствени операции следва да останат същите. Производителят или доставчикът вече са включени в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни.	
в)	— притежател на основна документация на активното вещество (ASMF)	Производственият обект и всички производствени операции следва да останат същите. Притежателят на ASMF вече е включен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни.	Актуализирано „писмо за достъп“ до основната документация на активното вещество.
г)	— производител на помощно вещество (когато такова е посочено в досието)	Производственият обект и всички производствени операции следва да останат същите. Производителят вече е включен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни.	
д)	— производителят или вносителят на крайния продукт (включително освобождаването на партии или изпитвателните обекти за контрол на качеството)	Производственият обект и всички производствени операции следва да останат същите. Производителят или вносителят вече са включени в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни.	

2	Изменение на (измисленото) наименование на лекарствения продукт	Прегледът за допустимост на новото име от Агенцията или от националния компетентен орган, според приложимото, се финализира и е положителен.	
3	Изменение на наименованието на активното вещество или на помощно вещество	Веществото следва да остане същото. За ветеринарни лекарствени продукти за видове за производство на храна списъкът в Регламент (ЕО) № 470/209 за това вещество следва да бъде изменен преди въвеждане на това изменение.	
4	Изменение на ветеринарния лекарствен анатомо-терапевтичен код („ATCvet Code“)	Изменението се въвежда едва след промяна на индекса на ATCvet Code.	
Б	Изменения на качествената част на досието		
1	Изменение на името или адреса, или данните за връзка на доставчик на устройство за опаковане или на изделие от крайния продукт (когато е посочено в досието)	Доставчикът вече е включен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни. Предприятието за производство на готовия продукт остава същото	
2	Изменение в номенклатурата ⁽¹⁾ на материала за първична опаковка на крайния продукт	Изменението следва да се въведе едва след промяна на името на съда в базата данни със стандартни термини на уебсайта на Европейския директорат по качеството на лекарствата и здравеопазването (EDQM).	
3	Заличаване на:		Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
а)	— производствен обект за активно вещество, междинен или готов продукт, опаковъчен обект, производител, отговорен за освобождаване на партиди, обект, в който се осъществява контролът на партидите, или доставчик на изходния материал за активно вещество, реагент или помощно вещество (когато са посочени в досието)	Заличаването не се дължи на съществени недостатъци на производството. Следва да остане поне един обект или производител, както първоначално е разрешено, който да изпълнява същата функция като този/тези, които касе за заличаването. Следва да остане поне един обект или производител, който да отговаря за освобождаването на партиди в рамките на Европейския съюз или на Европейско икономическо пространство.	
б)	— производствен процес за активното вещество или крайния продукт, включително междинен продукт, използван в производството на крайния продукт, когато вече има одобрена алтернатива	Крайният продукт, активното вещество, междинните продукти или материалите в процес на обработка, използвани за производството на крайния продукт, все пак отговарят на одобрените спецификации. Заличаването не се дължи на съществени недостатъци на производството.	

в)	— незначително междинно изпитване по време на производството на активното вещество (напр. заличаване на излязло от употреба междинно изпитване)	Изменението не е свързано с ангажимент или с очаквано събитие по време на производството. Изменението не се отнася до критично междинно изпитване и няма потенциала да засегне идентичността, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на активното вещество, изходния материал, междинния продукт или реагента, използвани в производствения процес на активното вещество.	Сравнителна таблица на предишните и новите междинни изпитвания.
г)	— незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър) на — дадено активно вещество; — изходен материал; — междинен продукт или реагент, използван в производствения процес на активното вещество Условие:	Изменението не е свързано с ангажимент или с очаквано събитие по време на производството. Изменението не се отнася до критичен параметър на спецификацията и няма потенциала да засегне идентичността, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на активното вещество, изходния материал, междинния продукт или реагента, използвани в производствения процес на активното вещество.	Сравнителна таблица на предишните и новите спецификации.
д)	— процедура на изпитване — за активното вещество или изходен материал, реагент или междинен продукт на активното вещество; — за първичната опаковка на активното вещество; — за помощно вещество или за крайния продукт; — за първичната опаковка на крайния продукт	Националният компетентен орган или Агенцията вече следва да са одобрили алтернативна процедура на изпитване и тази процедура на изпитване не е добавена чрез процедура за промяна съгласно член 61 от Регламент (ЕС) 2019/6.	
е)	— един от разрешените опаковки за насипно състояние или крайни опаковки (включително опаковка на активно вещество) или междинна опаковка на крайния продукт, което не води до пълното заличаване на концентрацията или фармацевтична форма	Когато е приложимо, останалите представяния на продукта трябва да съответстват на инструкциите за дозиране и продължителността на лечението, определени в кратката характеристика на продукта.	
ж)	— незначителен параметър на спецификацията (напр. заличаване на излязъл от употреба параметър) в параметрите на спецификацията или границите на първичната опаковка на активното вещество или крайния продукт	Изменението не е свързано с ангажимент или с очаквано събитие по време на производството на първичния опаковъчен материал и съхранението на активното вещество или крайния продукт. Промяната не засяга критичен параметър или има потенциала да засегне идентичността или качеството на първичната опаковка.	Сравнителна таблица на предишните и новите спецификации.

з)	— одобрен протокол за управление на изменения, свързан с активното вещество или крайния продукт	Изменението няма да е в резултат от неочаквано събитие или на резултат извън спецификацията по време на прилагане на изменението(ята), описано(и) в протокола.	
и)	— компонент или компоненти на системата за ароматизиране или оцветяване	Изменението не се прилага към биологичен или имунологичен лекарствен продукт. Изменението няма потенциала да засегне идентичността, концентрацията, качеството, чистотата, действието, безопасността или ефективността на крайния продукт.	
й)	— съд за съхранение на разтворител или разредител от опаковката	Фармацевтичната форма следва да остане непроменена. Следва да са налице подходящи алтернативни средства за получаване на разтворителя или разредителя, както се изисква за безвредната и ефективна употреба.	
к)	— незначително междинно изпитване (напр. заличаване на излязло от употреба изпитване) по време на производството на крайния продукт	Изменението не е свързано с ангажимент или с очаквано събитие по време на производството. Изменението не се отнася до критичен параметър и няма потенциала да засегне идентичността, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на крайния продукт или изходния материал, междинния продукт или реагента, използвани в производствения процес на крайния продукт.	Сравнителна таблица на предишните и новите междинни изпитвания и граници.
л)	— данни за честотата на изпитване от производителя на крайния продукт във връзка с помощно вещество или активно вещество, или на опаковъчен материал за първичната опаковка на активно вещество или на крайния продукт, когато са посочени в досието		
м)	— незначителен параметър на спецификацията (напр. заличаване на излязъл от употреба параметър) в параметрите на спецификацията или границите на помощно вещество	Изменението не е свързано с ангажимент или с очаквано събитие по време на производството. Изменението не засяга критичен параметър или има потенциала да засегне идентичността, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на помощното вещество.	Сравнителна таблица на предишните и новите параметри или граници на спецификацията.
н)	— незначителен параметър на спецификацията (напр. заличаване на излязъл от употреба параметър, като например мирис и вкус или тест за идентификация на оцветяващ или ароматизиращ материал) в параметрите или границите на спецификацията на крайния продукт	Изменението не е свързано с ангажимент или с очаквано събитие по време на производството. Изменението не засяга критичен параметър или има потенциала да засегне идентичността, концентрацията, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на крайния продукт.	Сравнителна таблица на предишните и новите параметри или граници на спецификацията.

