



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu

RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLARA DAİR KILAVUZ

19.09.2017

Versiyon No: 01

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	3
2. VARYASYONLARIN SUNULMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	3
2.1 Tip IA Küçük Varyasyonlar	3
2.1.1 Tip IA Bildirimlerin Sunulması	4
2.1.2 Tip IA Varyasyonların İncelenmesi.....	5
2.2 Tip IB Küçük Varyasyonlar	5
2.2.1 Tip IB Bildirimlerin Sunulması	5
2.2.2 Tip IB Varyasyonların İncelenmesi	6
2.3 Tip II Büyük Varyasyonlar	6
2.3.1 Tip II Başvuruların Sunulması	6
2.3.2 Tip II Varyasyonların Değerlendirilmesi.....	7
2.3.3 Tip II Varyasyonlara İlişkin Değerlendirmenin Sonucu	7
2.4 Çeşitlemeler	8
2.4.1 Çeşitleme Başvurularının Sunulması	8
2.4.2 Çeşitleme Başvurularının Değerlendirilmesi	8
2.5 Grip Aşıları	8
2.5.1 Grip Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurularının Sunulması	8
2.5.2 Grip Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurusunun Değerlendirilmesi	9
2.6 Acil Güvenlilik Kısıtlamaları	9
3. EK	9

RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLARA DAİR KILAVUZ

1. GİRİŞ

Bu kılavuz, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak varyasyon başvurularında uygulanacak kuralları ve uygulama esaslarını belirleyen .. tarih ve .. sayılı Resmî Gazetede yayımlanan *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin* 17 nci maddesi esas alınarak, anılan Yönetmelik ile birlikte uygulanmak üzere, bu Yönetmeliğin yorum ve uygulanışını kolaylaştırmak için hazırlanmıştır. Kılavuz, varyasyon başvurusundan başvuru prosedürünün sonuna kadar ilgili tüm adımların tanımı da dâhil olmak üzere, ilgili prosedürlerin uygulanışına ilişkin detaylı bilgi içermekte olup, kılavuzun ekinde varyasyon başvurusunun nasıl sınıflandırılacağı ve başvuru ekinde sunulması gereken belgeler yer almaktadır.

Bu kılavuzda geçen “Yönetmelik” ifadesi, .. tarih ve .. sayılı Resmî Gazetede yayımlanan *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliği* ifade eder.

Başvurularda, “yerine getirilmesi gereken şartlar” (varsa) bölümünde talep edilen hususların nasıl sağlandığına ilişkin belgeler, maddelerine özel olarak verilmelidir.

Başvurularda, “sağlanması gereken belgeler” bölümünde talep edilen belgeler mutlaka sırası ile ve ayrı ayrı sunulmalıdır.

Kurum, gerekli gördüğü hallerde, varyasyonlara ilişkin, Kılavuzda yer almayan belge veya çalışmaları talep edebilir.

2. VARYASYONLARIN SUNULMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu kılavuz, Yönetmeliğin 4 üncü maddesinde tanımlanan aşağıdaki kategorileri kapsar:

- Tip IA küçük varyasyonlar
- Tip IB küçük varyasyonlar
- Tip II büyük varyasyonlar
- Çeşitlemeler
- Acil güvenilirlik kısıtlamaları

Ancak ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan, Kısa Ürün Bilgisiyle bağlantısı bulunmayan değişiklikler *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğine* tabi değildir. Bu tür değişiklikler, 25/02/2017 tarih ve 30048 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan *Beşeri Tıbbi*

Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği kapsamında Kuruma sunulur.

Bir varyasyon grubunun farklı türde değişikliklerden oluştuğu durumlarda grup başvurusunun grupta yer alan “en yüksek” değişiklik türü esas alınarak yapılması gerektiği ve buna göre işlem göreceği hususuna dikkat edilmelidir. Örneğin; bir çeşitleme ile bir Tip II büyük varyasyondan oluşan gruplar çeşitleme başvurusu olarak; Tip IB ve Tip IA küçük varyasyonlardan oluşan gruplar Tip IB başvuru olarak işlem görür.

Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak varyasyonlara dair başvuru formu <http://titck.gov.tr> adresinde sunulmaktadır.

Kurumun talebi halinde, belli bir varyasyonun uygulamaya geçirilmesiyle ilgili tüm bilgiler ruhsat sahibi tarafından derhâl sunulacaktır.

Ruhsatname veya sertifikanın şerhine gerektiren varyasyonlar için, varyasyonun kabul uygunluğu alındıktan sonra gerekli güncellenmenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.

Elektronik başvuruların ilgili birime doğru şekilde yapılması gerekir.

2.1 Tip IA Küçük Varyasyonlar

Tip IA küçük varyasyon olarak değerlendirilmesi gereken değişikliklerin listesi Yönetmelikte ve bu kılavuzun ekinde verilmektedir. Bu tür küçük varyasyonlarda ön onay gerekme de ruhsat sahibi, varyasyonu uygulamaya koymasını takip eden 12 ay içerisinde bildirimde bulunmak zorundadır (“Yap ve Bildir” prosedürü). Bununla birlikte Tip IA küçük varyasyonların bazılarında, beşeri tıbbi ürünün gözetim sürecinde kesinti olmaması için uygulamanın hemen ardından bildirimde bulunulması gerekmektedir.

Bir değişiklikte Tip IA bildirim prosedürünün izlenebilmesi için yerine getirilmesi gereken şartlar ve Tip IA küçük varyasyonların hangilerinde uygulamanın hemen ardından bildirimde bulunulması gerektiği bu kılavuzun ekinde açıklanmaktadır.

2.1.1 Tip IA Bildirimlerin Sunulması

Tip IA küçük varyasyonların uygulamaya geçirilmesinden önce Kurumun inceleme yapması gerekli değildir. Ancak, ruhsat sahibi uygulamaya konulma tarihini müteakip en geç 12 ay içerisinde Kuruma söz konusu varyasyonlar hakkında bildirimde bulunmak zorundadır. Ruhsat sahibinin, derhâl bildirim gerektirmeyen bir Tip IA küçük varyasyonu, derhâl bildiri gerektiren Tip IA küçük varyasyona ya da diğer varyasyonlara ilişkin bildirimle birlikte sunması mümkündür. Bunun için Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (a), (b) ve (c) bentlerinde belirtilen koşullar yerine getirilmelidir.

Ruhsat sahibi, Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasında belirtilen şekilde, çok sayıda Tip IA küçük varyasyonu tek bir bildirim halinde gruplandırabilir. Spesifik olarak, Tip IA varyasyonların gruplandırılmasında iki olasılık mevcuttur:

1) Ruhsat sahibi, tek bir ruhsat için yapılan birden fazla Tip IA küçük varyasyonu gruplandırabilir. Ancak, bunların hepsi Kuruma aynı anda bildirilmiş olmalıdır.

2) Ruhsat sahibi, birden fazla ruhsat için yapılan bir veya birden fazla Tip IA küçük varyasyonu, hepsi tüm ruhsatlarda aynı olmak ve Kuruma aynı anda sunulmak şartıyla, gruplandırarak aynı bildirim altında toplayabilir.

Tip IA küçük varyasyonların bildirilmesi için tanınan 12 aylık süre, ruhsat sahibinin beşeri tıbbi ürünleri için yıl içerisinde diğer Tip IA varyasyonları toplamasını mümkün kılar. Bu varyasyonların tek başvuru dâhilinde sunulması, ancak gruplandırma kriterlerinin yerine getirildiği durumlarda (ilgili tüm beşeri tıbbi ürünlerde aynı varyasyonların yapılıyor olması) mümkündür. Bu nedenle, 12 aylık dönemde uygulamaya konulan varyasyonlara ilişkin başvurunun ("yıllık rapor" olarak adlandırılır) birden fazla başvuru halinde yapılması gerekebilir (örneğin, tek bir Tip IA küçük varyasyonla ilgili ya da tek bir ruhsat için yapılan bir grup Tip IA küçük varyasyonla

ilgili ya da birden fazla ruhsatta yapılan bir grup Tip IA küçük varyasyonla ilgili olması).

Bildirim Yönetmelik ek-4'te listelenen unsurları içermesi ve aşağıda belirtilen belgelerin CTD formatında ve elektronik kopyasının "Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz"da yer alan başlıklara ve numaralandırma sırasına uygun olarak sunulması gerekir:

- Üst yazı.
- İlgili ruhsatlara ait bilgileri ve sunulan tüm varyasyonların uygulama tarihleriyle birlikte tanımlarını içeren varyasyon başvuru formu. Bir varyasyonun diğer bir varyasyondan kaynaklandığı ya da bağlantılı olduğu durumlarda bu varyasyonlar arasındaki ilişki başvuru formunun ilgili bölümünde açıklanmalıdır.

- Tüm koşulların ve belge gerekliliklerinin yerine getirildiği beyan edilerek bu kılavuzun ekinde belirtilen varyasyon kurallarına ya da uygulanabilir olduğunda başvuruda kullanılan, Yönetmeliğin 5 inci maddesine uygun olarak yayınlanmış sınıflandırma tavsiyelerine atıfta bulunulmalıdır.

- Bu kılavuz ekinde belirtilen tüm belgeler.
- Varyasyonun Kısa Ürün Bilgisini, ambalaj bilgilerini ya da kullanma talimatını etkilediği durumlarda; yenilenen Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj bilgileri uygun formatta sunulmalıdır. Tip IA küçük varyasyonun iç ya da dış ambalajın ya da kullanma talimatının genel tasarımını ve okunabilirliğini etkilediği durumlarda ambalaj örneği* ya da satış numunesi† sunulmalıdır.

Tip IA küçük varyasyon harcı Kurumun mali prosedürlerine uygun olarak ödenmelidir.

Yönetmeliğin 7 nci maddesi gereğince aynı ruhsat sahibine ait birden fazla ruhsatı ilgilendiren gruplandırılmış Tip IA küçük varyasyonlarda ortak bir üst yazı ve başvuru formu kullanılmalı ve ilgili beşeri tıbbi ürünlerin her birine ait ayrı ayrı destekleyici belgelerle ve yenilenen Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri ile (uygulanabilir olduğunda) birlikte sunulmalıdır. Böylelikle, grupta

* Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.

† Satış numunesi, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan, iç ve dış ambalaj malzemeleri ve kullanma talimatından oluşan piyasaya verilmeye hazır satış sunumudur.

yer alan ruhsatların her birine ait dosyaların ilgili varyasyonlarla ya da yeni bilgilerle güncellenmesi sağlanmaktadır.

Gruplandırılmış Tip IA küçük varyasyonlarda her bir varyasyonu ve/veya ruhsatı kapsayan toplam ücret yatırılır.

2.1.2 Tip IA Varyasyonların İncelenmesi

- Tip IA bildirim, ilgili bildirim alınmasını takiben 30 gün içerisinde Kurum tarafından incelenir ve inceleme sonucu ruhsat sahibine bildirilir.

- Tek bildirim kapsamında bir veya birden fazla Tip IA küçük varyasyonun sunulduğu durumlarda Kurum yürüteceği incelemenin ardından ruhsat sahibine değişikliklerden hangilerinin kabul, hangilerinin reddedildiğini bildirir.

- Tip IA küçük varyasyonlarda gerekli tüm belgelerin başvuruyla birlikte sunulmaması, Kurumun talebi üzerine eksiklikler hemen giderilmek şartıyla, mutlaka değişiklik önerisinin reddini gerektirmese de, belirli durumlarda Tip IA küçük varyasyonların reddedilebileceği ve bunun sonucu olarak başvuru sahibinin hali hazırda uygulamaya konulan varyasyonları derhâl durdurması gerektiği hususu göz ardı edilmemelidir.

2.2 Tip IB Küçük Varyasyonlar

Tip IB küçük varyasyon olarak değerlendirilmesi gereken varyasyonların listesi Yönetmelikte ve bu kılavuz ekinde verilmektedir. Bu tür varyasyonları uygulamadan önce bildirimde bulunulması zorunludur. Ruhsat sahibi varyasyonu uygulamaya koymadan önce, bildirim Kurumca olumlu bulunduğundan emin olmak için 30 gün beklemek zorundadır ("Bildir, Bekle, Yap" prosedürü).

2.2.1 Tip IB Bildirimlerin Sunulması

Tip IB küçük varyasyonlara ilişkin bildirimler, ruhsat sahibi tarafından Kuruma bildirilmek zorundadır.

Yönetmelik ek-3'te tanımlanan durumlardan birine uyması, ya da Kurumla önceden mutabakata varılmış olması şartıyla; ruhsat sahibi, aynı ruhsata ilişkin birden fazla Tip IB küçük varyasyon başvurusunu, ya da bir Tip IB küçük varyasyon başvurusunu diğer küçük varyasyonlarla birlikte tek bildirim altında gruplandırabilir.

Ayrıca;

(i) varyasyonların ilgili tüm ruhsatlar için aynı olması,

(ii) varyasyonların Kuruma aynı anda sunulması ve

(iii) gruplandırma işlemi için önceden onay verilmiş olması şartıyla, ruhsat sahibi, birden fazla ruhsatı etkileyen birden fazla Tip IB küçük varyasyonu diğer küçük varyasyonlarla gruplandırabilir.

Bildirim Yönetmelik ek-4'te liste halinde belirtilen unsurları içermesi ve aşağıda belirtilen belgelerin CTD formatında ve elektronik kopyasının "Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz" da yer alan başlıklara ve numaralandırma sırasına uygun olarak sunulması gerekir:

- Üst yazı

- İlgili ruhsatlara ait bilgileri içeren, varyasyon başvuru formu. Bir varyasyonun diğer bir varyasyondan kaynaklandığı ya da bağlantılı olduğu durumlarda bu varyasyonlar arasındaki ilişki başvuru formunun ilgili bölümünde açıklanmalıdır. Varyasyonun tasnif dışı kabul edildiği durumlarda, neden Tip IB bildirimde bulunduğu detaylı gerekçesiyle birlikte açıklanmalıdır.

- Tüm koşulların ve belge gerekliliklerinin yerine getirildiği belirtilerek, bu kılavuzun ekinde belirtilen varyasyon kurallarına veya ilgili olduğunda, ilgili başvuru için kullanılan Yönetmeliğin 5 inci maddesine uygun olarak yayınlanmış sınıflandırma tavsiyelerine atıfta bulunulmalıdır.

- Bu kılavuz ekinde belirtilenler de dâhil, önerilen varyasyonu destekleyen belgeler.

- Yeni veriler sonucu Kurum tarafından talep edilen varyasyonlarda (örneğin, ruhsatlandırma sonrası oluşabilecek durumlarda ya da farmakovijilans yükümlülüğü gibi nedenlerle) talebin bir sureti üst yazıya eklenmelidir.

- Varyasyonun Kısa Ürün Bilgisini, ambalaj bilgileri ya da kullanma talimatını etkilediği durumlarda; yenilenen Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri uygun formatta sunulmalıdır. Tip IB küçük varyasyonun iç ya da dış ambalajın ya da kullanma talimatının genel

tasarımını ve okunabilirliğini etkilediği durumlarda ambalaj örneği[‡] ya da satış numunesi[§] sunulmalıdır.

Tip IB küçük varyasyon harcı Kurumun mali prosedürlerine uygun olarak ödenmelidir.

Gruplandırılmış Tip IB küçük varyasyonlarda her bir varyasyon ve/veya ruhsatı kapsayan toplam ücret yatırılır.

2.2.2 Tip IB Varyasyonların İncelenmesi

Kurum tarafından alınan Tip IB bildirimler aşağıdaki şekilde işleme konulur:

- Önerilen varyasyonun Tip IB küçük varyasyon olarak işlem görebilir nitelikte olup olmadığını ve başvurunun doğru ve eksiksiz olup olmadığını değerlendirme prosedürü başlamadan önce Kurum tarafından kontrol edilir (“validasyon”).

- Önerilen varyasyonun bu kılavuz eki uyarınca Tip IB küçük varyasyon kabul edilmediği ya da Yönetmeliğin 5 inci maddesi kapsamında Tip IB küçük varyasyon olarak sınıflandırılmadığı ve Kurumun görüşüne göre beşeri tıbbi ürünün kalitesini, güvenliliğini ve etkililiğini önemli ölçüde etkileyebilir nitelikte olduğu durumlarda ruhsat sahibinden varyasyon başvurusunu Tip II büyük varyasyon başvurusu gerekliliklerini yerine getirecek şekilde yenilemesi istenir. Yenilenen geçerli başvurunun alınmasının ardından Tip II değerlendirme prosedürü başlatılır (bkz. Bölüm 2.3.4).

- Kurumun önerilen varyasyonun Tip IB küçük varyasyon olarak sınıflandırılabilceği görüşünde olması durumunda; validasyonun sonucu ve prosedürün başlama tarihi ruhsat sahibine bildirilir.

- Geçerli bildirim teslim alındığının teyit edilmesini takip eden 30 gün içerisinde Kurum prosedürün neticesini ruhsat sahibine bildirir. Geçerli bildirim teslim alındığının teyit edilmesini takip eden 30 gün içerisinde Kurum tarafından ruhsat sahibine görüş beyanında bulunulmaması durumunda, bildirim geçerli kabul edilir.

- Sonucun olumsuz olması durumunda ruhsat sahibi, değişikliğin ret gerekçelerini gereken şekilde dikkate alarak 30 gün içerisinde bildirimde değişiklik yapabilir. Bildirimin ruhsat sahibi tarafından belirtilen 30 gün zarfında değiştirilmemesi halinde varyasyon Kurum tarafından reddedilmiş kabul edilir.

- Değiştirilen bildirim alınmasını takip eden 30 gün içerisinde Kurum varyasyon(lar)la ilişkin nihai onay ya da ret kararını (ret halinde gerekçeleriyle birlikte) ruhsat sahibine bildirir.

- Bir grup küçük varyasyonun tek bildirim kapsamında sunulduğu durumlarda Kurum inceleme sonunda varyasyonlardan hangilerinin kabul, hangilerinin reddedildiğini ruhsat sahibine bildirir.

2.3 Tip II Büyük Varyasyonlar

Hangi değişikliklerin Tip II büyük varyasyon olarak değerlendirilmesi gerektiği Yönetmelikte ve bu kılavuz ekinde belirtilmektedir. Bu tür varyasyonları uygulamaya koymadan önce onay alınması zorunludur.

2.3.1 Tip II Başvuruların Sunulması

Yönetmeliğin ek-3’te belirtilen durumlardan birine uyması ya da Kurumun mutabakatının alınmış olması şartıyla, ruhsat sahibi aynı ruhsata ilişkin birden fazla Tip II büyük varyasyonu ya da aynı ruhsata ilişkin bir veya birden fazla Tip II büyük varyasyonu diğer küçük varyasyonlarla tek başvuru altında gruplandırabilir.

Ayrıca;

(i) varyasyonların ilgili tüm ruhsatlar için aynı olması,

(ii) varyasyonların Kuruma aynı anda sunulması ve

(iii) gruplandırma işlemi için önceden onay verilmiş olması şartıyla, ruhsat sahibi, birden fazla ruhsatı etkileyen birden fazla Tip II büyük varyasyonu ya da birden fazla ruhsatı etkileyen bir veya birden fazla Tip II büyük varyasyonu diğer küçük varyasyonlarla gruplandırabilir.

[‡] Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.

[§] Satış numunesi, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan, iç ve dış ambalaj malzemeleri ve kullanma talimatından oluşan piyasaya verilmeye hazır satış sunumudur.

Yönetmelik ek-4'te liste halinde belirtilen unsurlar, aşağıda belirtilen belgelerin CTD formatında ve elektronik kopyasının "Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz"da yer alan başlıklara ve numaralandırma sırasına uygun olarak sunulması gerekir:

- Üst yazı
- İlgili ruhsatlara ait bilgileri içeren, varyasyon başvuru formu. Bir varyasyonun diğer bir varyasyondan kaynaklandığı ya da bağlantılı olduğu durumlarda bu varyasyonlar arasındaki ilişki başvuru formunun ilgili bölümünde açıklanmalıdır.
- Tüm koşulların ve belge gerekliliklerinin yerine getirildiği belirtilerek, bu kılavuzun ekinde belirtilen varyasyon kurallarına veya ilgili olduğunda, ilgili başvuru için kullanılan Yönetmeliğin 5 inci maddesinde belirtilen sınıflara atıfta bulunulmalıdır.
- Önerilen varyasyonu destekleyen belgeler.
- Gereken şekilde; kalite özetlerinin, klinik dışı genel özetlerin ve klinik genel özetlerin gerekli güncelleme ve ekleri. Klinik dışı ya da klinik çalışma raporlarının sunulması durumunda, tek bir rapor sunuluyor bile olsa, bunların özetleri modül 2'de verilmelidir.
- Yeni veriler sonucu Kurum tarafından talep edilen varyasyonlarda (örneğin ruhsatlandırma sonrası oluşabilecek durumlarda ya da farmakovijilans yükümlülüğü gibi nedenlerle) talebin bir sureti üst yazıya eklenmelidir.
- Varyasyonun Kısa Ürün Bilgisini, kullanma talimatını ya da ambalaj bilgilerini etkilediği durumlarda; yenilenen Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri uygun formatta sunulmalıdır. Tip II büyük varyasyonun iç ya da dış ambalajın ya da kullanma talimatının genel tasarımını ve okunabilirliğini etkilediği durumlarda ambalaj örneği** ya da satış numunesi** sunulmalıdır.

Tip II büyük varyasyon harcı Kurumun mali prosedürlerine uygun olarak ödenmelidir.

** Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.

Gruplandırılmış Tip II büyük varyasyonlarda her bir varyasyon ve/veya ruhsatı kapsayan toplam ücret yatırılır.

2.3.2 Tip II Varyasyonların Değerlendirilmesi

Kurum, Tip II başvuruyu aldıktan sonra aşağıdaki şekilde işlem yapar:

- Eğer başvuru Madde 2.3.1'de belirtilen unsurları içeriyorsa, geçerli bir Tip II büyük varyasyon başvurusunun alındığını teyit eder. Süreç, geçerli başvurunun alındığının teyit edildiği tarihte başlar. Sürecin başında, ruhsat sahibine takvime ilişkin bilgilendirmede bulunulur.

- Genel kural olarak Tip II büyük varyasyonlarda uygulanan değerlendirme süresi 60 gündür. Kurum; özellikle de güvenlilik açısından konunun ivediliğini dikkate alarak bu süreyi kısaltabileceği gibi ek-5'de belirtilen varyasyonlarda ve Yönetmeliğin 7 nci maddesine göre gruplandırılmış varyasyonlarda bu süreyi 90 güne çıkartabilir.

- Değerlendirme dönemi boyunca ruhsat sahibinden ek bilgi talebinde bulunabilir. Ek bilgi talebi, talep edilen verilerin son teslim edilme tarihi ve uygun olduğunda tanınan ek değerlendirme süresi hakkında bilgiyle birlikte ruhsat sahibine iletilir.

- Talep edilen ek bilgiler iletilene kadar süreç askıya alınır. Genellikle tipik olarak 1 aylık bir askıya alma süresi uygulanır. Daha uzun süreli durdurmalarda ruhsat sahibi onay için Kuruma gerekçeli talebini sunmalıdır.

- Yanıtların değerlendirilmesi, ruhsat sahibinden talep edilen verinin miktarına ve niteliğine göre 30 ila 60 gün alabilir.

2.3.3 Tip II Varyasyonlara İlişkin Değerlendirmenin Sonucu

Değerlendirme süresi sona ermeden önce, Kurum, başvuruya ilişkin kararını da içerecek şekilde değerlendirmesini sonuçlandırır ve varyasyonların onaylandığını ya da reddedildiğini ruhsat sahibine bildirir (ret halinde gerekçeleriyle birlikte).

** Satış numunesi, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan, iç ve dış ambalaj malzemeleri ve kullanma talimatından oluşan piyasaya verilmeye hazır satış sunumudur.

Birden fazla Tip II varyasyonu veya diğer küçük varyasyonlarla gruplandırılmış Tip II varyasyonların aynı başvuru altında toplandığı durumlarda, Kurum hangi varyasyonların onaylandığını hangilerinin reddedildiğini ruhsat sahibine bildirir. Ruhsat sahibi prosedür sırasında gruplandırılmış başvuru içerisinde münferit değişiklikleri (Kurumun değerlendirmesi sonuçlanmadan) çıkartabilir.

Tip II büyük varyasyonlar, Kurum tarafından başvurunun kabul edildiği ruhsat sahibine bildirildikten sonra uygulamaya geçilebilir.

Güvenlilik sorunlarıyla ilgili varyasyonlar Kurum ile ruhsat sahibi arasında kararlaştırılan takvim çerçevesinde uygulamaya geçirilir.

2.4 Çeşitlemeler

Çeşitleme olarak değerlendirilmesi gereken değişiklikler Yönetmelik ek-1'de liste halinde sunulmaktadır. Yönetmeliğin 13 üncü maddesinde belirtildiği gibi, söz konusu başvurular için ruhsat başvurusu yapılır.

2.4.1 Çeşitleme Başvurularının Sunulması

Başvuru sahibi; Yönetmelik ek-3'de belirtilen durumlardan birinin söz konusu olması ya da buna ilişkin olarak Kurumun olurunun alınması halinde, aynı ruhsata ilişkin birden fazla çeşitleme başvurusunu veya bir veya birden fazla çeşitleme başvurusu ile bir veya birden fazla başka varyasyonu birlikte gruplandırarak tek başvuru halinde sunabilir.

Başvuru, CTD formatında yer alan başlık ve numaralandırma düzenine uygun olarak aşağıdaki şekilde sunulmalıdır:

- Üst yazı
 - Varyasyon başvuru formu
 - Önerilen çeşitlemeyi destekleyen veriler.
- Çeşitleme başvurularında istenen gereklilikler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ek-1'de yer almaktadır.

- Modül 1'in tamamı sunulmalı, modül 1'in ilgili kısımlarında yer alan veri ya da belgelere neden yer verilmediğinin gerekçesi açıklanmalıdır.

- Kalite özetleri, klinik dışı genel özetler ve klinik genel özetlerde gerekli güncellemeler ve ekler. Bir adet bile olsa klinik dışı ya da klinik çalışma raporlarının sunulduğu durumlarda bunlara ait özetler modül 2'de yer almalıdır.

- Çeşitlemelerin ambalaj bilgilerini kullanma talimatını ya da Kısa Ürün Bilgisini etkilediği durumlarda; revize edilen ürün bilgileri uygun formatta sunulmalıdır.

Çeşitleme başvurularında harç Kurumun mali prosedürlerine uygun olarak ödenmelidir. Gruplandırılmış çeşitleme başvurularında her bir başvuruyu kapsayan toplam ücret yatırılır.

2.4.2 Çeşitleme Başvurularının Değerlendirilmesi

Çeşitleme başvuruları yeni ruhsat başvurusu olarak işleme konur.

2.5 Grip Aşılı

Grip aşısı üretiminin doğasında bulunan özel faktörler nedeniyle; bir sonraki sezonun grip aşılarında bulunması gereken virüs suşlarına ilişkin grip aşılarının yıllık güncellemeleri kapsamında gerçekleştirilen yıllık etkin madde değişikliklerinde, özel "hızlı işlem" prosedürü uygulanmaktadır. Ayrıca, pandemi durumlarında Yönetmeliğin 14 üncü maddesinde özel bir acil durum prosedürü de öngörülmüştür.

Grip aşılarında yapılan varyasyonlarda bu kılavuzun diğer bölümlerinde öngörülen varyasyon prosedürleri uygulanır.

"Hızlı işlem" prosedürü iki adımdan oluşmaktadır:

- Birinci aşamada idari bilgiler ve kalite verileri (Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri ve kullanma talimatı ile kimyasal, farmasötik ve biyolojik belgeler) değerlendirilir.

- İkinci aşamada gerekiyorsa ek verilere bakılır.

2.5.1 Grip Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurularının Sunulması

Başvuruda aşağıda belirtilen belgelerin CTD formatında ve elektronik kopyasının "Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz"da yer alan başlıklara ve numaralandırma sırasına uygun olarak sunulması gerekir:

- Üst yazı
- Varyasyon başvuru formu
- Kalite özetleri, klinik dışı genel özetler ve klinik genel özetlerde gerekli güncellemeler ve ekler. Bir adet bile olsa klinik dışı ya da klinik çalışma

raporlarının sunulduğu durumlarda bunlara ait özetler modül 2’de yer almalıdır.

- Önerilen varyasyonu destekleyen veriler.

- Uygun formatta hazırlanmış, yenilenen ambalaj bilgileri, Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı.

Grip aşısı yıllık güncelleme başvuruları Kurumun mali prosedürlerine uygun olarak ödenmelidir.

2.5.2 Grip Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurusunun Değerlendirilmesi

Kurum, grip aşısı yıllık güncellemelerine ilişkin varyasyon başvurusunu aldıktan sonra aşağıdaki şekilde işlem yapar:

• Geçerli bir başvurunun alındığını teyit eder ve ruhsat sahibini bu yönde bilgilendirir.

• Değerlendirme dönemi zarfında ruhsat sahibinden ek bilgi sunmasını talep edebilir (özellikle klinik veriler veya stabilite verileri). Bu durumda, talep edilen bilgiler ruhsat sahibi tarafından sunulana kadar 45 günlük süre durdurulur.

• Geçerli bir başvuruyu almasını takip eden 45 gün zarfında değerlendirmesini, başvuruya ilişkin kararını da içerecek şekilde sonuçlandırır ve varyasyonların onaylandığını ya da reddedildiğini ruhsat sahibine bildirir (ret halinde gerekçeleriyle birlikte).

2.6 Acil Güvenlilik Kısıtlamaları

Yönetmeliğin 15 inci maddesi; beşeri tıbbi ürünlerden kaynaklanan bir kamu sağlığı riskinin ortaya çıkması halinde ruhsat sahibi tarafından geçici “acil güvenlilik kısıtlamaları” uygulanabileceğini öngörmektedir.

Acil güvenlilik kısıtlamaları, bir beşeri tıbbi ürünün güvenli kullanımını etkileyen yeni bilgilere ulaşılması nedeniyle ruhsat koşullarında yapılan geçici değişiklikleri kapsar. Bu gibi acil değişiklikler daha sonra uygun varyasyon prosedürü izlenerek ruhsata işlenmek zorundadır.

Ruhsat sahibi, uygulamaya koyduğu kısıtlamaları Kuruma derhâl bildirmelidir.

Bilgi edinilmesini takip eden 24 saat içerisinde Kurum tarafından herhangi bir itirazda bulunulmaması halinde acil güvenlilik kısıtlaması

kabul edilmiş sayılır. Bu kısıtlamalar ruhsat sahibi ile Kurum arasında kararlaştırılan takvime uygun olarak uygulanmalıdır.

Beşeri tıbbi ürünlerden kaynaklanan kamu sağlığı riskinin ortaya çıkması halinde acil güvenlilik kısıtlamaları Kurum tarafından da uygulanabilir.

15 günü aşmamak kaydıyla, mümkün olan en kısa sürede, uygulanan (ruhsat sahibinin talebi üzerine alınan ya da Kurum tarafından mecbur tutulan) acil güvenlilik kısıtlamalarını yansıtan bir varyasyon başvurusunda bulunulmalıdır.

3. EK

Bu ek;

A) İdari değişiklikler,

B) Kalite ile ilgili değişiklikler,

C) Güvenlilik, Etkililik ve Farmakovijilans ile ilgili değişiklikler ve

D) Plazma Ana Dosyaları ve Aşı Antijen Ana Dosyalarındaki spesifik değişikliklerin sınıflandırıldığı dört kısımdan oluşmaktadır.

Bu ek içerisinde spesifik varyasyonlara atıfta bulunulması gereken durumlarda, söz konusu değişiklik şu yapı kullanılarak alıntılanmalıdır: X.N.x.n. (‘değişiklik kodu’).

Burada;

• X, bu ek içerisinde varyasyonun yer aldığı kısmı tanımlayan büyük harftir (örn A, B, C veya D)

• N, varyasyonu içeren kısmın içindeki bölümü tanımlayan roma rakamıdır (örn. I, II, III vb.)

• x, varyasyonu içeren kısmın içindeki alt bölümü tanımlayan harftir (örn. a, b, c vb.)

• n, bu Ek içerisinde belirli bir varyasyona verilen numaradır (örn. 1, 2, 3 vb.)

Bu ekin kısımlarının her biri aşağıdakileri içerir:

• Yönetmeliğin 2 nci maddesinde ve ek-2’de verilen tanımlar doğrultusunda Tip IA küçük varyasyon veya Tip II büyük varyasyon olarak sınıflandırılması gereken varyasyonların listesi. Tip IA küçük varyasyonlardan hangilerinin Yönetmeliğin 8 inci maddesi uyarınca derhâl bildirimi gerektiği de belirtilmektedir.

• Tip IB küçük varyasyon olarak değerlendirilmesi gereken varyasyonların listesi.

Yönetmeliğin 3 üncü maddesi uyarınca, varsayılan olarak bu kategori uygulanır. Dolayısıyla, bu ekte söz konusu varyasyon kategorisinin tam bir listesi yer almamaktadır.

Çeşitlemelerin listesi Yönetmelik ek-1'de verildiğinden, çeşitlemelerin sınıflandırması bu kılavuz ekinde yer almamaktadır. Yönetmeliğin ek-1'inde belirtilen tüm değişiklikler çeşitleme olarak değerlendirilmelidir. Başka hiçbir değişiklik bu şekilde sınıflandırılmaz.

Bu ek içerisinde Tip IA küçük varyasyon için belirlenen koşullardan birinin veya birden fazlasının karşılanmadığı durumlarda, söz konusu varyasyon bu kılavuz eki içerisinde ya da Yönetmeliğin 5 inci maddesi kapsamında Kurum tarafından özellikle Tip II büyük varyasyon olarak tanımlanmamışsa ya da ruhsat sahibi değişikliklerin tıbbi ürünün kalitesini, güvenliliğini ya da etkililiğini önemli ölçüde etkileyeceğini düşünmüyorsa, Tip IB varyasyon olarak sunulmalıdır ('varsayılan Tip IB').

Kurumun, varsayılan Tip IB olarak sunulan bir varyasyonun beşeri tıbbi ürünün kalitesini, güvenliliğini veya etkililiğini önemli ölçüde etkileyeceğini değerlendirmesi durumunda, başvurunun derecesinin yükseltilmesi ve Tip II varyasyon olarak işlem görmesi talep edilebilir.

Bu Ek kapsamında 'test prosedürü' ile 'analiz prosedürü', 'limitler' ile 'kabul kriterleri' eş anlamlıdır. 'Spesifikasyon parametreleri, bir test prosedürüne ve limitlerin belirlenmesine konu kalite özelliği anlamına gelir, örneğin, miktar tayini, tanıma, su içeriği vb. Bu nedenle, bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya çıkarılması, bununla ilgili test yöntemlerini ve limitleri de kapsar.

Aynı anda birden fazla küçük değişiklik yapılan durumlarda (örneğin, aynı yöntem, işlem veya materyal üzerinde) ya da etkin madde veya bitmiş ürünün kalite bilgilerinde büyük güncellemeler yapıldığı durumlarda ruhsat sahibi, değişikliğin sınıfını belirlerken ve başvuruda bulunurken bu değişikliklerin beşeri tıbbi ürünün

kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerindeki genel etkisini dikkate almalıdır.

Tip IB ve Tip II varyasyonlar için aranan destekleyici veriler, değişikliğin niteliğine bağlıdır.

Ayrıca, önerilen bir varyasyonun Kısa Ürün Bilgisinin, ambalaj bilgilerinin ya da kullanma talimatının yenilenmesini gerektirdiği hallerde, bu revizyon da söz konusu varyasyonun bir parçası olarak kabul edilir. Böyle durumlarda güncellenmiş Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri ya da kullanma talimatı da başvuru ekinde sunulmalıdır. Kuruma ambalaj örneği^{**} veya satış numunesi^{§§} sunulmalıdır.

Ruhsatlı ürün dosyasında 'güncel basım'a atıfta bulunulması şartıyla, Türk Farmakopesinde, Avrupa Farmakopesinde ya da bir üye ülkenin farmakopesinde yapılan güncellemelere ilişkin Kuruma bildirimde bulunulması gerekli değildir. Ancak ruhsat sahipleri tarafından, güncellenen monografin 6 ay içerisinde uygulamaya konulması gerektiğini unutulmamalıdır.

Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasına esas dosya içeriğinde yapılan tüm değişikliklere ilişkin Avrupa İlaç ve Sağlık Bakımı Kalitesi Müdürlüğü (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM) değerlendirmesinin ardından sertifikada revizyon olduğunda, ilgili tüm ruhsatlar da buna uygun olarak güncellenmek zorundadır.

"Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği" Ek I, Bölüm III, Madde 1 uyarınca Plazma Ana Dosyaları (PMF) ile Aşı Antijeni Ana Dosyaları (VAMF)'nda yapılan değişikliklerde Yönetmelikte varyasyonlara ilişkin belirtilen değerlendirme prosedürü uygulanır. Bu nedenle, bu kılavuzun D Bölümünde söz konusu PMF ve VAMF'lere özgü varyasyonlar liste halinde verilmektedir. Plazmadan elde edilen bir tıbbi üründe başlangıç maddesi olarak kullanılan insan plazmasına ait belgelerin PMF olarak sunulmadığı durumlarda ruhsat dosyasında tanımlanan bu başlangıç maddesine ilişkin varyasyonlar da bu ek kapsamında işleme konulmalıdır.

** Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.

§§ Satış numunesi, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan, iç ve dış ambalaj malzemeleri ve kullanma talimatından oluşan piyasaya verilmeye hazır satış sunumudur.