o)	— измервателно устройство или дозиращ механизъм	Изменението не засяга доставката, употребата или безопасността на крайния продукт.	
п)	— незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър) на измервателно устройство или дозиращ механизъм	Изменението не е свързано с ангажимент или с очаквано събитие по време на производството. Изменението не засяга критичен параметър или има потенциала да засегне идентичността или качеството на измервателното устройство или дозиращия механизъм	Сравнителна таблица на предишните и новите спецификации.
п)	— процедура на изпитване за измервателно устройство или дозиращ механизъм	Алтернативна процедура на изпитване следва вече да е разрешена от националния компетентен орган или Агенцията.	
р)	— размер(и) на опаковката на крайния продукт	Останалите размери на опаковката са съобразени с дозируването и срока на лечение, одобрени в кратката характеристика на продукта.	
с)	— доставчик на компоненти или устройства за опаковане (когато е посочен в досието)	Промяната не включва заличаването на компонента(ите) или устройството (ата) за опаковане.	
т)	— сертификат за съответствие за Европейската фармакопея Ph. Eur. — за активно вещество; — за даден изходен материал, реагент или междинен продукт, използван в производствения процес на активното вещество; — за помощно вещество	В досието следва да остане най-малко един производител на същото вещество.	
у)	— сертификат за съответствие за трансмисивни спонгиформни енцефалопatii (TSE) Ph. Eur. — за активно вещество; — за изходен материал, реагент или междинен продукт на активно вещество; — за помощно вещество	В досието следва да остане най-малко един производител на същото вещество.	
ф)	— фармацевтична форма или концентрация ⁽²⁾	Останалата(ите) форма(и) или концентрация(и) е подходяща за точната дозиране на продукта и продължителността на лечение, без да се използват множество представяния (напр. няколко капкомера или таблетки) или неодобрено разделяне на дози (напр. половин таблетки, които все още не са разрешени).	
4	Промени в производствения процес или съхранението на активното вещество, когато одобреното досие на активно вещество не включва сертификат за съответствие за Европейската фармакопея Ph. Eur. (включително изходен материал, реагент или междинен продукт)	Спецификациите за изходни материали и реагенти (включително междинни проверки, методи за анализ на всички материали) следва да бъдат идентични с тези, които вече са одобрени. За междинни продукти и активно(и) вещество(а) спецификациите (включително междинни проверки, методи за анализ на всички материали), методът на приготвяне (включително големина на партидата) и подробният начин на синтез следва да бъдат идентични с тези, които вече са одобрени.	

а)	— изменение на производителя на активното вещество (включително съответните изпитвателни обекти за контрол на качеството)	Изменението не е приложимо към стерилно активно вещество или биологично или имунологично вещество. Изменението не се прилага към растително вещество и растителен препарат в растителен лекарствен продукт. Новият производител е част от същата фармацевтична група, както понастоящем одобрения производител и вече е включен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и се предоставят организационни данни. Изменението няма потенциала да засегне идентичността, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на активното вещество, изходния материал, междинния продукт или реагента, използвани в производствения процес на активното вещество.	Изменението на съответния(те) раздел(и) на досието се предоставя, ако е целесъобразно, за: — данни относно ТСИ, — данни относно партии, — декларация на квалифицираното лице (КЛ) и — потвърждение за съответствие с добрата производствена практика (ДПП).
б)	— промени в условията за изпитванията за контрол на качеството за активното вещество: замяна или добавяне на обект, където се извършва контрол или изпитване на партии	Изменението не е приложимо към стерилно активно вещество или биологично или имунологично вещество. Новият производител или обектът вече са включени в ИТ системата на Съюза, в която се съхраняват и представят организационни данни. Прехвърлянето на метода стария към новия обект е изпълнено успешно.	
в)	— въвеждане на нов обект за микронизация на производителя на активното вещество (включително съответните изпитвателни обекти за контрол на качеството)	Изменението не е приложимо към стерилно активно вещество или биологично или имунологично вещество. Новият производител или обектът вече са включени в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни. Изменението не води до неблагоприятно изменение на физикохимичните свойства. Спецификациите за размера на частиците на активното вещество и съответните методи за анализ остават същите.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за декларацията на КЛ и сравнителните данни относно партидите от стария и новия обект, ако е целесъобразно.
г)	— нов обект за съхранение на основната клетъчна банка или оперативната клетъчна банка за производителя на изходните материали, реагентите или междинните продукти, използвани в производствения процес на активното вещество или в самото активно вещество	Не се внасят изменения в условията на съхранение, срока на годност и спецификациите. Новият производител или обектът вече са включени в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни.	

5	Намаляване на периода за повторно изпитване или периода на съхранение, когато одобреното досие не съдържа включва сертификат за съответствие за Европейската фармакопея Ph. Eur.	Изменението не е в резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително на спецификациите и на потвърждението за стабилност, ако е целесъобразно.
6	Изменение на по-ограничаващите условия на съхранение:	Изменението не е в резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително на спецификациите и на потвърждението за стабилност, ако е целесъобразно.
a)	— на референтния стандарт (когато такъв е посочен в досието)		
b)	— на активното вещество		
7	Изменение на одобрения протокол за стабилността на активно вещество (включително изходния материал, реагента или междинния продукт).	Изменението не е в резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността. Изменението няма потенциала да засегне идентичността, концентрацията, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на активното вещество.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително на резултатите от подходящи проучвания на стабилността в реално време.
8	Прилагане на промените, предвидени в одобрен протокол за управление на изменения на активното вещество	Изменението е в съответствие с одобрения протокол за управление на изменения, а резултатите от проведените проучвания показват, че са спазени предварително зададените критерии за приемане, посочени в протокола. За изпълнение на изменението не са необходими допълнителни подкрепящи данни в протокола за управление на изменения.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
9	Изменение в големината на партидите (в това число диапазоните на големината на партидите) на активно вещество или междинен продукт, използвани при производствения процес на активното вещество	Изменението не е приложимо към стерилно активно вещество или биологично или имунологично вещество. Изменението не засяга неблагоприятно възпроизводимостта на процеса. Изменението не е в резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността. Измененията в производствените методи са само тези, наложени от увеличението или намалението на мащаба, например използване на различно по големина оборудване. Подложените на изпитване партии са с предложения размер на партидите.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително данни за партидите, ако е целесъобразно.
a)	— до 10-кратно увеличение в сравнение с първоначално одобрената големина на партидите	Активното вещество и всички междинни продукти, реагенти, катализатори или разтворители все пак съответстват на одобрените спецификации.	