Bu ek içerisinde ruhsat dosyası değişikliğine yapılan atıflar, aksi belirtilmediyse ekleme, yenisiyle değiştirme ya da çıkarma işlemlerini kapsamaktadır. Dosyada yapılan değişikliklerin yalnız yazımla ilgili değişikliklerden ibaret olduğu durumlarda söz konusu değişiklikler genellikle ayrı bir varyasyon olarak sunulmamalı, dosyanın o bölümünü kapsayan bir varyasyonla birlikte sunulmalıdır. Böyle durumlarda, yapılan yazımla ilgili değişikliklerin, dosyanın ilgili bölümünün içeriğinde sunulan varyasyonun ötesinde bir değişikliğe neden olmadığına dair beyanda bulunulmalıdır. Yazımla ilgili değişiklikler, hükmü kalmayan ya da mükerrer ifadelerin metinden çıkartılması anlamına gelir ve spesifikasyon parametrelerinin ya da üretim işlemleriyle ilgili tanımların çıkartılmasını kapsamaz.

EK

Varyasyonların Konusu

A. İDARİ DEĞİŞİKLİKLER

B. KALİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

I. Etkin Madde

- a) Üretim
- b) Etkin Maddenin Kontrolü
- c) Kap-Kapak Sistemi
- d) Stabilite
- e) Tasarım Alanı ve Ruhsat Sonrası Değişiklik Yönetim Protokolleri

II. Bitmiş Ürün

- a) Tanım ve Bileşim
- b) Üretim
- c) Yardımcı Maddelerin Kontrolü
- d) Bitmiş Ürünün Kontrolü
- e) Kap-Kapak Sistemi
- f) Stabilite
- g) Tasarım Alanı ve Ruhsat Sonrası Değişiklik Yönetim Protokolleri
- h) Beklenmedik Ajanların Güvenliliği

III. CEP/TSE/Monograflar

IV. Tıbbi Cihazlar

V. Ruhsatta Diğer Ruhsatlandırma Prosedürlerinden Kaynaklanan Değişiklikler

- a) PMF/VAMF

C. GÜVENLİLİK, ETKİLİLİK, FARMAKOVİJİLANANS DEĞİŞİKLİKLERİ

I. Beşeri Tıbbi Ürünler

D. PMF/VAMF

A. İDARI DEĞİŞİKLİKLER			
A.1 Ruhsat sahibinin isminde ve/veya adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA_{DB}
<p>Şartlar 1. Ruhsat sahibi aynı gerçek veya tüzel kişiler olarak değişmeden kalmalıdır / Türk Ticaret Kanunu kapsamında ve ticaret hukuku hükümleri gereğince ruhsat sahibi ilaç şirketleri bütün aktif ve pasifleriyle; devir alınmalı, birleşmeli, satın alınmalı, iltihak etmeli, birleşme yoluyla tasfiyesiz infisah etmelidir / ayrı ilaç şirketleri başka bir isim altında birleşmelidir.</p>			
<p>Belgeler 1. İlgili Resmî kuruluştan (örneğin, Ticaret Odası) yeni ismin veya yeni adresin bulunduğu Resmî bir belge (örneğin, Ticaret Sicili Gazetesi), ilaç ruhsatına sahip olan şirketin bütün aktif ve pasifleriyle; devir edildiğine, birleştiğine, iltihak ettiğine, satın alındığına, birleşme yoluyla tasfiyesiz infisah ettiğine dair sözleşme veya ayrı ilaç şirketlerinin farklı bir isim altında yeni bir şirket olduğuna dair sözleşme ve tüm bu durumların açık olarak gösterildiği Ticaret Sicili Gazetesi. 2. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği ***</p>			
<p>Not: Gerektiği durumlarda, varyasyonun kabul uygunluğu alındıktan sonra gerekli güncellenmenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.</p>			
A.2 Beşeri tıbbi ürünün isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IB
<p>Şartlar 1. Piyasada mevcut beşeri tıbbi ürün isimleri veya Uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN*** ile karışıklığa yol açmamalıdır.</p>			
<p>Belgeler 1. İsim değişikliğinin gerekçesi. 2. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği***</p>			
<p>Not: Varyasyonun kabul uygunluğu alındıktan sonra gerekli güncellenmenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.</p>			
A.3 Etkin maddenin veya yardımcı maddenin isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA_{DB}
<p>Şartlar 1. Etkin madde veya yardımcı madde değişmeden aynı kalmalıdır.</p>			
<p>Belgeler 1. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul edildiğine dair kanıt veya Uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN) listesinin kopyası. Uygulanabilir olduğu durumlarda, değişikliğin Avrupa Farmakopesi'ne uygun olduğunu gösteren kanıt. Bitkisel tıbbi ürün için, uygulanabilir olduğu durumlarda, ismin, Bitkisel tıbbi Ürünlerine İlişkin Kılavuz Notuna (Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products) ve (geleneksel) bitkisel tıbbi ürünlerdeki bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların beyanına ilişkin kılavuza uygun olduğunu belirten beyan. 2. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği***</p>			
<p>Not: Gerektiği durumlarda, varyasyonun kabul uygunluğu alındıktan sonra gerekli güncellenmenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır. ***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır. ***Uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN): Bir etkin maddenin Dünya Sağlık Örgütüncü kabul edilen veya önerilen, mülkiyete konu edilemeyen ve Dünya Sağlık Örgütü kuralları doğrultusunda marka tescilinde kullanılmaması gereken uluslararası ismini ifade eder.</p>			
A.4 Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda,	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
<ul style="list-style-type: none"> - üretim yerinin (ilgili kalite kontrol test merkezleri de dâhil); - veya EMAD sahibinin; - veya etkin madde, etkin maddenin üretiminde 			

<p>kullanılan başlangıç maddesi, reaktif veya ara ürünün tedarikçisinin (teknik dosyada belirtilmişse);</p> <p>- veya yeni bir yardımcı maddenin üretim yerinin (teknik dosyada belirtilmişse)</p> <p>- isminde ve/veya adresinde değişiklik</p>			
	1	1, 2, 3	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. Üretim yeri ve tüm üretim faaliyetleri değişmeden aynı kalmalıdır.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. İlgili Resmî kuruluştan (örneğin, Ticaret Odası) alınan yeni ismi ve/veya yeni adresi içeren Resmî bir belge (örneğin, Ticaret Sicili Gazetesi).</p> <p>2. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).</p> <p>3. Etkin Madde Ana Dosya sahibinin isminde değişiklik olması halinde, güncellenmiş “erişim yazısı”.</p>			
A.5 Bitmiş ürünün üretim yerinin isim ve/veya adresinde değişiklik (seri serbest bırakma veya kalite kontrol testi yapılan tesisler dâhil)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Seri serbest bırakma faaliyetini içeren üretim yeri	1	1, 2	IA _{DB}
b) Seri serbest bırakma faaliyetini içermeyen üretim yeri	1	1, 2	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. Üretim yeri ve tüm üretim faaliyetleri değişmeden aynı kalmalıdır.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Eğer mevcutsa, isim ve/veya adres değişikliği yapılan üretim yerinin izin belgesinin kopyası veya ilgili Resmî kuruluştan (örneğin, Ticaret Odası, veya mevcut değilse bir Ruhsat Otoritesinden) alınan yeni ismi ve/veya yeni adresi içeren Resmî bir belge.</p> <p>2. Uygulanabilir ise, uygun şekilde değişikliği içeren kullanma talimatı, ambalaj örneği*** dâhil dosyanın ilgili bölümündeki /bölümlerindeki değişiklikler (CTD formatında).</p> <p>Not: Gerektiği durumlarda, varyasyonun kabul uygunluğu alındıktan sonra gerekli güncellenmenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.</p> <p>***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.</p>			
A.6 ATC Kodunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından ATC Kodunun kabulüne veya düzeltilmesine ilişkin değişiklik olması.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul edildiğine dair kanıtı veya ATC Kod listesinin kopyası.</p> <p>2. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi.</p>			
A.7. Herhangi bir üretim yerinin çıkarılması* (Etkin madde, ara ürün veya bitmiş ürün, ambalajlama tesisi, seri kontrolünün yapıldığı tesis, serinin serbest bırakılmasından sorumlu üretim yeri veya dosyada belirtilmişse başlangıç maddesi, reaktif veya yardımcı maddelerin tedarikçileri için)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	1, 2	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. Önceden yetkilendirilmiş, çıkarılma ile ilgili olan(lar)la aynı görevi yerine getiren en az bir tesis / üretim yeri kalmalıdır.</p> <p>2. Çıkarılma, üretime ilişkin kritik eksikliklerden dolayı olmamalıdır.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Varyasyon başvuru formunda “mevcut” ve “önerilen” bitmiş ürünün üretim yerinin ana hatlarının ruhsat başvuru formunun 2.5 bölümünde listelendiği gibi açık olarak sunumu.</p> <p>2. Uygun şekilde değişikliği içeren kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki /bölümlerindeki değişiklikler (CTD formatında).</p>			

***Not:** - Çıkarılması istenilen tesis/üretim yeri ile ilgili olarak yetkililer tarafından denetim yapılmak istendiğine ilişkin bildirim gönderildiğinde, ilgili tesisin çıkarıldığı derhâl bildirilmelidir.

- Gerektiği durumlarda, varyasyonun kabul uygunluğu alındıktan sonra gerekli güncellemenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.

***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.

B. KALİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

B.I ETKİN MADDE

B.I.a) Üretim

B.I.a.1 Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda, etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün üretim yerinde veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol testinin yapıldığı üretim yeri dâhil) değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı üreticinin üretim yerinde değişiklik varsa (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi)	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IA _{DB}
b) EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenen yeni bir etkin madde üretim yerinin sunulması			II
c) Önerilen üretim yerinde, kalifikasyon gerektiren kalitatif ve/veya kantitatif safsızlık profili veya biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyeline sahip olabilen, önemli ölçüde farklı bir sentez yolu veya üretim koşulları kullanılıyorsa			II
d) Viral güvenlik ve/veya TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riskinin değerlendirilmesi gereken materyalin yeni üretim yeri			II
e) Bir biyolojik etkin maddeye veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürünün üretiminde kullanılan bir başlangıç maddesi/kimyasal/ara ürüne ilişkin değişiklik			II
f) Seri kontrollerinin/analizlerinin yapıldığı bir tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi	2, 4	1, 5, 8	IA
g) EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenmeyen ve dosyanın ilgili etkin madde bölümünde önemli güncelleme yapılmasını gerektiren yeni bir etkin madde üretim yerinin sunulması			II
h) Etkin madde için bir Avrupa Farmakopesi metodu kullanan alternatif bir sterilizasyon tesisinin ilave edilmesi		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) Yeni bir mikronizasyon merkezinin sunulması	2, 5	1, 4, 5, 8	IA
j) Bir biyolojik etkin madde için aralarında biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metodun da bulunduğu ürün serisi kontrollerinin/testlerinin yapıldığı bir tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi			II
k) Ana Hücre Bankası ve/veya Çalışma Hücre Bankalarının yeni saklama yeri		1, 5	IB

Şartlar

1. Başlangıç maddesi ve kimyasallar için spesifikasyonlar (in-proses kontroller, tüm materyallerin analiz metotları da dâhil olmak üzere) onaylanmış olanlarla aynı olmalıdır. Ara ürünler ve etkin maddeler için spesifikasyonlar (in-proses kontroller, tüm materyallerin analiz metotları da dâhil olmak üzere), üretim yöntem (seri boyutu da dâhil olmak üzere) ve detaylı sentez yöntemi önceden onaylanmış olanlarla aynı olmalıdır.
2. Etkin madde biyolojik/ immunolojik bileşen veya steril değildir.
3. Üretim yeri, insan veya hayvan orijinli materyallerin kullanıldığı işlemlerde viral güvenlik veya ilgili hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki mevzuata uygunluk değerlendirmesinin gerekli olduğu herhangi yeni bir tedarikçi kullanmaz.
4. Eski tesisten yeni tesise geçişte metod transferi başarıyla tamamlanmış olmalıdır.
5. Etkin maddenin partikül büyüklüğü spesifikasyonu ve ilgili analitik metod aynı kalmaktadır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).
2. Etkin maddenin ve etkin maddenin üretim metodundaki başlangıç maddesinin/reaktifinin/ara ürünün (eğer uygulanabilir ise)

- sentez yolu (veya bitkisel tıbbi ürünlerde uygun olduğu durumda, üretim yöntemi, coğrafi kaynağı, bitkisel drogun üretimi ve üretim yolu) kalite kontrol prosedürleri ve spesifikasyonlarının önceden onaylanmış olanlarla aynı olduğuna dair ruhsat sahibinden veya uygulanabilir olduğu durumda EMAD sahibinden bir beyan.
- Materyalin herhangi bir yeni kaynağı için bir Avrupa Farmakopesi TSE Uygunluk Sertifikası, ya da uygulanabilir olduğu durumda, TSE risk materyalinin spesifik kaynağının önceden yetkili otorite tarafından değerlendirildiğinin ve ilgili hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki mevzuata uygunluğunu gösterir belgeler. Söz konusu bilgiler aşağıdakileri içermelidir: Üretim yeri ismi, materyalin elde edildiği tür ve dokular, kaynak hayvanların orijin ülkesi, kullanımı ve önceki onayı.
 - Mevcut ve önerilen üretim yerlerinde üretilen etkin maddenin en az ikişer serisine (minimum pilot ölçekli) ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında).
 - Varyasyon başvuru formunda mevcut ve önerilen üretim yerlerinin ana hatları ruhsat başvuru formunun 2.5 bölümünde yer aldığı gibi açık olarak sunulmalıdır.
 - Uygun istatistiksel analizlerle birlikte analitik metod validasyon raporu veya analitik metod transfer raporu.
 - İlgili durumlarda, etkin maddenin üreticisinin, etkin maddenin üretim sürecinde, spesifikasyonlarında ve test prosedürlerinde yapılan her türlü değişiklikler hakkında ruhsat sahibini bilgilendirmeye yönelik bir taahhüdü.
 - Etkin madde üretim yerine ait yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) uygun üretildiğini gösteren belge, bu belgenin sağlanamadığı durumlarda Kurum tarafından kabul edilen, etkin maddenin GMP'ye uygun üretildiğini gösterir belge, bu belgenin sunulamadığı durumlarda başvuru sahibinin etkin maddenin GMP'ye uygun üretildiğine dair beyanı.
 - Etkin maddeye ait Kurumca yayınlanmış stabilite kılavuzu doğrultusunda sunulacak stabilite verileri.
 - Önerilen etkin madde kaynağından temin edilen etkin madde ile üretilen bitmiş ürüne ait en az pilot seride gerçekleştirilen en az iki seriye ait seri analiz verileri.

Not: - Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri veya safsızlık profili bitmiş ürünün stabilitesini etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, bitmiş ürüne ait en az iki pilot ölçekli seride, kritik dozaj formları için ise en az üç seride (serilerden ikisi pilot biri daha küçük ölçekli seri olabilir) 6 aylık uzun süreli ve hızlandırılmış stabilite verileri sunulmalıdır.
- Düşük çözünürlüğe sahip etkin maddelerde polimorfik form veya partikül boyutu dağılımında değişiklik olduğu durumlarda, ürünün biyoyararlanımının etkilenmediğini gösterir veriler sunulmalıdır.

B.1.a.2 Etkin maddenin üretim prosesindeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Etkin maddenin üretim prosesindeki küçük değişiklik	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Etkin maddenin üretim prosesindeki, beşeri tıbbi ürününün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek önemli değişiklik			II
c) Beşeri tıbbi ürününün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek ve bir protokol ile ilişkili olmayan, bir biyolojik/immunolojik maddeyi veya bir biyolojik/immunolojik maddenin üretiminde farklı bir kimyasal yolla elde edilen maddenin kullanılmasının refere edildiği değişiklik			II
d) Bir bitkisel tıbbi ürününe ilişkin olan coğrafi kaynak/üretim yolu/üretimindeki değişiklik			II
e) Etkin Madde Ana Dosyasının kapalı olan bölümünde küçük değişiklik		1, 2, 3, 4	IB

Şartlar

- Kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerde olumsuz yönde bir değişiklik olmamalıdır.
- Sentez yolu değişmeden aynı kalmalıdır, örneğin, ara ürünler değişmeden aynı kalmalıdır ve proseste kullanılan yeni bir reaktif, katalizör veya çözücü olmamalıdır. Bitkisel tıbbi ürünlerde ise coğrafi kaynak, bitkisel maddenin üretimi ve üretim yolu değişmeden aynı kalmalıdır.
- Etkin madde veya ara ürünün spesifikasyonları değişmemelidir.
- Uygulanabilir olduğu durumda, bu değişiklik EMAD'ın açık kısmında tanımlanmalıdır.
- Etkin madde biyolojik/immunolojik bileşen olmamalıdır.
- Bu değişiklik bitkisel tıbbi ürünün coğrafi kaynağına, üretim yoluna ve üretimine refere edilmemelidir. Bu değişiklik coğrafi kaynak, bitkisel maddenin üretimi ve üretim yoluna refere edilmemelidir.
- Bu değişiklik EMAD'ın kapalı bölümüne refere edilmemelidir.

Belgeler

- Mevcut ve önerilen proseslerin direkt karşılaştırmasını da içerecek şekilde, dosyanın ilgili bölümündeki /bölümlerindeki değişiklikler (CTD formatında) ve uygulanabilir olduğu durumda EMAD'ın değiştirilmiş ilgili kısımları.
- Mevcut onaylı ve önerilen prosese göre üretilmiş en az iki serinin (minimum pilot ölçekli) seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında).

<p>3. Etkin maddenin onaylanmış spesifikasyonları.</p> <p>4. Ruhsat sahibinden veya uygulanabilir olduğu durumda EMAD sahibinden, kalitatif veya kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerinde hiçbir değişiklik olmadığına, sentez yolunun aynı kaldığına ve etkin maddenin veya ara ürünlerin spesifikasyonlarının değişmediğine ilişkin beyan.</p>			
B.I.a.3 Etkin maddenin veya etkin maddenin üretim prosesinde kullanılan ara ürünün seri boyutundaki (seri boyutu aralıkları dâhil) değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ruhsatlandırma sırasında onaylanan orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kata kadar artış	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) 10 kata kadar azaltma	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Bir biyolojik/immünolojik etkin maddenin karşılaştırılabilirliğinin değerlendirilmesini gerektiren değişiklik			II
d) Ruhsatlandırma sırasında onaylanan orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kattan fazla artış		1, 2, 3, 4	IB
e) Bir biyolojik/immünolojik etkin madde için proses değişikliği olmadan ölçek büyütülmesi/küçültülmesi (örneğin, hattın iki katına çıkarılması)		1, 2, 3, 4	IB
<p>Şartlar</p> <ol style="list-style-type: none"> Üretim yöntemlerinde yapılan tüm değişiklikler sadece ölçek büyütme veya küçültmeye bağlı olmalıdır. Örneğin, farklı büyüklükte ekipman kullanımı. Önerilen seri boyutu için spesifikasyonlara uygun olarak yapılmış en az iki seriye ait test sonuçları bulunmalıdır. İlgili ürün biyolojik/immünolojik bir tıbbi ürün olmamalıdır. Değişiklik, üretim işleminin tekrar edilebilirliğini olumsuz yönde etkilememelidir. Değişiklik, üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucu veya stabilite sorunundan dolayı olmamalıdır. Etkin maddenin/ara ürünün spesifikasyonları aynı kalmalıdır. Etkin madde steril değildir. Seri boyutu, ruhsat verildiğinde veya daha sonra Tip IA varyasyon olarak kabul edilmeyen bir değişikliğin ardından önerilen seri boyutunun 10 katına kadar olan aralıktadır. 			
<p>Belgeler</p> <ol style="list-style-type: none"> Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Önerilen seri boyutunda test edilen serilerin seri numaraları. Mevcut ve önerilen seri boyutlarının her ikisinde de üretilen minimum bir üretim serisine ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında). Sonraki iki tam üretim serisi için seri verileri talep edilmesi durumuna karşı hazır olmalı ve eğer spesifikasyon dışına çıkılırsa (önerilen faaliyet planı ile birlikte) ruhsat sahibi tarafından bildirilmelidir. Etkin maddenin (ve eğer var ise ara ürününün) onaylı spesifikasyonları. Ruhsat sahibinden veya uygulanabilir olduğu durumda EMAD sahibinden, üretim yöntemlerinde yapılan değişikliklerin sadece ölçek büyütme veya küçültmeye (örneğin, farklı boyutlarda ekipman kullanımı) bağlı olduğuna, değişikliğin prosesin tekrarlanabilirliğini etkilemediğine, üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucunda veya stabilite sorunundan dolayı olmadığına ve etkin maddenin / ara ürünlerin spesifikasyonlarının aynı kaldığına dair beyan. 			
B.I.a.4 Etkin maddenin üretimi sırasında uygulanan in-proses testlerde veya limitlerdeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) İn-proses limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Yeni bir in-proses testinin ve limitlerinin ilave edilmesi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Önemli olmayan bir in-proses testinin çıkarılması	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek onaylı in-proses test limitlerinin genişletilmesi			II
e) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir in-proses testinin çıkarılması			II
f) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir in-proses testinin ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 6	IB
<p>Şartlar</p> <ol style="list-style-type: none"> Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır, örneğin, yeni kalifiye edilmemiş safsızlık; toplam safsızlık limitlerindeki değişiklik. Tüm değişiklikler, mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır. Test prosedürü aynı kalmaktadır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir. Yeni test yöntemi yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir. 			

<p>6. Test yöntemi, bir biyolojik/ immünolojik/ immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem olmamalıdır (standart farmakope mikrobiyolojik yöntemlerini içermez).</p> <p>7. Spesifikasyon parametresi kritik parametrelerle ilgili değildir, örneğin, miktar tayini, safsızlıklar (etkin madde üretiminde belirli bir çözücü kesin olarak kullanılmadıkça), kritik fiziksel özelliklerden herhangi biri, örneğin, partikül büyüklüğü, görünür veya vuruş dansitesi, tanıma testi, su, test sıklığını değiştirme talepleri.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).</p> <p>2. Mevcut ve önerilen in-proses testlerin karşılaştırmalı tablosu.</p> <p>3. İlgili olduğu durumlarda, farmakope dışı yeni analiz metodunun ayrıntıları ve validasyon verileri.</p> <p>4. Etkin maddenin tüm spesifikasyon parametreleri için, iki üretim serisi üzerinde seri analiz verileri (başka şekilde gerekçelendirilmediyse, biyolojik tıbbi ürünler için 3 üretim serisi).</p> <p>5. Yeni test yöntemi yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir.</p> <p>6. Yeni in-proses test ve limitler için uygun olan şekilde, ruhsat sahibi veya EMAD sahibinden gerekçelendirme.</p>			
B.I.a.5 Mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik grip aşısının etkin maddesindeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik grip aşısındaki süsün/suşların yenisiyle değiştirilmesi			II
B.I.b) <i>Etkin Madde Kontrolü</i>			
B.I.b.1 Bir etkin maddenin veya etkin madde üretim sürecinde kullanılan başlangıç maddesi/ara ürün/reaktiflerin spesifikasyon parametrelerinde ve/veya limitlerindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kan ürünleri ve immünolojik ürünlerin spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{DB}
b) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Spesifikasyona ilgili test metodu ile birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, geçersiz bir parametrenin çıkarılması)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Etkin maddenin ve/veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması			II
f) Etkin madde için onaylı spesifikasyon limitleri aralığının dışında kalan değişiklikler			II
g) Etkin maddenin ve/veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek başlangıç maddelerinin/ara ürünlerin onaylanmış spesifikasyon limitlerinin genişletilmesi			II
h) Güvenlilik veya kalite sorunun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, ilgili test metodu ile birlikte ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik madde hariç)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) Etkin madde monografinin Avrupa Farmakopesinde veya bir üye ülkenin ulusal farmakopesinde bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Resmî olmayan farmakope veya başka bir ülkenin farmakope spesifikasyonuna değişiklik		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
<p>Şartlar</p> <p>1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.</p> <p>2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır, örneğin, yeni kalifiye edilmemiş safsızlık; toplam safsızlık limitlerinde değişiklik.</p> <p>3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.</p> <p>4. Test prosedürü aynı kalmaktadır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.</p> <p>5. Yeni test yöntemi yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir.</p> <p>6. Test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem olmamalıdır (standart farmakope mikrobiyolojik yöntemlerini içermez).</p> <p>7. Herhangi bir materyal için, değişiklik bir genotoksik safsızlıkla ilgili olmamalıdır. Eğer nihai etkin maddeyi ilgilendiriyorsa, ICH limitlerine uyması gereken çözücü kalıntıları dışındaki tüm yeni safsızlık kontrolleri Avrupa Farmakopesi veya bir üye ülkenin Farmakopesine uygun olmalıdır.</p> <p>8. Spesifikasyon parametresi kritik parametrelerle ilgili değildir, örneğin, miktar tayini, safsızlıklar (etkin madde üretiminde belirli</p>			

bir çözücü kesin olarak kullanılmadıkça), kritik fiziksel özelliklerden herhangi biri, örneğin, partikül büyüklüğü, görünür veya vuruş dansitesi, tanıma testi, su, test atlama talepleri gibi.			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). 2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu. 3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları. 4. Tüm spesifikasyon parametreleri için ilgili maddenin iki üretim serisine (aksi gerekçeleriyle birlikte ortaya konmadığı sürece, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verisi. 5. Gerekli olduğu durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyonlar ile uyumlu etkin maddeyi içeren en az bir pilot seriye ait karşılaştırmalı dissolüsyon profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılıma verileri kabul edilebilir. 6. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin, in-proses parametresinin önemli olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçelendirme/risk değerlendirmesi. 7. Ruhsat sahibi veya EMAD sahibi tarafından yeni spesifikasyon parametresi ve limitleri için gerekçelendirme. 			
B.1.b.2 Bir etkin maddenin veya etkin madde üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünlerin test prosedüründeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Onaylı bir alternatif test prosedürü var ise, etkin maddenin veya bir başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünün test prosedürünün çıkarılması	7	1	IA
c) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi bulunmayan bir reaktifin test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisıyla değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal test yöntemine veya biyolojik bir etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntemle geçilmesi veya yöntemin bir başka yöntemle değiştirilmesi			II
e) Etkin maddenin veya bir başlangıç maddesinin/ara ürünün bir test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisıyla değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)		1, 2	IB
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> 1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmış ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu ortaya konmuş olmalıdır. 2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamalıdır; yeni kalifiye edilmemiş safsızlık saptanmamalıdır. 3. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır). 4. Test yöntemi, bir biyolojik/ immünolojik/ immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem olmamalıdır (standart farmakope mikrobiyolojik yöntemlerini içermez). 5. Yeni test yöntemi, yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir. 6. Etkin madde, biyolojik/ immünolojik değildir. 7. Spesifikasyon parametresi için onaylı bir alternatif test prosedürü olmalı ve bu prosedür Tip IA/Tip IA_{DB} bildirimini ile eklenmemiş olmalıdır. 			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Analitik metodların, özet validasyon verilerinin, safsızlıklar için revize edilmiş spesifikasyonların (eğer uygulanabilir ise) bir tanımını içeren dosyanın ilgili bölümündeki / bölümlerindeki değişiklikler (CTD formatında). 2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, yeni bir test prosedürünün ilave edildiği durumlar için geçerli değildir. 			
B.1.c) Kap-Kapak Sistemi			
B.1.c.1 Etkin maddenin iç ambalajındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kalitatif ve/veya kantitatif bileşim	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Steril ve dondurulmamış biyolojik/immünolojik etkin maddeler için kalitatif ve/veya kantitatif bileşim			II
c) Sıvı etkin maddeler (steril olmayan)		1, 2, 3, 5, 6	IB
Şartlar			

<ol style="list-style-type: none"> Önerilen ambalaj materyali, onaylanmış materyale ilgili özellikleri bakımından en azından eşdeğer olmalıdır. ICH şartları altında ilgili stabilite çalışmaları başlatılmış olmalı ve en az iki pilot ölçekli veya üretim serisinde ilgili stabilite parametreleri değerlendirilmiş olmalıdır ve uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verisi elde edilmiş olmalıdır. Bununla birlikte, önerilen ambalaj mevcut ambalajdan daha dayanıklıysa, üç aylık stabilite verilerinin bu aşamada hazır bulunması gerekmez. Bu çalışmalar tamamlanmalı ve raf ömrünün veya tekrar-test süresinin sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa, veri (önerilen faaliyet planıyla birlikte) derhâl Kuruma sunulmalıdır. Steril, sıvı ve biyolojik/ immünolojik etkin maddeler hariçtir. 																							
<p>Belgeler</p> <ol style="list-style-type: none"> Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıdalarla temas eden plastik materyaller ve nesnelere ilişkin ilgili mevzuata uygun olduğuna dair teyit dâhil olmak üzere yeni ambalaj hakkında gerekli veri (örneğin, geçirgenlik, O₂, CO₂ ve nemle ilgili karşılaştırma verisi). Uygun olduğu durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıdalarla temas eden plastik materyaller ve nesnelere ilişkin ilgili mevzuata uygun olduğuna dair teyit dâhil olmak üzere içerik ile ambalaj materyali arasında hiçbir etkileşim meydana gelmediğine (örneğin, önerilen materyal bileşenlerinin içeriğe karışmaması ve ambalaj içinde ürün bileşeni kaybı olmaması) dair kanıt sağlanmalıdır. ICH koşulları altında ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (söz konusu seri numaraları belirtilmelidir), uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin elde edilmiş olduğuna ve mevcut verilerde bir sorun görülmediğine dair ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin beyanı. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa, verilerin (önerilen faaliyet planıyla birlikte) derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir. ICH koşulları altında ilgili stabilite parametreleri için en az iki pilot ölçekli veya üretim serisi üzerinde yürütülen ve minimum üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan tekrar-test süresinin sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa verilerin (önerilen faaliyet planıyla birlikte) derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir. Uygulanabilir olduğu durumda, mevcut ve önerilen iç ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırması. 																							
<p>B.I.c.2 Etkin madde iç ambalajının spesifikasyon parametrelerindeki ve/veya limitlerindeki değişiklikler</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Yerine getirilmesi gereken şartlar</th> <th>Sağlanması gereken belgeler</th> <th>Prosedür tipi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması</td> <td>1, 2, 3, 4</td> <td>1, 2</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi</td> <td>1, 2, 5</td> <td>1, 2, 3, 4, 6</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>c) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, geçersiz bir parametrenin çıkarılması)</td> <td>1, 2</td> <td>1, 2, 5</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>d) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi</td> <td></td> <td>1, 2, 3, 4, 6</td> <td>IB</td> </tr> </tbody> </table>					Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi	a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA	b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA	c) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, geçersiz bir parametrenin çıkarılması)	1, 2	1, 2, 5	IA	d) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 6	IB
	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi																				
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA																				
b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA																				
c) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, geçersiz bir parametrenin çıkarılması)	1, 2	1, 2, 5	IA																				
d) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 6	IB																				
<p>Şartlar</p> <ol style="list-style-type: none"> Daha önce değerlendirilip pazarlama sonrası takip çalışmasının bir parçası olarak kararlaştırılmadığı sürece, değişiklik spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir. Değişiklik, ambalaj materyalinin üretimi sırasında veya etkin maddenin saklanması sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır. Tüm değişiklikler, mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır. Test prosedürü aynı kalmaktadır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir. Yeni test yöntemi yeni bir standart dışı teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir. 																							
<p>Belgeler</p> <ol style="list-style-type: none"> Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları. Tüm spesifikasyon parametreleri için iç ambalajın iki serisi üzerinde seri analizi verisi. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin, in-proses parametresinin önemli olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçelendirmesi/risk değerlendirmesi. Yeni spesifikasyon parametresi ve limitler için ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin gerekçelendirmesi. 																							
<p>B.I.c.3 Etkin madde iç ambalajının test prosedüründeki değişiklikler</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Yerine getirilmesi gereken şartlar</th> <th>Sağlanması gereken belgeler</th> <th>Prosedür tipi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler</td> <td>1, 2, 3</td> <td>1, 2</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>b) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)</td> <td>1, 3, 4</td> <td>1, 2</td> <td>IA</td> </tr> </tbody> </table>					Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi	a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler	1, 2, 3	1, 2	IA	b) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	1, 3, 4	1, 2	IA								
	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi																				
a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler	1, 2, 3	1, 2	IA																				
b) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	1, 3, 4	1, 2	IA																				

c) Onaylı bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün çıkarılması	5	1	IA
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmış olmalı ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu ortaya konmuş olmalıdır. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır). Yeni test yöntemi yeni bir standart dışı teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir. Etkin madde/bitmiş ürün, biyolojik/ immünolojik değildir. Spesifikasyon parametresi için halen onaylı bir test prosedürü bulunmalı ve bu prosedür Tip IA/Tip IA_{DB} bildirimini ile eklenmemiş olmalıdır. 			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> Analitik metodların tanımı ve validasyon verilerinin özeti dâhil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki / bölümlerindeki değişiklikler (CTD formatında). Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, yeni bir test prosedürünün ilave edildiği durumlar için geçerli değildir. 			
B.1.d) <i>Stabilite</i>			
B.1.d.1 Onaylanmış dosyada tekrar-test süresini kapsayan bir Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumlarda, etkin maddenin tekrar-test süresi veya saklama periyodu veya saklama koşullarındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Tekrar-test süresi/saklama periyodu			
1. Kısaltma	1	1, 2, 3	IA
2. ICH kılavuzlarına uygun olmayan stabilite verilerinin ekstrapolasyonuna dayanılarak tekrar-test süresinin uzatılması *			II
3. Bir biyolojik/immünolojik etkin maddenin saklama periyodunun onaylanmış stabilite protokolüne uygun olmayan şekilde uzatılması			II
4. Gerçek zamanlı verilerle desteklenen bir tekrar-test süresinin/saklama periyodunun sunulması veya uzatılması		1, 2, 3	IB
b) Saklama koşulları			
1. Etkin maddenin saklama koşullarının daha kısıtlayıcı şekilde değişmesi	1	1, 2, 3	IA
2. Stabilite çalışmalarının mevcut onaylanmış bir stabilite protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmediği durumlarda, biyolojik/immünolojik etkin maddelerin saklama koşullarındaki değişiklikler			II
3. Etkin maddenin saklama koşullarındaki değişiklikler		1, 2, 3	IB
c) Onaylı bir stabilite protokolünde değişiklik	1,2	1, 4	IA
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> Değişiklik üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucu veya stabilite sorunundan dolayı olmamalıdır. Değişiklik, test edilen parametrelerde kabul kriterlerinin genişletilmesiyle, stabiliteyi gösteren parametrelerin çıkarılması veya test etme sıklığının azaltılmasıyla ilgili olmamalıdır. 			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Buna, onaylı ambalaj materyali içerisindeki etkin maddenin en az iki (biyolojik tıbbi ürünler için üç) pilot veya üretim serisi üzerinde ilgili stabilite kılavuzlarına uygun olarak ve talep edilen tekrar-test süresi veya talep edilen saklama koşullarını kapsayan ilgili gerçek zamanlı stabilite çalışmalarının sonuçları dâhil edilmelidir. Stabilite çalışmalarının mevcut onaylanmış protokole uygun şekilde gerçekleştirildiğine dair teyit. Çalışmalar, karşılaştırılan ilgili spesifikasyonların karşılandığını göstermelidir. Etkin maddenin onaylı spesifikasyonlarının kopyası. Önerilen değişiklikler için gerekçelendirme. 			
* Not: Tekrar-test süresi biyolojik/immünolojik etkin maddeler için uygulanamaz.			

B.1.e) Tasarım Alanı ve Ruhsat Sonrası Değişiklik Yönetim Protokolleri			
B.1.e.1 Aşağıdakilerle ilgili olarak; etkin maddenin onaylı tasarım alanının genişletilmesi ya da yeni bir tasarım alanının sunulması:	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sunulması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Etkin maddenin üretim işleminde tek birim operasyonu ve buna bağlı in-proses kontroller ve/veya test prosedürleri		1, 2, 3	II
b) Başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün ve/veya etkin madde test prosedürleri		1, 2, 3	II
Belgeler 1. Tasarım alanı, ilgili uluslararası bilimsel kılavuzlara uygun şekilde geliştirilmiştir. Uygun olan durumlarda, etkin maddenin kritik kalite özellikleriyle ilgili proses parametrelerinin ve materyal özelliklerinin sistematik ve mekanik açıdan kavrandığını gösteren ürün, proses ve analitik geliştirme çalışmalarının sonuçları (uygun olan durumlarda, risk değerlendirmesi ve çok değişkenli çalışmalar dâhil olmak üzere tasarım alanını oluşturan farklı parametrelerin etkileşimi incelenmelidir). 2. Değişkenler (uygun olduğu durumlarda, materyal özellikleri ve proses parametreleri) ve bunların önerilen aralıkları dâhil olmak üzere tasarım alanının tablo formatında açıklaması. 3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
B.1.e.2 Etkin maddeyle ilgili olarak bir onay sonrası değişiklik yönetim protokolünün sunulması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3	II
Belgeler 1. Önerilen değişikliğin ayrıntılı tanımı. 2. Değişiklik yönetim protokolü. 3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
B.1.e.3 Etkin maddeye ilişkin, onaylı bir değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA_{DB}
Şartlar 1. Etkin maddeye ilişkin, onaylı değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması, protokolde açıklanan değişikliğin / değişikliklerin uygulanması sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya spesifikasyon dışı sonuçlardan kaynaklanmamalıdır ve dosyadaki onaylı bilgiler üzerinde bir etkisi bulunmamalıdır.			
Belgeler 1. Önerilen çıkarma işleminin gerekçesi. 2. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
B.1.e.4 Onaylanmış bir değişiklik yönetim protokolündeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı bir değişiklik yönetim protokolündeki büyük değişiklikler			II
b) Onaylı bir değişiklik yönetim protokolünde, protokolde tanımlanan stratejide değişikliğe neden olmayan, küçük değişiklikler		1	IB
Belgeler 1. Tüm değişikliklerin mevcut onaylı limitler aralığında olacağına dair beyan. Ayrıca, biyolojik/ immünolojik tıbbi ürünler için karşılaştırılabilirlik değerlendirmesi gerekmediğine dair beyan.			
B.1.e.5 Onaylı bir değişiklik yönetim protokolünde önerilen değişikliklerin uygulanması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Değişikliği uygulamanın ek destekleyici veri gerektirmemesi	1	1, 2, 4	IA_{DB}
b) Değişikliği uygulamanın ek destekleyici veri gerektirmesi		1, 2, 3, 4	IB
c) Uygulanan değişikliğin biyolojik/immünolojik bir tıbbi ürün için olması		1, 2, 3, 4, 5	IB
Şartlar 1. Önerilen değişiklik, onaylanmış değişiklik yönetim protokolüne tamamen uygun olarak gerçekleştirilmelidir.			
Belgeler 1. Referans yapılan onaylı değişiklik yönetim protokolü. 2. Değişikliğin, onaylı değişiklik yönetim protokolüne uygun olduğu ve çalışma sonuçlarının protokolde belirtilen kriterlere uyduğuna dair beyan. Ayrıca, biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için karşılaştırılabilirlik değerlendirmesi gerekmediğine dair beyan. 3. Onaylı değişiklik yönetim protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiş çalışmaların sonuçları.			

4. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
5. Etkin maddenin onaylanmış spesifikasyonlarının bir kopyası.			
B.II. BİTİMİŞ ÜRÜN			
B.II.a) Tanım ve bileşim			
B.II.a.1 Ürün işaretleme için kullanılan mürekkeplerin yenisiyle değiştirilmesi veya ilavesi dâhil baskı, kabartma veya diğer işaretlemlerin değiştirilmesi veya ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Baskı, kabartma veya diğer işaretlemlerde değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{DB}
b) Eşit doza bölmek için kullanılan çentik/kırma çizgisinde değişiklikler		1, 2, 3	IB
Şartlar			
1. Bitmiş ürünün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmemelidir (görünüş haricinde).			
2. Mürekkep, 18/1/2005 tarih 25704 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünlerde Kullanılan Renklendiricilerle İlgili Tebliğ ile uyumlu olmalıdır.			
3. Çentik/kırma çizgisi, eşit dozlara bölme amaçlı değildir.			
4. Farklı yitilikleri ayırt etmeye yarayan her türlü ürün işaretlemesi tamamen silinmemelidir.			
Belgeler			
1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında) ve belgeler (Mevcut ve yeni görünüşün detaylı bir çizimi veya yazılı tarifini içeren).			
2. Uygulanabilir olduğu durumda, bitmiş ürün numunesi.			
3. Ürün özelliklerinin eşdeğer, dozlamasının doğru olduğunu gösteren Avrupa Farmakopesi testlerinin sonuçları			
B.II.a.2 Farmasötik şeklin şekil veya boyutlarındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Hemen salım sağlayan tabletler, kapsüller, supozituarlar ve ovüller	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{DB}
b) Gastro-rezistan, modifiye veya uzatılmış salım sağlayan farmasötik şekiller ve eşit dozlara bölme amaçlı çentiğe sahip tabletler		1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Başka bir dolum hacmi olan radyofarmasötik bir preparata yönelik yeni bir kitin ilave edilmesi			II
Şartlar			
1. Uygun olduğu durumlarda, yeniden formüle edilmiş ürünün dissolüsyon profili eskisi ile karşılaştırılabilir nitelikte olmalıdır. dissolüsyon testinin uygulanabilir olmadığı bitkisel tıbbi ürünler için, yeni ürünün dağılma süresi eskisi ile karşılaştırılmalıdır.			
2. Beşeri tıbbi ürünün seri serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmemiştir (boyutlar haricinde).			
3. Kalitatif ve kantitatif bileşim ve ortalama kütle değişmeden kalır.			
4. Değişiklik eşit dozlara bölmeye yönelik çentikli bir tablet ile ilgili değildir.			
Belgeler			
1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında) ve mevcut ve önerilen durumun detaylı bir çizimi ve uygun olduğu şekilde revize edilmiş Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri.			
2. Mevcut ve önerilen boyutların en az bir pilot serisine ait karşılaştırmalı dissolüsyon verileri (karşılaştırılabilirlik açısından anlamlı fark bulunmamalıdır, bkz. ilgili Biyoyararlanım /Biyoeşdeğerlik mevzuatı/kılavuzu). Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.			
3. Mevcut Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik ile ilgili mevzuata göre Biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair açıklama.			
4. Uygulanabilir olduğu durumda, bitmiş ürün numunesi.			
5. Ürün özelliklerinin eşdeğer, dozlamasının doğru olduğunu gösteren Avrupa Farmakopesi testlerinin sonuçları.			
Not: B.II.a.2.c)'de, beşeri tıbbi ürünün yitiliğindeki her türlü değişikliğin bir çeşitleme başvurusu olarak sunulması gerekmektedir.			
B.II.a.3 Bitmiş ürünün bileşiminde (yardımcı maddeler) değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Tatlandırıcı/aromatizan veya renklendiricilerin bileşenlerindeki değişiklikler			
1. İlave etme, çıkarma veya yenisiyle değiştirme	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{DB}
2. Artış veya azalma	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
b) Diğer yardımcı maddeler			
1. Bitmiş ürünün kantitatif bileşiminde yardımcı maddelerle	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA

ilgili olarak yapılan her türlü küçük ayarlama			
2. Bir veya daha fazla yardımcı maddede beşeri tıbbi ürünün güvenilirlik, kalite veya etkinliğinde önemli bir etkisi olabilecek kalitatif veya kantitatif değişiklikler			II
3. Bir biyolojik/immünolojik ürünle ilgili değişiklik			II
4. Viral güvenilirlik verileri veya TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riski ile ilgili değerlendirme gerektiren, insan veya hayvan kaynaklı materyallerin kullanımını içeren her türlü yeni yardımcı madde			II
5. Bıyoşekerlik çalışması ile desteklenen değişiklik			II
6. Tek bir yardımcı maddenin aynı işlevsel karakteristiklere sahip ve benzer düzeyde karşılaştırılabilir bir yardımcı madde ile değiştirilmesi		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Şartlar

1. Farmasötik şeklin işlevsel özelliklerinde değişiklik olmamalıdır, örneğin, dağılıma süresi, dissolüsyon profili.
2. Toplam ağırlığı aynı tutmak için formülasyonda yapılacak herhangi bir küçük değişiklik, formülasyonunun büyük bir bölümünü oluşturan bir yardımcı maddede yapılmalıdır.
3. Bitmiş ürün spesifikasyonu, sadece görünüş/koku/tat ve ilgili olduğu durumda, tanıma testinin çıkarılması bakımından güncellenmiştir.
4. Stabilite çalışmaları, ICH koşulları (seri numaralarının belirtilmesi ile) kapsamında başlatılmalı ve ilgili stabilite parametreleri en az iki pilot ölçekli veya üretim serisinde değerlendirilmiş olmalıdır ve başvuru sahibi tarafından en az 3 aylık kabul edilebilir stabilite verisi (Tip IA'lar için uygulama sırasında ve Tip IB'ler için bildirim sırasında) elde edilmiş olmalı ve stabilite profili mevcut onaylı duruma benzer olmalıdır. Çalışmaların bitirileceğine ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin (önerilen faaliyet planı ile birlikte) Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin taahhüt verilmelidir. Gerekli olduğu durumda ek olarak foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.
5. Tüm yeni önerilen bileşenler ilgili mevzuata uygun olmalıdır. (örneğin, renklendiricilere yönelik, 18/1/2005 tarih ve 25704 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan, Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünlerde kullanılan Renklendiriciler ile ilgili tebliğ, tatlandırıcılar için 25/8/2002 tarih ve 24857 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Gıdalarda Kullanılan Tatlandırıcılar Tebliği).
6. Herhangi bir yeni komponent viral güvenilirlik değerlendirmesi veya ilgili hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki mevzuata uygunluğunu gerektiren insan veya hayvan orijinli materyallerin kullanımını içermemelidir.
7. Uygulanabilir olduğu durumda, değişiklik, yitilikler arasındaki ayrımı etkilememeli ve pediyatrik formülasyonlar için tadın kabul edilebilirliği üzerinde olumsuz bir etkisi olmamalıdır.
8. Yeni ürünün, minimum iki pilot ölçekli serisi için belirlenen dissolüsyon profili ruhsat dosyasındaki dissolüsyon profili ile karşılaştırılabilir (karşılaştırılabilirlik açısından anlamlı fark bulunmamalıdır, bkz. ilgili Biyoyararlanım /Bıyoşekerlik mevzuatı/kılavuzu) olmalıdır. Dissolüsyon testinin uygun olmayacağı bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılıma süresi eskisi ile karşılaştırılabilir olmalıdır.
9. Değişiklik stabilite sorunlarının bir sonucu olmamalıdır ve/veya potansiyel güvenilirlik sorunlarına yol açmamalıdır, örneğin yitilikler arasındaki farklılık.
10. İlgili ürün, biyolojik/immünolojik bir tıbbi ürün değildir.

Belgeler

1. İlgili olduğu durumlarda tüm yeni renklendiriciler için tanıma metodu ve uygun şekilde değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).
2. Gerekli stabilite çalışmalarının, ICH koşulları kapsamında başlatıldığına (ilgili seri numaralarının belirtilmesiyle birlikte) ve ilgili durumlarda uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin elde edilmiş olduğuna ve mevcut verilerde bir sorun görülmediğine dair beyan. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise çalışmaların tamamlanacağı ve bu verilerin (önerilen faaliyet planı ile birlikte) Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin taahhüt verilmelidir.
3. Stabilite çalışmaları, ICH koşulları (seri numaralarının belirtilmesi ile) kapsamında başlatılmalı ve ilgili stabilite parametreleri en az iki pilot ölçekli veya üretim serisinde değerlendirilmiş olmalı ve başvuru sahibi tarafından en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verisi elde edilmiş olmalı (Tip IA'lar için uygulama sırasında ve Tip IB'ler için bildirim sırasında) ve stabilite profili mevcut onaylı duruma benzer olmalıdır. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin (önerilen faaliyet planı ile birlikte) Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin taahhüt verilmelidir. Gerekli olduğu durumda ek olarak foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.
4. Uygulanabilir olduğu durumda, yeni ürüne ait analiz numunesi.
5. Herhangi bir yeni bileşen için Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası ya da uygulanabilir olduğu durumda, TSE risk materyalinin spesifik kaynağının yetkili otorite tarafından önceden değerlendirildiğini ve ilgili hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki mevzuata uygunluğunu gösterir belgeler.

<p>Aşağıdaki bilgiler, söz konusu her bir materyal için sunulmalıdır: Üreticinin ismi, materyalin elde edildiği tür ve dokular, kaynak hayvanların orijin ülkesi ve kullanımı.</p> <p>6. Uygun olduğu durumlarda, yeni yardımcı maddenin bitmiş ürün spesifikasyonu test yöntemleri ile etkileşmediğini gösteren veriler.</p> <p>7. Yardımcı madde değişikliğinin/ seçiminin vb. gerekçeleri (gerekli durumlarda stabilite özellikleri ve antimikrobiyal koruma dâhil) farmasötik gelişim bölümünde açıklanmalıdır.</p> <p>8. Yeni ürünün, minimum iki pilot ölçekli serisi için belirlenen dissolüsyon profili ruhsat dosyasındaki dissolüsyon profili ile karşılaştırılabilir (karşılaştırılabilirlik açısından anlamlı fark bulunmamalıdır, bkz. ilgili Biyoyararlanım /Biyoeşdeğerlik mevzuatı/ Kılavuzu) olmalıdır. Dissolüsyon testinin uygun olmayacağı bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılma süresi eskisi ile karşılaştırılabilir olmalıdır.</p> <p>9. Değişiklik stabilite sorunlarının bir sonucu olmamalıdır ve/veya potansiyel güvenlik sorunlarına yol açmamalıdır</p> <p>10. İlgili ürün, biyolojik/immünolojik bir tıbbi ürün değildir.</p> <p>***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.</p>			
B.II.a.4 Oral dozaj şekillerinin kaplama ağırlıklarındaki veya kapsül kılıfı ağırlığındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Katı oral farmasötik şekiller	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Kaplamanın salım mekanizması açısından kritik bir faktör olduğu gastro-rezistan, modifiye veya uzatılmış salım sağlayan farmasötik şekiller			II
<p>Şartlar</p> <p>1. Yeni ürünün, minimum iki pilot ölçekli serisine ait dissolüsyon profili önceki ürünün dissolüsyon profili ile karşılaştırılabilir olmalıdır. Dissolüsyon testinin uygun olmayacağı bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılma süresi eskisi ile karşılaştırılabilir olmalıdır.</p> <p>2. Kaplama, salım mekanizması için kritik bir faktör değildir.</p> <p>3. Uygulanabilir olduğu durumda, bitmiş ürün spesifikasyonu, yalnızca ağırlık ve boyutlar açısından güncellenmiştir.</p> <p>4. Stabilite çalışmaları, stabilite rehberine uygun olarak en az iki pilot ölçekli veya üretim serisi ile başlamalı, başvuru sahibi tarafından en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verisi elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların bitirileceğine dair taahhüt verilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu veriler (önerilen faaliyet planı ile birlikte) Kuruma derhâl sunulmalıdır.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).</p> <p>2. Gerekli stabilite çalışmalarının, ICH koşulları kapsamında başlatıldığına (ilgili seri numaralarının belirtilmesiyle birlikte) ve ilgili durumlarda uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin elde edilmiş olduğuna ve mevcut verilerde bir sorun görülmediğine dair beyan. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise çalışmaların tamamlanacağı ve bu verilerin (önerilen faaliyet planı ile birlikte) Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin taahhüt verilmelidir. Gerekli olduğu durumda ek olarak foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.</p>			
B.II.a.5 Birim doz (örneğin, yitilik) başına etkin madde miktarının aynı kaldığı, tekli doz, toplam kullanıma yönelik parenteral bir ürünün konsantrasyonundaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II
B.II.a.6 Çözücü/seyreletici kabının ambalajdan çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2	IB
<p>Belgeler</p> <p>1. Beşeri tıbbi ürünün güvenli ve etkili kullanımı için gereken çözücü/seyreleticiyi elde etmeye yönelik alternatif yollar ile ilgili bir beyan ile birlikte, söz konusu çıkarma işleminin gerekçesi.</p> <p>2. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği***.</p> <p>***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.</p>			

B.II.b) Üretim			
B.II.b.1 Bitmiş ürün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim tesisinin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir üretim tesisinin ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Sekonder ambalajlama tesisi	1, 2	1, 3, 8	IA _{DB}
b) Primer ambalajlama tesisi	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{DB}
c) Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler ya da kompleks üretim prosesleri ile üretilen farmasötik şekiller için seri serbest bırakma, seri kontrolü ve sekonder ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis			II
d) Başlangıçta ya da ürüne özgü bir denetim gerektiren tesis			II
e) Steril olmayan beşeri tıbbi ürünler için seri serbest bırakma, seri kontrolü, primer ve sekonder ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB
f) Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler dışında, steril beşeri tıbbi ürünler için (aseptik olarak üretilenler dâhil) seri serbest bırakma, seri kontrolü ve sekonder ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
Şartlar <ol style="list-style-type: none"> 1. Üretim yerinin uygunluğunu gösterir GMP belgesi ve/veya son üç yılda gerçekleştirilmiş denetleme raporu olmalıdır. 2. Üretim yeri izin belgesi (ilgili farmasötik şekli ya da ürünü üretmek için) bulunmalıdır. 3. İlgili ürün, steril bir ürün değildir. 4. İlgili olduğu durumlarda, örneğin süspansiyonlar ve emülsiyonlar için, validasyon planı mevcuttur veya yeni üretim yerinde en az üç üretim serisinde validasyon güncel protokole göre başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. 5. İlgili ürün, bir biyolojik/immunolojik tıbbi ürün değildir. 			
Belgeler <ol style="list-style-type: none"> 1. Önerilen üretim yerinin söz konusu farmasötik şekil veya ürün için uygun olarak onaylandığını gösterir GMP belgesi. 2. İlgili olduğu durumlarda, validasyon çalışmasında kullanılan serilerin (≥ 3) seri numaraları, ilgili seri boyutu ve serinin üretim tarihi belirtilmeli ve validasyon verileri ya da validasyon protokolü (planı) sunulmalıdır. 3. Varyasyon başvuru formunda mevcut ve önerilen bitmiş ürün üretim yerleri ana hatları ruhsat başvuru formunun 2.5 bölümünde listelendiği gibi açık olarak sunulmalıdır. 4. İlgili olduğu durumlarda, onaylı serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonlarının kopyası. 5. Üretim prosesini yansıtan bir üretim ve iki pilot ölçekli serinin (veya iki üretim serisinin) seri analiz verileri ve önceki üretim yerinde üretilmiş son üç seri ile karşılaştırmalı veriler; sonraki iki üretim serisi için seri verileri istendiğinde verilebilmelidir veya spesifikasyon limitleri dışına çıkılırsa veriler önerilen faaliyet planı ile birlikte bildirilmelidir. 6. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı katı ve sıvı formülasyonlar için partikül büyüklüğü dağılımı ve morfolojisinin mikroskopik görüntüsünü veya diğer uygun görüntüleme tekniklerini içeren validasyon verileri. 7. Yeni üretim tesisinde üretilecek bitmiş ürünün, en az iki pilot ölçekli serisine ait stabilite taahhüdü ve protokolü. Eğer bitmiş ürünün kalite özellikleri (fizikokimyasal özellikler, impürite profili gibi) stabiliteyi etkileyecek şekilde değişirse; bitmiş ürüne ait en az iki pilot seride, kritik dozaj formları için ise en az üç seride (serilerden ikisi pilot biri daha küçük ölçekli seri olabilir) stabilite kılavuzlarına göre hazırlanan 6 aylık stabilite verileri. 8. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). 9. Üretim yeri ve primer ambalajlama tesisi farklı olduğunda, nakliye ve bulk depolama koşulları belirtilmeli ve valide edilmelidir. 10. Katı dozaj formları için: Yeni üretim yerinde üretilen ürünün, minimum iki pilot ölçekli serisi için belirlenen dissolüsyon profili ruhsat dosyasındaki dissolüsyon profili ile karşılaştırılabilir (karşılaştırılabilirlik açısından anlamlı fark bulunmamalıdır, bkz. ilgili Biyoyararlanım /Biyoeşdeğerlik mevzuatı/ Kılavuzu) olmalıdır. Dissolüsyon testinin uygun olmayacağı bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılma süresi eskisi ile karşılaştırılabilir olmalıdır. 			
B.II.b.2 Bitmiş ürünün seri serbest bırakma düzenlemelerindeki ve kalite kontrol testlerindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Seri kontrolün/testlerin yapıldığı tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir tesisin ilave edilmesi	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için seri kontrolün/testlerin yapıldığı tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir tesisin ilave edilmesi ve söz konusu tesiste gerçekleştirilen herhangi bir test yönteminin biyolojik/immünolojik bir yöntem olması			II
c) Serinin serbest bırakılmasından sorumlu bir üreticinin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir sorumlu üretici ilave edilmesi			