б)	— до 10-кратно намаление на мащаба		
в)	— повече от 10-кратно увеличение в сравнение с първоначално одобрената големина на партидите	Междинните продукти, реагентите, катализаторите или разтворителите, използвани в процеса, остават същите. Активното вещество и всички междинни продукти, реагенти, катализатори или разтворители все пак съответстват на одобрените спецификации. Изменението не води до неблагоприятно изменение на качествения и количествения профил на примесите, действието или физикохимичните свойства на активното вещество. Изменението не се отнася до ограничената част на ASMF.	
10	Изменение на междинните изпитвания или граници, прилагани по време на производството на активното вещество	Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примесите.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за новия метод на изпитване и данните относно валидирането и партидите, ако е целесъобразно. Сравнителна таблица на предишните и новите междинни изпитвания и граници.
а)	— въвеждане на по-строги междинни граници	Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници. Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни.	
б)	— добавяне на ново междинно изпитване и граници	Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. Новият метод на изпитване не е биологичен, имунологичен или имунохимичен метод, или метод, използващ биологичен реагент или биологично активно вещество, освен ако този метод е стандартен микробиологичен метод по фармакопеята.	
11	Изменение в параметрите или границите на спецификацията на активно вещество, изходен материал, междинен продукт или реагент, използвани в производствения процес на активното вещество или на първичната опаковка на активното вещество	Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес или изменение в общите граници на примесите. Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (напр. такива, които са направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедурата за промяна съгласно член 62 от Регламент (ЕС) 2019/6), освен ако не е била оценена по-рано и одобрена като част от последваща мярка в предходна процедура по Регламент (ЕС) 2019/6.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Сравнителна таблица на предишните и новите параметри и граници на спецификацията.

a)	— въвеждане на по-строги граници на спецификацията за ветеринарни лекарствени продукти, предмет на освобождаване на партидите от официалния контролен орган (OCABR)	Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни. Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници.	
b)	— въвеждане на по-строги граници на спецификацията на дадено активно вещество, изходен материал, междинен продукт или реагент, използван в производствения процес на активното вещество	Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни. Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници.	
в)	— въвеждане на по-строги граници на спецификацията на първичната опаковка на активното вещество	Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни.	
г)	— добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	Новият метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. Новият метод на изпитване не е биологичен, имунологичен или имунохимичен метод, или метод, използващ биологичен реагент или биологично активно вещество, освен ако този метод е стандартен микробиологичен метод по фармакопеята. Изменението не се отнася до генотоксичен примес.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за новия метод и данните относно валидирането и партидите, ако е целесъобразно.
12	Незначителни изменения:		
a)	— на одобрена процедура на изпитване — за активно вещество; — за крайния продукт; — за първичната опаковка на активното вещество или крайния продукт; — за измервателно устройство или дозиращ механизъм	Методът на изпитване не е биологичен, имунологичен, имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив за биологично активно вещество Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване. Няма изменения в общите граници на примесите; не са открити нови, неразрешени примеси. Методът на анализ остава същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод).	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието и на данните от сравнителното утвърждаване, ако е целесъобразно.

б)	— на одобрена процедура на изпитване — за даден изходен материал, реагент или междинен продукт, използван в производствения процес на активното вещество; — за помощно вещество	Методът на изпитване не е биологичен,имунологичен, имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив за биологично активно вещество Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване Няма изменения в общите граници на примесите; не са открити нови, неразрешени примеси. Методът на анализ остава същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод).	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието и на сравнителните данни, ако е целесъобразно.
в)	— на одобрена процедура на изпитване за междинно изпитване — за активно вещество; — за крайния продукт	Методът на изпитване не е биологичен,имунологичен, имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив за биологично активно вещество Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване. Няма изменения в общите граници на примесите; не са открити нови, неразрешени примеси. Методът на анализ остава същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод).	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
г)	— в производствения процес на активно вещество	Изменението не се прилага към биологично или имунологично активно вещество. Изменението не представлява изменение в географския източник, начина на производство или производството растително лекарствено вещество. Изменението е свързано само с твърда лекарствена форма за перорална употреба или устен разтвор с незабавно освобождаване и не води до неблагоприятно изменение на качествения и количествения профил на примесите или физикохимичните свойства.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.

		Активното вещество и всички междинни продукти, реагенти, катализатори или разтворители все пак съответстват на одобрените спецификации. Изменението не се отнася до ограничената част на ASMF. Отделните производствени стъпки остават същите.	
д)	— в синтеза или добива на помощно вещество (ако е описано в досието), което не отговаря на стандартите на фармакопееята или на ново помощно вещество	Помощните вещества и всички междинни продукти, реагенти, катализатори, разтворители или междинни проверки все пак отговарят на одобрените спецификации (напр. качествения или количествения вид на примесите). Адювантите и консервантите са изключени от обхвата на този списък. Начините на синтез и спецификациите са идентични, но няма изменение във физикохимичните свойства.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за данните относно партии, сравнителните данни и спецификациите, ако е целесъобразно.
е)	— в междинния обхват на границите за крайния продукт	Изменението не е в резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността. Изменението засяга междинно изпитване, което също е част от спецификацията на крайния продукт при освобождаване, а новия обхват на границите е в одобрените граници при освобождаване.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Сравнителна таблица на предишните и новите междинни граници.
ж)	— на одобрен протокол за управление на изменения на активното вещество, които не променят стратегията, определена в протокола	Междинните продукти, реагентите, катализаторите или разтворителите, използвани в процеса, остават същите. Активното вещество и всички междинни продукти, реагенти, катализатори или разтворители все пак съответстват на одобрените спецификации. Няма неблагоприятно изменение в качествения или количествения профил на примесите или физикохимичните свойства. Изменението не се отнася до ограничената част на ASMF. Измененията са рамките на понастоящем одобрените граници. В случай на биологични продукти тази промяна е възможна само ако не се изисква сравнимост. Изключени са промените в географския източник, начина на производство или получаване на растително вещество или растителен препарат на растителен лекарствен продукт.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.