1. Seri kontrolünü/testlerini içermeyen	1, 2	1, 2, 3	IA _{DB}
2. Seri kontrolünü/testlerini içeren	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
3. Biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için seri kontrolü/testlerini ve söz konusu yerde gerçekleştirilen herhangi bir test yönteminin biyolojik/immünolojik bir yöntem olmasını içeren			II
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> Serinin serbest bırakılmasından sorumlu üretici bulunduğu ülkede yerleşik olmalıdır. Bu üretim yeri uygun bir şekilde onaylanmış olmalıdır. Ürün, biyolojik/immünolojik bir tıbbi ürün değildir. Eski üretim yerinden yeni üretim yerine veya yeni test laboratuvarına yöntem transferi başarılı şekilde tamamlanmış olmalıdır. 			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> GMP belgesi. Varyasyon başvuru formunda mevcut ve önerilen bitmiş ürün üreticilerinin, seri kontrolü/testi ve seri serbest bırakma tesislerinin ana hatları ruhsat başvuru formunun 2.5 bölümünde listlendiği gibi açık olarak sunulmalıdır. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Uygun istatistiksel analizlerle birlikte analitik metod validasyon raporu veya analitik metod transfer raporu. 			
B.II.b.3 Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Üretim prosesindeki minör değişiklik	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) Üretim prosesindeki, beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenilirliği ve etkililiği üzerinde belirgin etkisi olabilecek önemli değişiklikler			II
c) Ürünün biyolojik/immünolojik tıbbi ürün olması ve değişikliğin bir karşılaştırılabilirlik değerlendirmesi gerektirmesi			II
d) Standart dışı terminal sterilizasyon yönteminin sunulması			II
e) Etkin madde için fazla miktar kullanılması ya da bu fazla miktarın artırılması			II
f) Sulu oral bir süspansiyonun üretim prosesindeki minör değişiklik		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> Kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerinde değişiklik yoktur. Değişiklik, hemen salım sağlayan katı oral dozaj şekli/oral çözelti ile ilgilidir ve söz konusu beşeri tıbbi ürün, biyolojik/immünolojik veya bitkisel tıbbi ürün değildir; Ya da; değişiklik, önceki değerlendirme kapsamında, bitmiş ürünün (ürün tipi ve/veya dozaj şeklinden bağımsız olarak) kalitesi üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığı düşünülen proses parametreleri ile ilgilidir. Her bir üretim basamağı dâhil üretim prensipleri aynı kalır (örneğin, ara ürünlerin işlenmesi) ve proseste kullanılan üretim çözücülerinde hiçbir değişiklik bulunmaz. Mevcut onaylı proses, ilgili proses kontrolleri ile kontrol edilmelidir. Bu kontrollerde herhangi bir değişiklik yapılmasına (limit genişletilmesi ya da çıkarılması) gerek yoktur. Bitmiş ürün ve ara ürünlerin spesifikasyonları değişmemelidir. Yeni proses, tüm kalite, güvenilirlik ve etkililik özellikleri bakımından aynı ürünün ortaya çıkarmalıdır. İlgili stabilite çalışmaları, ilgili kılavuzlar uyarınca en az bir pilot ya da üretim serisi ile başlatılmış olup başvuru sahibi en az 3 aylık stabilite verisini elde etmiş olmalıdır. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu çalışmaların tamamlanacağı ve bu verilerin (önerilen faaliyet planı ile birlikte) Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin de bir taahhüt verilmelidir. 			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> Mevcut proses ve yeni prosesin doğrudan karşılaştırmasını içeren, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı-katı ve sıvı ürünler için: morfolojideki görünür değişiklikleri kontrol etmek amacıyla partiküllerin mikroskopik görüntülerini içeren değişikliğe ait validasyon çalışmaları ve uygun bir yöntem ile yapılan karşılaştırmalı partikül büyüklüğü dağılımı verileri. Katı dozaj formları için: bir temsili üretim (üretim serisini yansıtan) serisinin dissolüsyon profili verileri ve ruhsat dosyasındaki proseste ait üç serinin karşılaştırmalı verileri; sonraki iki tam üretim serisine ait veriler talep edildiğinde sunulmak üzere hazır tutulmalı veya eğer spesifikasyon dışına çıkıyor ise önerilen faaliyet planı ile birlikte sunulmalıdır. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılım verileri kabul edilebilir. Mevcut Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik ile ilgili mevzuata göre Biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair açıklama. 			

5. Bitmiş ürünün kalitesine etkisi olmadığı düşünülen proses parametrelerindeki değişiklikler için, daha önce onaylanmış risk değerlendirmesi kapsamında beyan.
6. Onaylı serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonlarının kopyası.
7. Mevcut onaylı ve önerilen proseslere göre üretilmiş olan en az bir seriye ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında). Sonraki iki tam üretim serileri ile ilgili seri verileri ruhsat sahibi tarafından istek üzerine sunulabilir olmalı ve eğer spesifikasyon dışında ise (önerilen faaliyet planı ile birlikte) Kuruma bildirilmelidir.
8. İlgili stabilite çalışmalarının, uygun olduğu şekilde ICH koşulları (ilgili seri numaralarının belirtilmesi ile) altında başlatıldığına ve ilgili stabilite parametrelerinin en az iki pilot ölçekli veya üretim serisinde değerlendirilmiş olduğuna ve bildirim esnasında başvuru sahibi tarafından en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verisi elde edilmiş olduğuna ve stabilite profilinin mevcut onaylı duruma benzer olduğuna dair beyan. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin (önerilen faaliyet planı ile birlikte) Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin taahhüt verilmelidir.

B.II.b.4 Bitmiş ürünün seri boyutundaki (seri boyutu aralıkları dâhil) değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ruhsat verilme sırasında onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 kata kadar artış	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) 10 kata kadar azaltma	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Bir biyolojik/ immünolojik tıbbi ürünün karşılaştırılabilirliğinin değerlendirilmesini gerektiren veya seri boyutunda yeni biyodeşerlik çalışması gerektiren değişiklik			II
d) Değişiklik, karmaşık üretim prosesleriyle üretilen diğer tüm farmasötik şekillerle ilişkilidir			II
e) Hemen salım sağlayan (oral) farmasötik şekiller için ruhsat verilme sırasında onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 katın üzerinde artış		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için proses değişikliği olmadan ölçek büyütülmesi/küçültülmesi (örneğin, hattın iki katına çıkarılması)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Şartlar

1. Değişiklik ürünün tekrar üretilebilirliğini ve/veya tutarlılığını etkilememelidir.
2. Bu değişiklik sadece konvansiyonel hemen salım sağlayan oral farmasötik şekiller ve steril olmayan sıvı formlar ile ilgilidir.
3. Üretim yöntemindeki ve/veya in-proses kontrollerdeki değişiklikler, sadece seri boyutundaki değişikliğe bağlıdır (örneğin, farklı büyüklükteki ekipman kullanımı).
4. Validasyon planı bulunmalı veya üretimin validasyonu ilgili kılavuzlara uygun olarak önerilen yeni seri boyutundaki en az üç seri ile mevcut protokole göre gerçekleştirilmelidir.
5. İlgili ürün, bir biyolojik/ immünolojik tıbbi ürün değildir.
6. Bu değişiklik üretim esnasında ortaya çıkan beklenmeyen bir durum sonucunda veya stabilite nedeniyle olmamalıdır.
7. Seri boyutu, ruhsat verildiğinde veya daha sonra Tip IA varyasyon olarak kabul edilmeyen bir değişikliğin ardından önerilen seri boyutunun 10 katına kadar olan aralıktadır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).
2. Mevcut onaylı ve önerilen seri boyutlarının her ikisinde de üretilmiş, minimum bir üretim serisine ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında sunulmalıdır). Sonraki iki gerçek üretim serisine ait veriler talep edildiğinde sunulmak üzere hazır tutulmalı ve eğer spesifikasyonlar dışına çıkılıyor ise (önerilen faaliyet planı ile) ruhsat sahibi tarafından bildirilmelidir.
3. Onaylı serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonlarının kopyası.
4. Validasyon çalışmasında kullanılan serilerin seri numaraları, karşılık gelen seri boyutu ve üretim tarihi (≥3) belirtilmelidir veya validasyon protokolü (planı) sunulmalıdır.
5. Validasyon sonuçları sunulmalıdır.
6. ICH koşulları altında ilgili stabilite parametreleri için en az bir pilot veya üretim serisi üzerinde yürütülen ve minimum üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa verilerin (önerilen faaliyet planıyla birlikte) hemen Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilir. Biyolojik/ immünolojik tıbbi ürünler için; karşılaştırılabilirlik değerlendirmesinin gerekli olmadığına dair beyan.

B.II.b.5 Bitmiş ürünün üretimi esnasında uygulanan in proses testlerde veya limitlerdeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) İn-proses limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Yeni test(ler)in ve limitlerin ilave edilmesi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Önemli olmayan bir in-proses testinin çıkarılması	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
d) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir in-proses testinin çıkarılması			II

e) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek onaylı in-proses kontrol limitlerinin genişletilmesi			II
f) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir in-proses testinin eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır, örneğin, nitelendirilmemiş yeni safsızlık; toplam safsızlık limitlerinde değişiklik. Tüm değişiklikler mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır. Test prosedürü aynı kalmaktadır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir. Yeni test yöntemi yeni bir standart dışı teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez). İn-proses test kritik parametrenin kontrolü ile ilgili değildir, örneğin, miktar tayini, safsızlıklar (üretimde belirli bir çözücü kesin olarak kullanılmadıkça), herhangi bir kritik fiziksel karakteristikler (partikül boyutu, görünür dansite ve vuruş dansitesi, v.b.), tanıma testi (uygun bir alternatif kontrol mevcut olmadıkça), mikrobiyolojik kontrol (belirli bir dozaj şekli için gerekmedikçe). 			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> Uygun olduğu durumda dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Mevcut ve önerilen in-proses testler ve limitlerin karşılaştırmalı tablosu. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları. Tüm spesifikasyon parametreleri için bitmiş ürünün iki üretim serisine (aksi gerekçeleriyle birlikte ortaya konmadığı sürece, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri. Uygun olduğu durumlarda, mevcut ve yeni in-proses testler kullanılarak üretilmiş en az bir pilot serisi üzerinde bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılım verileri kabul edilebilir. İn-proses testin önemli olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçelendirme/risk değerlendirmesi. Yeni in-proses test ve limitler için gerekçe. 			
B.II.c) <i>Yardımcı Maddelerin Kontrolü</i>			
B.II.c.1 Bir yardımcı maddenin spesifikasyon parametreleri ve/veya limitlerindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, geçersiz bir parametrenin çıkarılması)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Onaylı spesifikasyon limitleri aralığının dışında kalan değişiklik			II
e) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması			II
f) Güvenlilik veya kalite sorunun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, ilgili test metodu ile birlikte eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik madde hariç)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Yardımcı madde monografinin Avrupa Farmakopesinde veya bir üye ülkenin ulusal farmakopesinde bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Resmî olmayan farmakope veya başka bir ülkenin farmakope spesifikasyonuna değişiklik		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır, örneğin, nitelendirilmemiş yeni safsızlık; toplam safsızlık limitlerinde değişiklik. Tüm değişiklikler mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır. Test prosedürü aynı kalmaktadır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir. Yeni test yöntemi standart dışı yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/ immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik yöntemleri içermez). 			

<p>7. Değişiklik bir genotoksik safsızlıkla ilgili değildir.</p> <p>8. Spesifikasyon parametresi kritik parametrenin kontrolü ile ilgili değildir, örneğin, miktar tayini, safsızlıklar (üretimde belirli bir çözücü kesin olarak kullanılmadıkça), herhangi bir kritik fiziksel karakteristikler (partikül boyutu, görünür dansite ve vuruş dansitesi, v.b.), tanıma testi (uygun bir alternatif kontrol mevcut olmadıkça), mikrobiyolojik kontrol (belirli bir dozaj şekli için gerekmedikçe).</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).</p> <p>2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.</p> <p>3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.</p> <p>4. Tüm spesifikasyon parametreleri için yardımcı maddenin iki üretim serisine (biyolojik yardımcı maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.</p> <p>5. Uygun olduğu durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyonlara uyumlu yardımcı maddeleri içeren en az birer pilot seriye ait karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel beşeri tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.</p> <p>6. Mevcut Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerlik ile ilgili mevzuata göre Biyodeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair açıklama.</p> <p>7. Parametrenin önemli olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçelendirme/risk değerlendirmesi.</p> <p>8. Yeni spesifikasyon parametresi ve limitler için gerekçe.</p>			
B.II.c.2 Yardımcı madde için test prosedüründeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Mevcut onaylı bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün çıkarılması	5	1	IA
c) Bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal test yöntemine veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem geçilmesi veya yöntemin bir başka yöntemle değiştirilmesi			II
d) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)		1, 2	IB
<p>Şartlar</p> <p>1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu ortaya konmuştur.</p> <p>2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamıştır; nitelendirilmemiş yeni safsızlık saptanmamıştır.</p> <p>3. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır).</p> <p>4. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/ immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik yöntemleri içermez).</p> <p>5. Spesifikasyon parametresi için mevcut onaylı bir alternatif test prosedürü vardır ve bu prosedür Tip IA veya Tip IA_{DB} bildirim yoluyla eklenmemiştir.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Uygulanabilir olduğu durumlarda; analitik metodların bir tarifini, validasyon verilerinin özetini, safsızlıklar için revize edilmiş spesifikasyonları içermelidir.</p> <p>2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, yeni bir test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir.</p>			
B.II.c.3 TSE (Bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riski taşıyan bir yardımcı madde veya reaktif kaynağındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) TSE riski taşıyan materyalden bitkisel veya sentetik kökenli materyale			
1. Bir biyolojik/immünolojik etkin madde üretiminde veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi üründe kullanılan yardımcı maddeler veya reaktifler için	1	1	IA
2. Bir biyolojik/immünolojik etkin madde üretiminde veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi üründe kullanılan yardımcı maddeler veya reaktifler için		1, 2	IB
b) Bir TSE riskli materyalin sunulması veya eklenmesi ya da bir TSE riskli materyalin TSE uygunluk sertifikası bulunmayan farklı bir TSE riskli materyalle değiştirilmesi			II
<p>Şartlar</p> <p>1. Yardımcı maddenin ve bitmiş ürünün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları aynı kalır.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Materyalin tamamen bitkisel veya sentetik kökenli olduğuna dair materyal üreticisinin veya ruhsat sahibinin beyanı.</p> <p>2. Materyallerin eşdeğerlik çalışması ve nihai materyal üretimi üzerindeki etkisi ve bitmiş ürünün davranışı (örneğin, dissolüsyon</p>			

karakteristikleri) üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma.			
B.II.c.4 Farmakopede yer almayan bir yardımcı maddenin (dosyada açıklanıyorsa) veya yeni bir yardımcı maddenin sentezindeki veya geri kazanımındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Farmakopede yer almayan veya yeni bir yardımcı maddenin sentezindeki veya geri kazanımındaki küçük değişiklik	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Spesifikasyonların etkilenmesi veya yardımcı maddenin fizikokimyasal özelliklerinde, bitmiş ürünün kalitesini etkileyebilecek bir değişiklik olması			II
c) Yardımcı maddenin, bir biyolojik/immünolojik madde olması			II
Şartlar			
1. Sentez yolu ve spesifikasyonlar aynıdır ve kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde (ICH limitlerine uygun şekilde kontrol edilmeleri kaydıyla, artık çözücüler hariç) veya fizikokimyasal özelliklerde değişiklik yoktur.			
2. Adjuvanlar hariçtir.			
Belgeler			
1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
2. Eski ve yeni prosese göre üretilmiş en az iki seri (minimum pilot ölçekli) yardımcı maddeye ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında).			
3. Uygun olduğu durumda, en az iki seri (minimum pilot ölçekli) bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılım verileri kabul edilebilir.			
4. Yardımcı maddenin onaylı ve eğer uygulanabilirse, yeni spesifikasyonları.			
B.II.d) <i>Bitmiş Ürün Kontrolü</i>			
B.II.d.1 Bitmiş ürünün spesifikasyon parametreleri ve/veya limitlerindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Kan ürünleri ve immünolojik ürünlerin spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{DB}
c) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, renklendirici veya tatlandırıcı bir maddenin koku ve tat veya tanıma testi gibi geçersiz bir parametresinin çıkarılması)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e) Onaylı spesifikasyon limitleri aralığının dışında kalan değişiklikler			II
f) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması			II
g) Güvenlilik veya kalite sorunun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, karşılık gelen test metodu ile birlikte eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik madde hariç)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Bitmiş ürün için Avrupa Farmakopesinin güncel monograflarına uyması amacıyla dosyasının güncellenmesi *	1, 2, 3, 4, 7, 8	1,2	IA _{DB}
i) Mevcut onaylı metod olan Avrupa Farmakopesi 2.9.5 (Kütle tekdüzeliği) ya da Avrupa Farmakopesi 2.9.6 (İçerik Tekdüzeliği)'nin Avrupa Farmakopesinin 2.9.40 Dozaj Birimlerinin Tekdüzeliği ile değiştirilmesi	1, 2, 10	1, 2, 4	IA
Şartlar			
1. Destekleyici dokümanlar başka bir prosedür dâhilinde değerlendirilmeyip onaylanmadıkça, değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.			
2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır, örneğin, nitelendirilmemiş yeni safsızlık; toplam safsızlık limitlerinde değişiklik.			
3. Tüm değişiklikler mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalmaktadır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.			
5. Yeni test yöntemi yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.			
6. Test yöntemi bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir.			