13	Изменения в процедурата на изпитване (включително замяна или добавяне) за реагент, използван в производствения процес на активното вещество или първичната опаковка на активното вещество:	Новият метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за данните от сравнителното утвърждаване, ако е целесъобразно.
а)	— за реагент, който не оказва съществено въздействие върху цялостното качество на активното вещество	Активното вещество не е биологично или имунологично вещество. Няма изменения в общите граници на примесите; не са открити нови, неразрешени примеси. Методът на анализ остава същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод). Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.	
б)	— за първичната опаковка на активното вещество	Активното вещество не е биологично или имунологично вещество. Когато изменението се отнася до замяната на метод, то не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (напр. такива, които са направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедурата за промяна съгласно член 62 от Регламент (ЕС) 2019/6), освен ако не е била оценена по-рано и одобрена като част от последваща мярка в предходна процедура по Регламент (ЕС) 2019/6.	Документ, в който се изброяват резултатите от сравнително утвърждаване или, ако е основателно, резултатите от сравнителен анализ, който показва, че предишното изпитване и новото са еквивалентни.
14	Изменението в качествения или количествения състав на първичната опаковка на активното вещество	Изключени са стерилните или течните препарати, или биологичните или имунологичните активни вещества. Новият опаковъчен материал е поне еквивалентен на одобрения материал по отношение на съответните му свойства и няма взаимодействия между съдържанието и опаковъчния материал. Стартирани са изследвания на стабилността според текущия одобрен протокол за стабилността и съгласно условията на Международното сътрудничество за хармонизация на техническите изисквания при регистриране на ветеринарни лекарствени продукти (VICH); оценени са съответните параметри на стабилността в поне две партии в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността. Профилът на стабилността е сходен с понастоящем регистрираната ситуация. Ако новата опаковка обаче е по-устойчива от	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително на потвърждението за стабилност. Ако новата опаковка е по-устойчива от предишната, проучванията, които тепърва започват, следва да бъдат завършени, а данните се предоставят на компетентните органи незабавно след това.

		съществуващата, тримесечните данни за стабилността не е необходимо вече да са на разположение.	
15	Добавяне или изменение на опаковка с календарно обозначение за вече регистриран в досието размер на опаковка	Първичният опаковъчен материал остава същият.	
16	Изменение или добавяне на вдлъбнати, изпъкнали релефни белези или други отметки, включително замяна или добавяне на мастила, използвани за маркировка на крайния продукт.	Изменението не засяга доставката, употребата или безопасността на крайния продукт. Спецификациите относно освобождаването на крайния продукт срока на годност не са променени, освен външния вид. Масилото отговаря на съответното законодателство в областта на фармацевтиката. Изменението не се отнася до таблетка с делителна линия, която е предназначена да се разделя на равни дози.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
17	Промяната във формата или размерите на фармацевтичната форма за таблетки, капсули, свещички и песари за незабавно освобождаване	Профилът на разтваряне на продукта остава непроменен. За растителни лекарствени продукти, при които изпитване на разтварянето може да не е приложимо, новото време на разпад на продукта е сравнимо със предишното. Спецификациите относно освобождаването и изтичането на срока на годност на продукта не са променени. Качественият и количественият състав и средна маса остават непроменени. Изменението не се отнася до таблетка с делителна линия, която е предназначена да се разделя на равни дози.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
18	Изменение(я) в състава (помощните вещества) на нестерилен краен продукт	Изменението не се прилага към биологичен или имунологичен лекарствен продукт. Изменението няма потенциала да засегне идентичността, концентрацията, качеството, чистотата, действието, физическите характеристики, безопасността или ефективността на крайния продукт. Стартирани са изследвания на стабилността според текущия одобрен протокол за стабилността и съгласно условията на Международното сътрудничество за хармонизация на техническите изисквания при регистриране на ветеринарни лекарствени продукти (VICH); оценени са съответните параметри на стабилността в поне две партии в лабораторен	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително на потвърждението за стабилност.

		машаб или промишлен машаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността. Профилът на стабилността е сходен с понастоящем регистрираната ситуация.	
a)	— увеличаване или намаляване компонент или компоненти на системата за ароматизиране или оцветяване	Количествената(ите) промяна(ени) не надхвърля(т) +/- 10 % от съществуващата концентрация на компонента. Няма изменение във функционалните характеристики на фармацевтичната форма, например време на разпадане, профил на разтваряне. Спецификацията на крайния продукт е била актуализирана само по отношение на външния вид, аромата, вкуса и, ако е уместно, заличаването на тест за идентификация. За ветеринарни лекарствени продукти за перорална употреба, изменението не оказва въздействие на приема от прицелните животински видове.	
б)	— Всяка незначителна корекция на количествения състав на крайния продукт по отношение на помощните вещества	Количествената(ите) промяна(ени) не надхвърля(т) +/- 10 % от съществуващата концентрация на компонента. Изменението не засяга функционалните характеристики на фармацевтичната форма, например време на разпадане, профил на разтваряне. За твърди лекарствени форми за перорална употреба профилът на разтваряне на изменения продукт се определя от поне две партии в лабораторен машаб и е сравним с предишния. Няма значителни разлики относно сравнимостта. За растителни лекарствени продукти, при които изпитване на разтворимостта може да не е приложимо, времето на разпад на изменения продукт е сравнимо с това на стария. Изменението не е резултат от проблеми със стабилността и няма като резултат евентуални опасения по отношение на безопасността, напр. разграничаване между концентрациите.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Или сертификат за съответствие на Европейската фармакопея за някой нов компонент от животно, податливо на риск от ТСЕ, или, където е приложимо, документални доказателства, че специфичният източник на материал с риск от ТСЕ е бил оценен предварително от компетентните органи и е установено, че отговаря на обхвата на актуалните „Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“. За всеки такъв материал се включва следната информация: наименование на производителя, видове и тъкани, от които материалът е произведен, страна на произход на изходните животни и неговата употреба.