<p>7. Değişiklik herhangi bir safsızlıkla (genotoksik safsızlık dâhil) veya dissolüsyonla ilgili değildir.</p> <p>8. Güncel Avrupa Farmakopesine uygun olması için mikrobiyal kontrol limitlerinin ve mevcut onaylı mikrobiyal kontrol limitlerinin güncellenmesi ile ilgili değişiklik, Ocak 2008 (harmonize olmayan) öncesi duruma uygun olması ve belli dozaj formu için Farmakope gereklilikleri dışında ek kontroller içermemektedir. Önerilen kontroller harmonize monografılarla uyumludur.</p> <p>9. Spesifikasyon parametresi veya belli dozaj şekli için yapılan öneri, kritik parametrenin kontrolü ile ilgili değildir, örneğin, miktar tayini, safsızlıklar (bitmiş ürünün üretiminde belirli bir çözücü kesin olarak kullanılmadıkça), herhangi bir kritik fiziksel özellik (sertlik, kaplanmamış tabletler için friyabilite, boyutlar vb.), Avrupa Farmakopesi gerekliliklerine göre belli dozaj şekli için gerekli olan bir test; testin atlanması (skip testing) için herhangi bir talep.</p> <p>10. Önerilen kontrol Avrupa Farmakopesi 2.9.40 Monografısı Tablo 2.9.40-1 ile tamamen uyumludur ve Tablo 2.9.40.-1'de belirtilen içerik tekdüzeliği yerine dozaj biriminin tekdüzeliği testi varyasyonu için alternatif öneri içermemektedir.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).</p> <p>2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.</p> <p>3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.</p> <p>4. Tüm spesifikasyon parametreleri için bitmiş ürünün iki üretim serisine (aksi gerekçeleriyle birlikte ortaya konmadığı sürece, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.</p> <p>5. Uygun olduğu durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyona uyumlu en az bir pilot serisi üzerinde bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.</p> <p>6. Parametrenin önemli olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçelendirme/risk değerlendirmesi.</p> <p>7. Yeni spesifikasyon parametresinin ve limitlerinin gerekçesi.</p>			
<p>* Not: Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün güncel dosyasına referans yapıldığı durumda Avrupa Farmakopesi veya üye ülkenin ulusal farmakopesinin güncellenmesinin yetkili otoriteye bildirilme gerekliliği yoktur. Bu nedenle bu varyasyon teknik dosyada farmakopenin güncellenen monografısına referans içermeyen durumlarda uygulanır ve varyasyon güncellenen versiyona referans için yapılır.</p>			
B.II.d.2 Bitmiş ürünün test prosedüründeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Mevcut onaylı bir alternatif yöntemin olduğu durumlarda bir test prosedürünün çıkarılması	4	1	IA
c) Bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal test yöntemine veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem geçilmesi veya yöntemin bir başka yöntemle değiştirilmesi veya onaylı bir protokol kapsamına girmeyen biyolojik referans hazırlanması yönteminin yenisiyle değiştirilmesi			II
d) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)		1, 2	IB
e) Avrupa Farmakopesinin güncellenmiş monografısı ile uyumlu olması için test prosedürünün güncellenmesi	2, 3, 4, 5	1	IA
f) Avrupa Farmakopesine uygunluğun yansıtılması ve geçersiz dâhili test yöntemi ve test yöntemi numarasının referanstan çıkarılması	2, 3, 4, 5	1	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu (uygun istatistiksel analizlerle göstererek) ortaya konmuştur.</p> <p>2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamıştır; nitelendirilmemiş yeni safsızlık saptanmamıştır.</p> <p>3. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır).</p> <p>4. Test yöntemi, bir biyolojik/ immünolojik /immünokimyasal yöntem veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (farmakopeye ilişkin standart mikrobiyolojik yöntemleri içermez).</p> <p>5. Onaylı test prosedürü Avrupa Farmakopesi genel monografısına referans etmekte ve yapısı gereği küçük olan ve teknik dosyanın güncellenmesini gerektiren değişikliklerdir.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Uygulanabilir olduğu durumlarda, analitik metodların bir tarifini, validasyon verilerinin özetini, safsızlıklar için revize edilmiş spesifikasyonları içermelidir.</p> <p>2. Mevcut ve önerilen testlerin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmiş, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, yeni bir test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir.</p>			
B.II.d.3 Bitmiş ürünün üretiminde gerçek zamanlı serbest bırakmanın veya parametrik serbest bırakmanın sunulmasıyla ilişkili varyasyonlar	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

B.II.e) Kap- kapak Sistemi			
B.II.e.1 Bitmiş ürünün primer ambalajındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kalitatif ve kantitatif bileşimi			
1. Katı farmasötik şekiller	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik şekiller		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Steril beşeri tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler			II
4. Saklama koşullarında değişikliğe ve/veya raf ömrünün kısılmasına neden olan daha az koruyucu özellikte olan bir ambalajla ilgili değişiklik			II
b) Kap tipinde değişiklik veya yeni bir kap ilave edilmesi			
1. Katı, yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik şekiller		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Steril beşeri tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler			II
3. Yitilik veya farmasötik şeklin tamamen çıkarılmasına neden olmayan primer ambalaj kabının çıkarılması	4	1, 8	IA
Şartlar			
<p>1. Değişiklik, yalnızca aynı ambalaj/kap tipiyle (örneğin, blister-blistir) ilişkilidir.</p> <p>2. Önerilen ambalaj materyali, ilgili özellikleri bakımından onaylanmış materyale en azından eşdeğer olmalıdır.</p> <p>3. ICH şartları altında ilgili stabilite çalışmaları başlatılmış, en az iki pilot ölçekli veya üretim serisinde ilgili stabilite parametreleri değerlendirilmiş ve uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verisi elde edilmiş olmalıdır. Bununla birlikte, önerilen ambalaj mevcut ambalajdan daha dirençliyse (örneğin, daha kalın blister ambalaj), üç aylık stabilite verilerinin hazır bulunması gerekmez. Bu çalışmalar tamamlanmalıdır ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa veriler (önerilen faaliyet planıyla birlikte) derhâl Kuruma sunulmalıdır.</p> <p>4. Geriye kalan ürün(ler), Kısa Ürün Bilgisinde belirtildiği gibi, dozlama talimatları ve tedavi süresi için yeterli olmalıdır.</p>			
Belgeler			
<p>1. Uygun şekilde değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).</p> <p>2. Yeni ambalajla ilgili veriler (geçirgenlik ile ilgili karşılaştırmalı veriler, örneğin, O₂, CO₂, nem için).</p> <p>3. Uygun olduğu durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya 29/12/2011 tarihli ve 28157 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda İle Temas Eden Madde ve Malzemeler Yönetmeliği'ne uygun olduğuna dair onay dâhil olmak üzere içerik ile ambalaj materyali arasında hiçbir etkileşim meydana gelmediğine (örneğin, önerilen materyal bileşenlerinin içeriğe karışmaması ve ambalaj içinde ürün bileşeni kaybı olmaması) dair kanıt sağlanmalıdır.</p> <p>4. Gerekli stabilite çalışmalarının, ICH koşulları kapsamında başlatıldığına (ilgili seri numaralarının belirtilmesiyle birlikte) ve ilgili durumlarda uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin elde edilmiş olduğuna ve mevcut verilerde bir sorun görülmediğine dair beyan. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin (önerilen faaliyet planıyla birlikte) derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.</p> <p>5. ICH koşulları altında ilgili stabilite parametreleri için en az iki pilot ölçekli veya üretim serisi üzerinde yürütülen ve minimum üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa verilerin (önerilen faaliyet planıyla birlikte) derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.</p> <p>6. Mevcut ve önerilen iç ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırmalı tablosu.</p> <p>7. Uygulanabilir olduğu durumda, yeni kap/kapak numuneleri.</p> <p>8. Geride kalan ambalaj büyüklüğü veya büyüklüklerinin Kısa Ürün Bilgisinde onaylı dozaj rejimi ve tedavi süresi ile uyumlu ve doz talimatları için yeterli olduğunu gösteren beyan.</p>			
Not: - B.II.e.1.b ile ilgili olarak, 'yeni farmasötik şekil' meydana getiren herhangi bir değişikliğin bir çeşitleme başvurusu olarak sunulması gerekmektedir.			
- Gerektiği durumlarda, varyasyonun kabul uygunluğu alındıktan sonra gerekli güncellenmenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.			

***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.

B.II.e.2 Bitmiş ürün iç ambalajının spesifikasyon parametreleri ve/veya limitlerindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, geçersiz bir parametrenin çıkarılması)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 6	IB

Şartlar

- Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
- Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.
- Tüm değişiklikler mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.
- Test prosedürü aynı kalmaktadır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.
- Yeni test yöntemi yeni bir standart dışı teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir.

Belgeler

- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).
- Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.
- İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.
- Tüm spesifikasyon parametreleri için iç ambalajın iki serisi üzerinde seri analizi verileri.
- Parametrenin önemli olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.
- Yeni spesifikasyon parametresinin ve limitlerin gerekçesi.

B.II.e.3 Bitmiş ürünün iç ambalajının test prosedüründeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı bir test prosedüründeki küçük değişiklikler	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Onaylı olan bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün çıkarılması	5	1	IA

Şartlar

- İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmış olmalı ve validasyon çalışmalarının güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu gösterilmelidir.
- Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır).
- Yeni test yöntemi yeni bir standart dışı teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik ile ilgili değildir.
- Etkin madde/bitmiş ürün biyolojik/immünolojik değildir.
- Spesifikasyon parametresi için onaylı olan bir alternatif test prosedürü vardır ve bu prosedür Tip IA/Tip IA_{DB} bildirim yoluyla eklenmemiştir.

Belgeler

- Analitik metodların tanımı ve validasyon verilerinin özeti dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).
- Mevcut ve önerilen test yöntemlerinin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, yeni bir test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir.

B.II.e.4 Kap veya kapağın (iç ambalaj) şeklindeki veya boyutlarındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Steril olmayan beşeri tıbbi ürünler	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Bitmiş ürünün dağıtımı, kullanımı, güvenliliği veya stabilitesi üzerinde önemli etki yaratabilecek ambalaj materyalinin temel bir bileşeniyle ilişkili olan şekil veya boyut değişikliği			II
c) Steril beşeri tıbbi ürünler		1, 2, 3, 4	IB

Şartlar

- Kabın kalitatif veya kantitatif bileşiminde değişiklik yoktur.

<p>2. Değişiklik, bitmiş ürünün dağıtımını, kullanımını, güvenliğini veya stabilitesini etkileyen ambalaj materyalinin temel bir bileşeniyle ilişkili değildir.</p> <p>3. Kabin ölü hacminde veya yüzey/hacim oranında bir değişiklik olması durumunda, ilgili kılavuzlara uygun stabilite çalışmaları başlatılmış ve en az iki (biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için üç) pilot veya üretim ölçekli seride ilgili stabilite parametreleri değerlendirilmiş ve en az üç aylık (biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için altı aylık) stabilite verileri başvuru sahibi tarafından elde edilmiş olmalıdır.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Kap veya kapak materyalinin açıklaması, ayrıntılı çizimi ve bileşimi ile uygun olduğu durumlarda, Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).</p> <p>2. Uygulanabilir olduğu durumda, yeni kap/kapak numuneleri.</p> <p>3. Terminal olarak sterilize edilmiş steril ürünler için yeniden validasyon çalışmaları gerçekleştirilmelidir. Uygulanabilir olduğu durumda, yeniden validasyon çalışmalarında kullanılan serilerin seri numaraları belirtilmelidir.</p> <p>4. Kabin ölü hacminde veya yüzey/hacim oranında bir değişiklik olması durumunda, ilgili stabilite çalışmaları başlatılmış olmalı (ilgili seri numaralarının belirtilmesiyle birlikte), Tip IA bildirim için uygulamaya geçildiğinde ve Tip IB bildirim için başvuru yapıldığında, başvuru sahibi tarafından kabul edilebilir stabilite verileri sunulmalıdır. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumsa, verilerin (önerilen faaliyet planıyla birlikte) derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.</p>			
B.II.e.5 Bitmiş ürün ambalaj büyüklüğündeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bir ambalaj içindeki birim (örneğin, tablet, ampul, vb.) sayısındaki değişiklik			
1. Mevcut onaylı ambalaj boyutları aralığındaki değişiklik	1, 2	1, 3	IA_{DB}
2. Mevcut onaylı ambalaj boyutları aralığı dışındaki değişiklik		1, 2, 3	IB
b) Ambalaj boyutu/boyutlarının çıkarılması	3	1, 2	IA
c) Biyolojik/immünolojik beşeri tıbbi ürünler dâhil steril çok dozlu (veya kısmi kullanıma yönelik tek dozlu) parenteral beşeri tıbbi ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklik			II
d) Parenteral olmayan çok dozlu (veya kısmi kullanıma yönelik tek dozlu) ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklik		1, 2, 3	IB
<p>Şartlar</p> <p>1. Yeni ambalaj büyüklüğü, Kısa Ürün Bilgisinde onaylandığı şekilde, pozoloji ve tedavi süresiyle tutarlı olmalıdır .</p> <p>2. Primer ambalaj materyali aynı kalır.</p> <p>3. Geriye kalan ürün(ler), Kısa Ürün Bilgisinde belirtildiği gibi, dozlama talimatları ve tedavi süresi için yeterli olmalıdır.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Uygun şekilde değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).</p> <p>2. Yeni/geriye kalan ambalaj büyüklüğünün Kısa Ürün Bilgisinde onaylandığı şekilde, dozaj rejimiyle ve kullanım süresiyle tutarlı olduğunu gösteren gerekçe.</p> <p>3. Stabilite parametrelerinin etkilenebileceği ürünler için stabilite rehberi doğrultusunda yapılmış çalışmalara ait veriler.</p>			
<p>***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.</p>			
B.II.e.6 Primer ambalaj materyalinin bitmiş ürün formülasyonu ile temas etmeyen herhangi bir bölümündeki değişiklik (örneğin, geçme kapakların rengi, ampuller üzerindeki renk kodu halkaları, iğne kılıfının değiştirilmesi (farklı plastik kullanımı))	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi

a) Ürün bilgilerini (Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği) etkileyen değişiklik	1	1	IA _{DB}
b) Ürün bilgilerini (Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği) etkilemeyen değişiklik	1	1	IA
Şartlar			
1. Değişiklik, bitmiş ürünün dağıtımını, kullanımını, güvenliğini veya stabilitesini etkileyen ambalaj materyalinin bir bileşeniyle ilişkili değildir.			
Belgeler			
1. Uygun şekilde değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.			
B.II.e.7 Ambalaj bileşenlerinin veya cihazlarının tedarikçisine ilişkin değişiklik (dosyada belirtilmişse)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bir tedarikçinin çıkarılması	1	1	IA
b) Bir tedarikçinin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Ölçülü doz inhalerleri için haznelerinin tedarikçilerindeki değişiklikler			II
Şartlar			
1. Ambalaj bileşeni veya cihazı çıkarılmamıştır.			
2. Ambalaj bileşenlerinin/cihazın kalitatif ve kantitatif bileşimi ve tasarım spesifikasyonları aynı kalır.			
3. Spesifikasyonlar ve kalite kontrol yöntemi en azından eşdeğerdir.			
4. Uygulanabilirse, sterilizasyon yöntemi ve şartları aynı kalır.			
Belgeler			
1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
2. Beşeri tıbbi ürünlere ilişkin cihazlar için CE işaretinin kanıtı.			
3. Uygulanabilirse, mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.			
B.II.f) <i>Stabilite</i>			
B.II.f.1 Bitmiş ürünün raf ömründeki veya saklama koşullarındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bitmiş ürünün raf ömrünün kısaltılması			
1. Piyasaya verilecek ambalajda	1	1, 2, 3	IA _{DB}
2. İlk kez açıldıktan sonra	1	1, 2, 3	IA _{DB}
3. Seyreltme veya rekonstitüsyondan sonra	1	1, 2, 3	IA _{DB}
b) Bitmiş ürünün raf ömrünün uzatılması			
1. Piyasaya verilecek ambalajda (gerçek zamanlı veriler ile desteklenir)		1, 2, 3	IB
2. İlk kez açıldıktan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenir)		1, 2, 3	IB
3. Seyreltme veya rekonstitüsyondan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenir)		1, 2, 3	IB
4. ICH kılavuzlarına uygun olmayan stabilite verilerinin ekstrapolasyonuna dayanılarak raf ömrünün uzatılması*			II

5. Onaylı stabilite protokolüne uygun bir şekilde biyolojik/immünolojik beşeri tıbbi ürünün raf ömrünün uzatılması		1, 2, 3	IB
c) Stabilite çalışmalarının onaylı bir stabilite protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmediği durumlarda, biyolojik tıbbi ürünlerin saklama koşullarındaki değişiklikler			II
d) Bitmiş ürünün veya seyreltme/rekonstitüe edilmiş ürünün saklama koşullarındaki değişiklikler		1, 2, 3	IB
e) Onaylı stabilite protokolündeki değişiklikler	1, 2	1, 4	IA
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> Değişiklik üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucu veya stabilite sorunundan dolayı olmamalıdır. Değişiklik, test edilen parametrelerde kabul kriterlerinin genişletilmesi, stabiliteyi gösteren parametrelerin çıkarılması veya test sıklığının azaltılması ile ilgili değildir. 			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). Buna, onaylı ambalaj materyali içindeki ve/veya ilk kez açıldıktan ya da rekonstitüsyondan sonra bitmiş ürünün en az iki pilot ölçekli serisi ** üzerinde ilgili stabilite kılavuzlarına uygun yürütülen gerçek zamanlı stabilite çalışmalarının (tüm raf ömrünü kapsayan) sonuçları dâhil edilmelidir; uygulanabilir olduğu durumlarda, ilgili mikrobiyolojik testlerin sonuçları dâhil edilmelidir. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği***. Bitmiş ürünün onaylı raf ömrü spesifikasyonunun ve uygulanabilir olduğu durumda, seyreltme/rekonstitüsyon veya ilk kez açıldıktan sonraki spesifikasyonların kopyası. Önerilen değişiklik/değişikliklerin gerekçesi. 			
Not: *Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için ekstrapolasyon uygulanamaz. ** Pilot ölçekli seriler, üretim ölçekli seriler ile raf ömrünün doğrulanacağına yönelik bir taahhülle birlikte kabul edilebilir. *** Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.			
B.II.g) <i>Tasarım Alanı ve Onay Sonrası Değişiklik Yönetim Protokolü</i>			
B.II.g.1 Bitmiş ürün için yeni bir tasarım alanının sunulması veya onaylanmış bir tasarım alanının aşağıdakilerle ilgili olarak genişletilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ortaya çıkan in-proses kontroller ve/veya test prosedürleri dâhil olmak üzere, bitmiş ürünün üretim prosesindeki bir veya birden çok birim operasyonu		1, 2, 3	II
b) Yardımcı madde/ara ürün ve/veya bitmiş ürün test prosedürleri		1, 2, 3	II
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> Bitmiş ürünün kritik kalite özellikleriyle ilgili materyal özelliklerinin ve proses parametrelerinin sistematik mekanik yaklaşımla elde edilmiş olduğunu gösteren ürün ve proses geliştirme çalışmalarının sonuçları (uygun olan durumlarda, risk değerlendirmesi ve çok değişkenli çalışmalar dâhil). Değişkenler (uygun olan durumlarda, materyal özellikleri ve proses parametreleri) ve bunların önerilen aralıkları dâhil olmak üzere tasarım alanının tablo formatında açıklaması. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). 			
B.II.g.2 Bitmiş ürünle ilgili olarak onay sonrası değişiklik yönetim protokolünün sunulması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3	II
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> Önerilen değişikliğin ayrıntılı tanımı. Bitmiş ürünle ilgili değişiklik yönetim protokolü. 			