в)	— добавяне или замяна на компонент или компоненти на системата за ароматизиране или оцветяване	Изменението не засяга функционалните характеристики на фармацевтичната форма, например време на разпадане, профил на разтваряне. За ветеринарни лекарствени продукти за видове за производство на храна списъкът в Регламент (ЕО) № 470/209 за това вещество следва да бъде изменен преди въвеждане на това изменение. За твърди лекарствени форми за перорална употреба профилът на разтваряне на изменения продукт се определя от поне две партии в лабораторен мащаб и е сравним с предишния. Няма значителни разлики относно сравнимостта. За растителни лекарствени продукти, при които изпитване на разтворимостта може да не е приложимо, времето на разпад на изменения продукт е сравнимо с това на стария. Изменението не е резултат от проблеми със стабилността и няма като резултат евентуални опасения по отношение на безопасността, (напр. разграничаване между концентрациите).	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Или сертификат за съответствие на Европейската фармакопея за някой нов компонент от животно, податливо на риск от ТСЕ, или, където е приложимо, документални доказателства, че специфичният източник на материал с риск от ТСЕ е бил оценен предварително от компетентните органи и е установено, че отговаря на обхвата на актуалните „Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“. За всеки такъв материал се включва следната информация: наименование на производителя, видове и тъкани, от които материалът е произведен, страна на произход на изходните животни и неговата употреба.
19	Изменение в теглото на покритието на лекарствени форми за перорална употреба или изменение в теглото на обвивките на капсулите за твърда фармацевтична форма за перорална употреба	Изменението не е резултат от проблеми със стабилността и няма като резултат евентуални опасения по отношение на безопасността, (напр. разграничаване между концентрациите). За ветеринарни лекарствени продукти за перорална употреба покритието не е ключов фактор за механизма на освобождаване и изменението не оказва въздействие на приема от видовете животни, за които е предназначен продуктът. Спецификацията на крайния продукт е актуализирана само по отношение на теглото и размерите, ако е приложимо. Профилът на разтваряне на изменения продукт се определя от поне две партии в лабораторен мащаб и е сравним с предишния. За растителни лекарствени продукти, при които изпитване на разтворимостта може да не е приложимо, времето на разпад на изменения продукт е сравнимо с това на стария.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително на потвърждението за стабилност.

		Стартирани са съответните изследвания на стабилността според условията на VICH и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността към момента на прилагане.	
20	Замяна или добавяне на обект за първично опаковане на нестерилен краен продукт	Изменението не се прилага към биологичен или имунологичен лекарствен продукт. Първичното опаковане вече е въведено в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни. Обектът е надлежно упълномощен да произвежда въпросната фармацевтична форма или продукт, които са преминали подходяща проверка. Налице е схемата за валидиране или валидирането на производството на нов производствен обект е успешно проведено в съответствие с актуален протокол с най-малко три партии с производствен мащаб, което е целесъобразно. Ако производственият обект и обектът за първично опаковане са различни, се посочват и утвърждават условията за транспортиране и съхранение в насипно състояние.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
21	Замяна или добавяне на обект за вторично опаковане на краен продукт	Вторичното опаковане вече е въведено в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни. Обектът е надлежно упълномощен да произвежда въпросната фармацевтична форма или продукт, които са преминали подходяща проверка.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
22	Изменение на вносителя, условията за контрол на партидите и изпитването за качество (замяна или добавяне на обект) за краен продукт	Обектът вече е въведен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни. Обектът е надлежно упълномощен и е преминал подходяща проверка. Изменението не се прилага към биологичен или имунологичен лекарствен продукт. Прехвърлянето на метода стария към новия обект е изпълнено успешно.	

23	Замяна или добавяне на производител на краен продукт, отговорен за вноса	Обектът вече е въведен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни. Обектът е надлежно упълномощен и е преминал подходяща проверка	
24	Замяна или добавяне на производител, отговорен за освобождаване на партиди, включително контрол или изпитване на партидите от нестерилен краен продукт	Производителят на обекта вече е включен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни. Обектът е надлежно упълномощен и е преминал подходяща проверка. Изменението не се прилага към биологичен или имунологичен лекарствен продукт. Прехвърлянето на метода стария към новия обект е изгълнено успешно.	
25	Изменение на опаковъчния материал на насипен продукт (междинен продукт), който не попада в контакт с рецептурата на насипния продукт (включително замяна или добавяне)	Отделните производствени стъпки остават същите. Крайният продукт, междинните продукти или междинните проверки, използвани за производството на крайния продукт, все пак отговарят на одобрените спецификации. Вторичната опаковка няма функционална роля в стабилността на насипния продукт или, ако има, тя е не по-слабо защитена от одобрената.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
26	Изменение в големината на партидата (включително диапазон на големината на партидата) на крайния продукт:	Изменението не се прилага към биологичен или имунологичен лекарствен продукт. Изменението не е в резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността. Изменението не засяга възпроизводимостта или запазването на качествата на продукта. Измененията на производствения метод или междинните проверки са само такива, които са наложени от изменението в големината на партидата, например използване на различен размер оборудване. Налице е схема за утвърждаване или производството е утвърдено успешно съгласно понастоящем действащия протокол с поне три партиди, които са с новата големина на партидата, в съответствие със съответните насоки.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Където е уместно, следва да бъдат предоставени партидните номера, съответната големина на партидите, датата на производство на партидите ⁽³⁾ , използвани в утвърдителното проучване, и данните за утвърждаването или протокола (схема) за утвърждаването.
a)	— до 10-кратно увеличение в сравнение с първоначално одобрената големина на партидите на фармацевтични форми за перорално приложение с незабавно освобождаване или нестерилни течни фармацевтични форми	Големината на партидите е в рамките на десетократния диапазон на големината на партидите, предвиден при издаването на разрешението за търговия.	

б)	— до от 10-кратно увеличение в сравнение с първоначално одобрената големина на партидата за медицински газ във фармацевтична форма	Големината на партидите е в рамките на десетократния диапазон на големината на партидите, предвиден при издаването на разрешението за търговия.	
в)	— до 10-кратно намаление на мащаба в сравнение с оригинално одобрената големина на партидите на фармацевтични форми за перорално приложение с незабавно освобождаване или с нестерилни течни фармацевтични форми	Големината на партидите е в рамките на десетократния диапазон на големината на партидите, предвиден при издаването на разрешението за търговия.	
г)	— до 10-кратно намаление на мащаба (за медицинския газ във фармацевтична форма	Големината на партидите е в рамките на десетократния диапазон на големината на партидите, предвиден при издаването на разрешението за търговия.	
д)	— повече от 10-кратно увеличение в сравнение с оригинално одобрената големина на партидата за твърди фармацевтични форми за перорално приложение с незабавно освобождаване		3-месечни за стабилността за поне една пилотна партида според условията на VICH.
27	Изменение в междинните изпитвания или граници, прилагани при производството на крайния продукт:	Изменението не е свързано с ангажимент или с очаквано събитие по време на производството. Изменението няма потенциала да засегне идентичността, концентрацията, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на крайния продукт, междинните продукти или материалите в процес на обработка.	Сравнителна таблица на предишните и новите междинни изпитвания или граници.
а)	— въвеждане на по-строги междинни граници	Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници. Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
б)	— добавяне на ново междинно изпитване и граници	Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. Новият метод на изпитване не е биологичен, имунологичен или имунохимичен метод, или метод, използващ биологичен реагент или биологично активно вещество, освен ако този метод е стандартен микробиологичен метод по фармакопеята.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за метода и данните относно валидирането, данните относно партидите и съответните сравнителни данни.
28	Изменение в параметрите на спецификацията или границите на помощно вещество	Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификацииите (напр. такива, които са направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедурата за промяна съгласно член 62 от Регламент (ЕС) 2019/6)	

		Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес или изменение в общите граници на примесите.	
a)	— въвеждане на по-строги граници на спецификацията	Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници. Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни.	
b)	— добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. Новият метод на изпитване не е биологичен, имунологичен или имунохимичен метод, или метод, използващ биологичен реагент или биологично активно вещество, освен ако този метод е стандартен микробиологичен метод по фармакопеята. Изменението не се отнася до генотоксичен примес.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за метода и данните относно валидирането, данните относно партидите и съответните сравнителни данни.
29	Изменение в източника на помощно вещество или реагент с риск от ТСЕ от материал с риск от ТСЕ към такъв от растителен или синтетичен произход	Спецификациите по отношение на освобождаването на помощното вещество, крайния продукт и изтичането на срока на годност остават същите. Изменението не засяга помощно вещество или реагент, използвани в производството на биологично или имунологично активно вещество или в биологичен или имунологичен лекарствен продукт.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Декларация от производителя на материала или притежателя на разрешение за търговия с него, че той е изцяло от растителен или синтетичен произход.
30	Изменение в параметрите на спецификацията или границите на крайния продукт:	Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (напр. такива, които са направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедурата за промяна съгласно член 62 от Регламент (ЕС) 2019/6), освен ако подкрепящата документация не е била оценена по-рано и одобрена в контекста на друга процедура по Регламент (ЕС) 2019/6. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес или изменение в общите граници на примесите.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Сравнителна таблица на предишните и новите параметри и граници на спецификацията.
a)	— въвеждане на по-строги граници на спецификацията	Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници. Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни.	

б)	— въвеждане на по-строги граници на спецификацията за крайни продукти, предмет на освобождаване на партидите от официалния контролен орган	Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници. Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни.	
в)	— добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. Методът на изпитване не е биологичен, имунологичен или имунохимичен метод, или метод, използващ биологичен реагент или биологично активно вещество, освен ако този метод е стандартен микробиологичен метод по фармакопеята. Изменението не се отнася до примесите (включително генотоксичните) или разтварянето.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за метода и данните относно валидирането, данните относно партидите и съответните сравнителни данни.
г)	— актуализация на досието с цел постигане на съответствие с разпоредбите на актуализирана обща монография от Европейската фармакопея за крайния продукт	Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници. Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни. Изменението не се отнася до примесите (включително генотоксичните) или разтварянето.	
31	Въведена е еднаквост на единиците за дозиране, за да се замени регистрираният понастоящем метод	Изменението следва измененията на стандарт 2.9.5 по Европейската фармакопея „Еднаквост на масата“ или стандарт 2.9.6 по Европейската фармакопея „Еднаквост на съдържанието“.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Сравнителна таблица на предишните и новите параметри и граници на спецификацията.
32	Изменение в параметрите на спецификацията или границите на крайния продукт, за да се опише по-точно външният вид на продукта	Изменението не е в резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или изпитване на крайния продукт.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Сравнителна таблица на предишните и новите параметри и граници на спецификацията.
33	Изменение в процедурата на изпитване за крайния продукт с цел постигане на съответствие с Европейската фармакопея:	Изменението не се отнася до изменения в общите граници на примесите; не са открити нови, неразрешени примеси.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.

		Методът на анализ остава същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод). Новият метод на изпитване не е биологичен, имунологичен или имунохимичен метод, или метод, използващ биологичен реагент за биологично активно вещество, освен ако този метод е стандартен микробиологичен метод по фармакопеята.	
a)	— актуализация на методологията на изпитване с цел постигане на съответствие с актуализирана обща монография от Европейската фармакопея		
b)	— актуализация на процедурата на изпитване, за да се отрази съответствието с Европейската фармакопея и да се заличи препратка към остаряла методология на изпитване, както и номерът на метода		
34	Изменение в качествения и количествения състав на първичната опаковка за твърда фармацевтична форма за перорално приложение за краен продукт	За твърди фармацевтични форми изменението се отнася само до същия тип опаковка или съд за съхранение (например от блистер към блистер). Краиният продукт не е стерил. Изменението не засяга доставката, употребата, безопасността или стабилността на крайния продукт. Стартирани са съответните изследвания на стабилността според условията на VICH и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността към момента на прилагане. Ако новата опаковка обаче е по-устойчива от съществуващата, тримесечните данни за стабилността не е необходимо вече да са на разположение. Новият опаковъчен материал е поне еквивалентен на одобрения материал по отношение на съответните му свойства.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Сравнителна таблица на старите и новите спецификации относно първичните опаковки, данни относно пропускливостта и данни относно взаимодействието, ако е приложимо.
35	Изменение в параметрите или границите на спецификациите на непосредствената опаковка на крайния продукт	Измененията не са следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (напр. такива, които са направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедурата за промяна съгласно член 62 от Регламент (ЕС) 2019/6), освен ако не е била оценена подкрепяща документация по-рано и одобрена в контекста на друга процедура по Регламент (ЕС) 2019/6.	Сравнителна таблица на предишните и новите спецификации или граници.

		Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството.	
a)	— въвеждане на по-строги граници на спецификацията	Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници. Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни.	
б)	— добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за метода и данните относно валидирането и партидите, ако е приложимо.
36	Изменение в процедурата на изпитване за първичната опаковка на крайния продукт (включително замяна или добавяне)	Изменението не се прилага към биологичен или имунологичен лекарствен продукт. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за метода и данните относно валидирането и партидите, ако е приложимо.
37	Изменение във формата или измеренията на съда за съхранение или затваряне (първична опаковка) на нестерилизирания краен продукт	Изменението не се отнася до част от опаковъчния материал, която да засяга доставката, употребата, безопасността или стабилността на крайния продукт. Изменението не се отнася до качествения или количествения състав на съда за съхранение. В случай на изменение на свободния обем или изменение в съотношението повърхност/обем, изследванията на стабилността според съответните насоки са стартирани и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и поне тримесечни данни за стабилността са на разположение на заявителя.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
38	Изменение в размера на опаковката (боя единици, напр. таблетки, ампули и др. в една опаковка) в рамките на понастоящем одобрените размери на опаковката ³	Новият размер на опаковката отговаря на дозировката и продължителността на лечението, както са одобрени в кратката характеристика на продукта. Първичният опаковъчен материал остава същият.	

39	Изменение в някаква част от първичния опаковъчен материал, който не е в контакт с рецептурата на крайния продукт (като например изменение на цвета поради използване на различна пластмаса за капачки, цветни кодови пръстени по ампулите или изменение в предпазителите на иглите)	Изменението не се отнася до част от опаковъчния материал, която да засяга доставката, употребата, безопасността или стабилността на крайния продукт.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
40	Замяна или добавяне доставчик на компоненти или устройства за опаковане (когато е посочен в досието)	Количественият и качественият състав на компонентите или устройствата за опаковане и спецификациите на проекта остават същите. Изменението няма потенциала да засегне идентичността, качеството или чистотата на компонентите или устройствата за опаковане.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
41	Изменение в срока на годност или в одобрен протокол за стабилността на крайния продукт:	Изменението не е в резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
a)	— намаляване на срока на годност на крайния продукт в опакован вид за продажба след първото отваряне или след разтваряне или реконституиране		
b)	— изменение в одобрен протокол за стабилността	Изменението няма потенциала да засегне идентичността, концентрацията, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на крайния продукт. Изменението не се отнася до разширяване на критериите за приемане по отношение на изпитваните параметри, заличаване на показателни за стабилността параметри или намаляване на честотата на изпитване.	
42	Прилагане на практика на промените, вече предвидени в одобрен протокол за управление на изменения на крайния продукт	Изменението е в съответствие с одобрения протокол за управление на изменения, а резултатите от проведените проучвания показват, че са спазени предварително зададените критерии за приемане, посочени в протокола. За изпълнение на изменението не са необходими допълнителни подкрепящи данни в протокола за управление на изменения.	
43	Редакционни изменения на част 2 от досието, ако не е възможно включване в предстояща процедура относно част 2		Сравнителна таблица на измененията в досието
44	Подаване на нов или актуализиран сертификат за съответствие на Европейската фармакопея Ph. Eur. от вече одобрен производител на нестерилно: — активно вещество; — изходен материал, реагент или междинен продукт, използван в производствения процес на активното вещество; — помощно вещество	Спецификациите по отношение на освобождаването на крайния продукт и изтичането на срока на годност остават същите. Изменението няма потенциала да засегне идентичността, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на активното вещество, изходния материал, реагента или междинния продукт, използвани в производствения процес на активното вещество или на помощното вещество.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително копие от актуализиран сертификат за съответствие на Европейската фармакопея Ph. Eur. и декларация на КЛ, ако е подходящо.

		Не се изискват допълнителни данни. Процесът на производство на активното вещество, изходния материал, реагента, междинния продукт или помощното вещество не включва използването на материал от човешки или животински произход. За растително вещество или растителен препарат начинът на производство, физическата форма, екстракционният разтворител и съотношението лекарство/екстракт (DER) остават същите. Производителят вече е одобрен и включен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни.	
45	Подаване на нов сертификат за съответствие на Европейската фармакопея Ph. Eur. от нов производител (замяна или добавяне) за нестерилно: — активно вещество; — изходен материал, реагент или междинен продукт, използван в производствения процес на активното вещество; — помощно вещество	Спецификациите по отношение на освобождаването на крайния продукт и изтичането на срока на годност остават същите. Изменението няма потенциала да засегне идентичността, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на активното вещество, изходния материал, реагента или междинния продукт, използвани в производствения процес на активното вещество или на помощното вещество. Не се изискват допълнителни данни. Процесът на производство на активното вещество, изходния материал, реагента, междинния продукт или помощното вещество не включва използването на материал от човешки или животински произход. За растително вещество или растителен препарат начинът на производство, физическата форма, екстракционният разтворител и съотношението лекарство/екстракт (DER) остават същите. Производителят вече е включен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително копие от актуализиран сертификат за съответствие на Европейската фармакопея Ph. Eur. и декларация на КЛ, ако е подходящо.
46	Подаване на нов или актуализиран сертификат трансмисивни спонгиформни енцефалопatii (TSE) Ph. Eur. за нестерилно: — активно вещество; — за даден изходен материал, реагент или междинен продукт, използван в производствения процес на активното вещество; — помощно вещество	Изменението няма потенциала да засегне идентичността, качеството, чистотата, действието или физическите характеристики на активното вещество, изходния материал, реагента или междинния продукт, използвани в производствения процес на активното вещество или на помощното вещество. Изменението е оказва въздействие върху риска от замърсяване с външни агенти (напр. изменение в държавата на произход). Производителят вече е одобрен и включен в ИТ системите на Съюза, в които се съхраняват и представят организационни данни.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително копие от актуализиран сертификат за съответствие на Европейската фармакопея Ph. Eur., декларация на КЛ и информация за TSE, ако е подходящо.

47	Изменение с цел съответствие с Европейската фармакопея или с национална фармакопея на държава членка:	Изменението се извършва изключително с цел привеждане в пълно съответствие с фармакопеята. Всички изпитвания в спецификацията отговарят на стандарта на фармакопеята след изменението, освен възможните допълнителни изпитвания. Не се изисква допълнително утвърждаване на нов или изменен метод по фармакопеята. За растително вещество или растителен препарат начинът на производство, физическата форма, екстракционният разтворител и съотношението лекарство/екстракт (DER) остават същите.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието ⁽⁴⁾ . Сравнителна таблица на предишните и новите спецификации, ако е приложимо.
a)	— изменение на спецификацията(ите) на предишно активно вещество, помощно вещество или изходен материал за активно вещество, които не са по фармакопеята на ЕС, с цел постигане на пълно съответствие с Европейската фармакопея или с национална фармакопея на държава членка	Допълнителните спецификации към фармакопеята за специфичните свойства на продукта са непроменени (например профилите на размера на частиците, полиморфните форми, биологични анализи или съвкупности). Изменението не се отнася до значителни промени в профила на количествени и качествени примеси, освен ако спецификациите не бъдат затегнати.	Данни относно партидите и данни, които доказват пригодността на монографията да контролира веществото.
б)	— изменение с цел постигане на съответствие с актуализация на съответната монография от Европейската фармакопея национална фармакопея на държава членка	Допълнителните спецификации към фармакопеята за специфичните свойства на продукта са непроменени (например профилите на размера на частиците, полиморфните форми, биологични анализи или съвкупности).	
в)	— изменение на спецификациите от националната фармакопея на държава членка съгласно Европейската фармакопея		Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, включително данните относно партидите и данните, които доказват пригодността на монографията да контролира веществото.
г)	— за да се отрази съответствието с Европейската фармакопея чрез премахване на препратка към вътрешна методология на изпитване, както и номера на методологията		
48	Добавяне или замяна на измервателно устройство или дозиращ механизъм, който не е неразделна част от първичната опаковка	Изменението не засяга доставката, употребата, безопасността или стабилността на крайния продукт. Изменението е приложимо само за изделие със СЕ маркировка. Новото измервателно устройство или дозиращ механизъм подава точно предназначенията доза от съответния продукт и в съответствие с одобрената дозировка, като резултатите от такива изследвания са достъпни.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.

		Новото изделие е съвместимо с ветеринарния лекарствен продукт. Изменението не води до съществено изменение на информацията за продукта.	
49	Изменение в параметрите на спецификациите или границите на измервателно устройство или дозиращ механизъм:	Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (напр. такива, които са направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедурата за промяна съгласно член 62 от Регламент (ЕС) 2019/6), освен ако не е била оценена по-рано и одобрена като част от последваща мярка в предходна процедура по Регламент (ЕС) 2019/6. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието. Сравнителна таблица на предишните и новите параметри и граници на спецификацията.
a)	— въвеждане на по-строги граници на спецификацията	Изменението е в рамките на понастоящем одобрените граници. Процедурата на изпитване остава същата или измененията в нея са незначителни.	
b)	— добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за метода и данните относно валидирането и партидите.
50	Изменение в процедурата на изпитване (включително замяна или добавяне) на измервателно устройство или дозиращ механизъм	Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието за метода и данните относно валидирането и партидите.
51	Актуализиране на досието по качеството, имащо за цел прилагане на резултатите от процедура на препращане на Съюза съгласно член 83 от Регламент (ЕС) 2019/6:	Това изменение се прилага само когато за оценката не се изискват нови или допълнителни данни.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
a)	— крайният продукт попада в определения обхват на процедурата		
b)	— крайният продукт не попада в определения обхват на процедурата, а с промяната(ените) се прилага резултатът от процедурата		

В	Изменения, свързани с тази част от досието, която се отнася до безопасността, ефикасността и фармакологичната бдителност		
1	Изменение(я) в името, адреса или информацията за контакт на квалифицирано лице за фармакологична бдителност (QPPV)		
2	Изменение(я) в кратката характеристика на продукта, етикета или листовката на езиците, имащо за цел прилагане на резултатите от процедура на препращане на Съюза съгласно член 83 от Регламент (ЕС) 2019/6	Ветеринарният лекарствени продукт попада в определения обхват на препращането Това изменение се прилага само когато за оценката не се изискват нови или допълнителни данни. Предложеното характеристика на продукта, етикета или листовката на езиците е идентично, по отношение на съответните раздели, с това, което е приложено към решението на Комисията по процедурата по препращане за референтния лекарствени продукт.	
3	Изменение(я) в кратката характеристика на продукта, етикета или листовката на езиците на генеричен или хибриден лекарствени продукт след оценка на същото(ите) изменение(я) за референтния продукт	Това изменение се прилага само когато за оценката не се изискват нови или допълнителни данни. Предложените изменения в кратката характеристика на продукта, етикета или листовката на езиците са идентични с измененията, одобрени за референтния лекарствени продукт. Референтният продукт е одобрен в съответната държава членка.	
4	Изменение(я) в кратката характеристика на продукта, етикета или листовката на езиците, имащо(и) за цел да се приложи резултатът от процедурата или препоръка от компетентен орган или Агенцията във връзка с мерки за управление на риска във фармакологичната бдителност, свързан с ветеринарните лекарствени продукти	Това изменение се прилага само когато за оценката не се изискват нови или допълнителни данни. Предложените изменения в кратката характеристика на продукта, етикета или листовката на езиците е идентично с формулировката, одобрена от компетентния орган или Агенцията.	
5	Изменение на мястото на съхранение на основната документация в системата за фармакологична бдителност (ОДФБ)		
6	Въвеждане на кратка характеристика на основната документация в системата за фармакологична бдителност или на изменения в кратката характеристика на основната документация в системата за фармакологична бдителност, които не са обхванати в от други части от настоящото приложение.		Кратка характеристика на основната документация в системата за фармакологична бдителност съгласно член 8, параграф 1, буква в) от Регламент (ЕС) 2019/6.

7	Въвеждане на задължения и условия за издаване на разрешение за търговия, в това число на план за управление на риска, или на изменения в задълженията и условията	Формулировката се ограничава до тази, която е одобрена от компетентния орган или от Агенцията	
8	Прилагане на изменения в кратката характеристика на продукта, които не са обхванати в други части от настоящото приложение	Това изменение се прилага само когато за оценката не се изискват нови или допълнителни данни. Измененията не засягат качеството, безопасността или ефикасността на продукта. Измененията са незначителни по характер и съответстват на информацията, включена понастоящем в кратката характеристика на продукта.	
9	Редакционни изменения на кратката характеристика на продукта, листовката или етикета, ако не е възможно включване в предстояща процедура	Измененията не засягат качеството, безопасността или ефикасността на лекарствения продукт.	
10	Изменения в етикета или листовката, които не са свързани с кратката характеристика на продукта:		
a)	— административна информация, засягаща представителя на притежателя		
b)	— други изменения	Измененията са незначителни по характер и съответстват на информацията, включена в кратката характеристика на продукта. Изменението не включва въвеждане на нови обекти за освобождаване на партии. Измененията не са с рекламен характер и не оказва отрицателно въздействие върху четливостта на информацията за продукта.	
в)	— включване на стикери за проследимост в или върху кутията на продукта	Добавянето не оказва отрицателно въздействие върху четливостта на информацията за продукта.	
Г	Изменения в частта от досието, свързана с основното досие на ваксинния антиген		
1	Изменение в името, адреса или информацията за контакт на притежателя на сертификат за основно досие на ваксинния антиген за биологични продукти	Притежателят на разрешението за търговия следва да остане същото юридическо лице.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието, ако е приложимо.

2	Включване на вече сертифицирано основно досие на ваксинния антиген в досието на разрешението за търговия на ветеринарен лекарствен продукт. (2-ра стъпка в процедура във връзка с основното досие на ваксинния антиген)	Измененията не засягат характеристиките на крайния продукт.	Изменение на съответния(те) раздел(и) на досието.
---	---	---	---

- (¹) Според стандартните термини на Европейския директорат по качеството на лекарствата и здравеопазването (EDQM) относно системата от имена и термини, публикувани от EDQM за заявления за разрешения за търговия.
- (²) В случаите, в които за дадена фармацевтична форма или концентрация е издадено индивидуално разрешение за търговия, което е отделно от разрешението за търговия за други фармацевтични форми или концентрации на същия продукт, заличаването на първото няма да се счита за промяна, а за оттегляне на разрешението за търговия.
- (³) В случаите, в които за даден размер на опаковката е издадено индивидуално разрешение за търговия, което е отделно от разрешението за търговия за други размери на опаковката на същия продукт, изменението на първото няма да се счита за промяна съгласно член 61, а за промяна съгласно член 62 от Регламент (ЕС) 2019/6.
- (⁴) Не е необходимо уведомяване на компетентните органи относно актуализирана монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава членка в случай, че в документацията на получилия разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание“. Напомня се на заявителите, че в рамките на шест месеца трябва да се постигне съответствие с актуализираната монография. Ако в рамките на 6 месеца след датата на публикуване не се постигне такова съответствие, промяната се прилага.