3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
B.II.g.3 Bitmiş ürünle ilgili olarak bir onaylı değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA _{DB}
Şartlar			
1. Bitmiş ürünle ilgili onaylı değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması, protokolde açıklanan değişikliğin /değişikliklerin uygulanması sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya spesifikasyon dışı sonuçlardan kaynaklanmamaktadır ve dosyadaki daha önce onaylı bilgiler üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.			
Belgeler			
1. Önerilen çıkarma işleminin gerekçesi. 2. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).			
B.II.g.4 Onaylı değişiklik yönetim protokolündeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı değişiklik yönetim protokolündeki önemli değişiklikler			II
b) Onaylı değişiklik yönetim protokolünde, protokolde tanımlanan stratejiyi değiştirmeyen küçük değişiklikler		1	IB
Belgeler			
1. Herhangi bir değişikliğin mevcut onaylı sınırlar dâhilinde olması gerektiğine dair beyan. Ayrıca, biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için karşılaştırılabilirlik değerlendirmesinin gerekli olmadığına dair beyan.			
B.II.g.5 Onaylı değişiklik yönetim protokolünde önerilen değişikliklerin uygulanması	Karşlanması gereken koşullar	Sunulması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Değişikliğin uygulanması hiçbir ek destekleyici veri gerektirmez	1	1, 2, 4	IA _{DB}
b) Değişikliğin uygulanması ek destekleyici veri gerektirir		1, 2, 3, 4	IB
c) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için bir değişikliğin uygulanması		1, 2, 3, 4, 5	IB
Şartlar			
1. Önerilen değişiklik, tam olarak onaylı değişiklik yönetim protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilir ve uygulamanın ardından derhâl bildirilir.			
Belgeler			
1. Onaylı değişiklik yönetim protokolüne referans. 2. Değişikliğin onaylı değişiklik yönetim protokolüne uygun olduğuna ve çalışma sonuçlarının protokolde belirtilen kabul kriterlerini karşıladığına dair beyan. Ayrıca, biyolojik /immünolojik tıbbi ürünler için bir karşılaştırılabilirlik değerlendirmesinin gerekli olmadığına dair beyan. 3. Onaylı değişiklik yönetim protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları. 4. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). 5. Bitmiş ürünün onaylı spesifikasyonları.			
B.II.h Beklenmedik Ajanların Güvenliliği			
B.II.h.I 'Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi' bilgilerinde güncelleme	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bir veya birden fazla beklenmedik ajan için ilk kez araştırılan üretim adımlarıyla ilgili çalışmalar			II
b) Daha önce dosyada bildirilen üretim adımları ve beklenmedik ajanlarla ilgili geçerli olmayan çalışmaların yenisiyle değiştirilmesi			
1. Risk değerlendirmesi değişikliği ile birlikte			II

2. Risk değerlendirmesi değişikliği olmadan		1, 2, 3	IB
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Üretim adımlarının beklenmedik ajanları inaktive etme/azaltma kapasitesini araştırmaya yönelik yeni çalışmaların sunulması dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri. 2. Çalışmaların risk değerlendirmesini değiştirmediklerine dair gerekçe. 3. Uygulanabilir olduğu durumda, değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj bilgileri 			
B.III CEP/TSE/MONOGRAFLAR			
B.III.1 Yeni veya güncellenmiş bir Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikasının sunulması veya Avrupa Farmakopesi Uygunluk sertifikasının çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
<ul style="list-style-type: none"> - Bir etkin madde için; - Etkin madde üretim prosesinde kullanılan bir başlangıç materyali/reaktif/ara ürün için; - Bir yardımcı madde için; 			
a) İlgili Avrupa Farmakopesi Monografı için Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası			
1. Mevcut onaylı bir üreticiden alınan yeni sertifika	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA_{DB}
2. Mevcut onaylı bir üreticiden alınan güncellenmiş sertifika	1, 2, 3, 4, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Yeni bir üreticiden alınan yeni sertifika (yenisikle değiştirme veya ilave)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA_{DB}
4. Sertifikaların çıkarılması (bir materyal için birden fazla sertifika olması halinde)	8	3	IA
5. Sentezin son adımlarında suyun kullanıldığı ve materyalin endotoksin içermediğinin belirtilmediği durumlarda, steril bir beşeri tıbbi üründe kullanılacak steril olmayan etkin madde için yeni sertifika		1, 2, 3, 4, 5	IB
b) Bir etkin madde/başlangıç materyali/reaktif/ara ürün veya yardımcı madde için Avrupa Farmakopesi TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) Uygunluk Sertifikası			
1. Yeni veya mevcut onaylı bir üreticiden alınan etkin madde için yeni sertifika	3, 5, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA_{DB}
2. Yeni veya mevcut onaylı bir üreticiden alınan başlangıç materyali/reaktif/ara ürün veya yardımcı madde için yeni sertifika	3, 7	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Mevcut onaylı bir üreticiden alınan güncellenmiş sertifika	7	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Sertifikaların çıkarılması (bir materyal için birden fazla sertifika olması halinde)	8	3	IA
5. Beklenmedik ajanlarla potansiyel kontaminasyon ile ilgili olarak risk değerlendirmesinin gerekli olduğu insan veya hayvan kökenli materyaller kullanan mevcut onaylı/yeni üreticiden yeni/güncellenmiş sertifika			II
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Bitmiş ürün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları aynı kalır. 2. Uygulanabilir ise, safsızlık (ICH ile uyumlu olmak kaydıyla, kalıntı çözücüler hariç) ve etkin maddeye özgü gereklilikler (örneğin, partikül büyüklüğü dağılımı, polimorfik form) için spesifikasyonlar (Avrupa Farmakopesine ek olarak) aynı kalır (daraltma hariç). 3. Etkin madde; başlangıç materyali/reaktif/ara ürün üretim prosesi, viral güvenlik verilerinin değerlendirilmesini gerektiren insan veya hayvan kökenli materyal kullanımını içermez. 			

4. Yalnızca etkin madde için geçerli olmak kaydıyla, Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasına bir tekrar-test süresi dâhil edilmemişse veya bir tekrar-test süresini destekleyen veriler dosyasında mevcut değilse, etkin madde kullanımdan hemen önce test edilecektir.
5. Etkin madde/ başlangıç materyali /reaktif/ara ürün/yardımcı madde steril değildir.
6. Bitkisel etkin maddeler için; üretim yolu, fiziksel form, ekstraksiyon çözücüsü ve drog ekstre oranı (DER) aynı kalmalıdır.
7. Kemiklerden üretilen jelatin, parenteral kullanıma yönelik bir beşeri tıbbi üründe kullanılacaksa, ülkenin düzenlemelerine uygun olarak üretilmelidir.
8. Aynı madde için en az bir üretici dosyada kalır.
9. Etkin madde steril bir madde olmadığı halde steril bir tıbbi üründe kullanılacaksa, CEP'e göre sentezin son adımlarında su kullanılmamalıdır veya kullanılıyorsa etkin maddede bakteriyel endotoksinlerin bulunmadığı da belirtilmelidir.

Belgeler

1. Güncel Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası.
2. Bir üretim tesisinin eklenmesi durumunda, varyasyon başvuru formunda, başvuru formu (Bölüm IA) bölüm 2.5'te belirtildiği üzere 'mevcut' ve 'önerilen' üreticiler net olarak belirtilmelidir.
3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).
4. Uygulanabilir olduğu durumda, etkin madde/yardımcı madde üretiminde kullanılanlar dâhil olmak üzere, TSE ile ilgili mevzuat kapsamına giren tüm materyallerle ilgili bilgi sağlayan bir belge. Bu gibi materyaller için üreticisinin adı, materyalin türetildiği türler ve dokular, kaynak hayvanların menşe ülkesi ve kullanım bilgileri dâhil edilmelidir.
5. Farmasötik kullanıma yönelik su kalitesine ilişkin ilgili gerekliliklerle birlikte etkin madde sentezinin son adımlarında kullanılan suyun uygunluğunu doğrulayan yeterli kanıt.

B.III.2 Avrupa Farmakopesine veya bir üye ülkenin ulusal farmakopesine uygunluk için değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Önceki Avrupa Farmakopesinde yer almayan bir maddenin spesifikasyonlarında Avrupa Farmakopesine veya bir üye ülkenin ulusal Farmakopesine uyum için yapılan değişiklikler			
1. Etkin madde	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
2. Yardımcı madde/etkin maddenin başlangıç maddesi	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Avrupa Farmakopesi veya bir üye ülkenin ulusal farmakopesinin ilgili monografındaki bir güncelleştirmeye uyum için yapılan değişiklikler	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Bir üye ülkenin ulusal farmakopesindeki spesifikasyonlarda Avrupa Farmakopesine geçiş yapılan değişiklikler	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Şartlar

1. Değişiklik, özellikle farmakopeye tam uyumluluk amacıyla yapılır. Ek tamamlayıcı testler dışında, değişiklikten sonra spesifikasyondaki tüm testler farmakope standardına uygun olmalıdır.
2. Farmakopedeki ürüne özgü özelliklerle ilgili ilave edilen spesifikasyonlar değiştirilmemiştir (örneğin, partikül büyüklüğü dağılımı, polimorfik form veya biyolojik miktar tayinleri, agregatlar).
3. Spesifikasyonlar daraltılmadığı sürece, kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde önemli bir değişiklik yoktur.
4. Yeni veya değiştirilmiş bir farmakope yöntemi için ilave validasyon gerekmez.
5. Bitkisel etkin maddeler için: üretim yolu, fiziksel form, ekstraksiyon çözücüsü ve drog ekstre oranı aynı kalır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında).
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.
3. Yeni spesifikasyondaki tüm testler için ilgili maddenin iki üretim serisi üzerindeki seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında) ve uygun olduğu durumlarda, bitmiş ürün için en az bir pilot seriye ait karşılaştırmalı dissolüsyon profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılım verileri kabul edilebilir.
4. Maddeyi kontrol etmek için monografin uygunluğunu gösteren veriler, örneğin, monografin şeffaflık notu ile potansiyel safsızlıkların karşılaştırması.

B.IV TIBBİ CİHAZLAR

B.IV.1 Ölçüm veya uygulama cihazındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
------------------------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------	---------------

a) Primer ambalajın entegre bir parçası olmayan bir cihazın ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi			
1. CE işaretli cihaz	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 4	IA _{DB}
2. Ölçülü doz inhalerleri için hava hazneli ara parçada veya ürünlerdeki etkin maddenin iletimi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek diğer cihazlar (örneğin, nebulizatör)			II
b) Bir cihazın çıkarılması	4, 5	1, 5	IA _{DB}
c) Primer ambalajın entegre bir parçası olan bir cihazın eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi			II
Şartlar			
<ol style="list-style-type: none"> Önerilen ölçüm veya uygulama cihazı, onaylanmış pozoloji doğrultusunda ilgili ürün için gereken dozu doğru olarak vermelidir ve bu çalışmaların sonuçları hazır bulundurulmalıdır. Yeni cihaz tıbbi ürünle uyumludur. Değişiklik, ürün bilgilerinde önemli değişikliklere neden olmamalıdır. Tıbbi ürün, doğru olarak verilmeye devam etmelidir. Tıbbi cihaz, tıbbi ürünün çözücüsü olarak kullanılmamaktadır. Ölçüm işlevi amaçlanıyorsa, ilgili ölçüm işlevi CE işareti kapsamında olmalıdır. 			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> Uygun olan durumlarda, cihaz materyalinin açıklaması, ayrıntılı çizimi ve bileşimi, tedarikçisi ve güncellenmiş ürün bilgileri dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD formatında). CE işareti kanıtı ve ölçüm işlevi amaçlanıyorsa, CE işareti kanıtı 4 haneli onaylanmış kuruluş numarasını da içermelidir. Cihaz doğruluğunu, hassasiyetini ve uyumluluğunu gösteren veriler. Uygun olan durumlarda, yeni cihaza ait numune. Cihazın çıkarılma gerekçesi. 			
Not: B.IV.1.c) ile ilgili olarak, ile ilgili olarak, 'yeni farmasötik şekil' meydana getiren herhangi bir değişikliğin bir çeşitleme başvurusu olarak sunulması gerekmektedir.			
B.V RUHSATTA DİĞER RUHSATLANDIRMA PROSEDÜRLERİNDEN KAYNAKLANAN DEĞİŞİKLİKLER			
B.V.a) PMF(Plazma Ana Dosyası)/VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası)			
B.V.a.1 Bir beşeri tıbbi ürünün ruhsat dosyasına yeni, güncellenmiş veya değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının eklenmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bitmiş ürünün özelliklerini etkileyen yeni Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi			II
b) Bitmiş ürünün özelliklerini etkilemeyen yeni Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi		1, 2, 3, 4	IB
c) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına dâhil edilmesi		1, 2, 3, 4	IB
d) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilemediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına dâhil edilmesi	1	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
Şartlar			
1. Güncellenen veya değiştirilen Plazma Ana Dosyasına ait EMA tarafından düzenlenen onay sertifikası vardır.			
Belgeler			
<ol style="list-style-type: none"> PMF Sertifikası ve Değerlendirme Raporunun izin verilen ürün için tamamen geçerli olduğuna; PMF sahibinin PMF Sertifikasını, Değerlendirme raporunu ve PMF dosyasını ruhsat sahibi'ne (Ruhsat sahibinin PMF sahibinden farklı olduğu durumlarda) sunduğuna ve PMF Sertifikası ve Değerlendirme Raporunun Ruhsatı için önceki PMF belgelerinin yerini aldığına dair beyan. PMF Sertifikası ve Değerlendirme Raporu. 			

<p>3. Onaylanan PMF ile birlikte gerçekleşen tüm değişiklikleri özetleyen ve bunların ürüne özgü risk değerlendirmeleri dâhil olmak üzere bitmiş ürünler üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendiren bir uzman beyanı.</p> <p>4. Uygulanabilir olduğu durumlarda, varyasyon başvuru formunda, ruhsat dosyasındaki 'mevcut' ve 'önerilen' PMF EMA Sertifikası (kod numarası) net olarak belirtilmelidir; varyasyon başvuru formunda ayrıca, başvuruya konu olmasalar bile tıbbi ürünün atıfta bulunduğu diğer tüm PMF'ler net olarak belirtilmelidir.</p>			
B.V.a.2 Ruhsat dosyasına yeni, güncellenmiş veya değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının (VAMF) dâhil edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Yeni bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi			II
b) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi		1, 2, 3, 4	IB
c) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilemediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi	1	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
Şartlar			
1. Güncellenen veya değiştirilen Aşı Antijeni Ana Dosyasına ait EMA tarafından düzenlenen onay sertifikası vardır.			
Belgeler			
<p>1. VAMF Sertifikası ve Değerlendirme Raporunun izin verilen ürün için tamamen geçerli olduğuna; VAMF sahibinin VAMF Sertifikasını, Değerlendirme raporunu ve VAMF dosyasını ruhsat sahibi'ne (Ruhsat sahibinin VAMF sahibinden farklı olduğu durumlarda) sunduğuna ve VAMF Sertifikası ve Değerlendirme Raporunun bu Pazarlama Ruhsatı için önceki VAMF belgelerinin yerini aldığına dair beyan.</p> <p>2. VAMF Sertifikası ve Değerlendirme Raporu.</p> <p>3. Onaylanan VAMF ile birlikte gerçekleşen tüm değişiklikleri özetleyen ve bunların ürüne özgü risk değerlendirmeleri dâhil olmak üzere bitmiş ürünler üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendiren bir uzman beyanı.</p> <p>4. Uygulanabilir olduğu durumlarda, varyasyon başvuru formunda, ruhsat dosyasındaki 'mevcut' ve 'önerilen' VAMF EMA Sertifikası (kod numarası) net olarak belirtilmelidir; varyasyon başvuru formunda ayrıca, başvuruya konu olmasalar bile tıbbi ürünün atıfta bulunduğu diğer tüm VAMF'ler net olarak belirtilmelidir.</p>			
C. GÜVENLİLİK, ETKİLİLİK, FARMAKOVİJİLAN DEĞİŞİKLİKLERİ			
C.I BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER			
C.I.1 Bir beşeri tıbbi ürün veya bir sınıf beşeri tıbbi ürünün güvenlilik veya yarar-risk dengesi kapsamındaki konuların çözümünde uygulanan prosedürün sonucunu yansıtmak amacıyla Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan değişiklikler (örneğin, Sendika-Dernek duyuruları)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Beşeri tıbbi ürün, prosedürün tanımlanan amacı kapsamına girer	1	1, 2, 3	IA _{DB}
b) Beşeri tıbbi ürün, prosedürün tanımlanan amacı kapsamına girmez, fakat değişiklik neticesinde prosedür sonucu uygulamaya konur ve ruhsat sahibi tarafından yeni ilave veri sunulması gerekmez		1, 2, 3	IB
c) Beşeri tıbbi ürün, prosedürün tanımlanan amacı kapsamına girmez fakat değişiklik neticesinde, ruhsat sahibi tarafından sunulan yeni ilave verilerle prosedür sonucu uygulamaya konur		1, 3	II
Şartlar			
1. Kurum tarafından talep edilen ifade, varyasyon sonucunda uygulamaya konur ve varyasyon ek bilgi ve/veya ilave değerlendirme gerektirmez.			
Belgeler			
1. Varyasyon başvurusu üst yazısına ek olarak sunulacaklar: Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatı ekli ilgili Komisyon Kararına veya CMDh tarafından varılan anlaşmaya (geçerli ise) referans.			

2. Önerilen Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatının Komisyon Kararına veya CMDh tarafından varılan anlaşmaya (geçerli ise) eklenen ilgili bölümlerle aynı olduğuna dair beyan.			
3. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği***.			
***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.			
C.I.2 Referans üründe yapılan değişikliğin değerlendirilmesini takiben jenerik/hibrid/biyobenzer tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan aynı değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ruhsat sahibi tarafından hiçbir yeni ilave veri sunulmasını gerektirmeyen değişikliklerin uygulanması		1, 2	IB
b) Ruhsat sahibi tarafından sunulacak yeni ilave verilerle (örneğin, karşılaştırılabilirlik) desteklenmesini gerektiren değişikliklerin uygulanması			II
Belgeler			
1. Uygulanabilir olduğunda, varyasyon başvurusunun üst yazısına eklenmiş uluslararası yetkili otorite/Kurum talebi. 2. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği***.			
***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.			
C.I.3 Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR) veya Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasına ilişkin prosedür kapsamında Kurum tarafından yapılan değerlendirmenin sonucunu uygulama amacıyla beşeri tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan değişiklik(ler)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kurum tarafından kabul edilen ifadelerin uygulanması	1	1, 2	IA _{DB}
b) Ruhsat sahibi tarafından sunulacak yeni ek veriler ile doğrulanması gereken değişikliklerin uygulanması		2	II
Şartlar			
1. Kurum tarafından talep edilen ifade, varyasyon sonucunda uygulamaya konur ve varyasyon ek bilgi ve/veya ilave değerlendirme gerektirmez.			
Belgeler			
1. Varyasyon başvurusu üst yazısına ek olarak sunulacaklar: Kurum değerlendirmesine ilişkin referans. 2. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği***.			
***Ambalaj örneği, gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata/izne esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasıdır.			
C.I.4 Kalite, pre-klinik, klinik veya farmakovijilans ile ilgili yeni verilere dayanan Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan değişiklik(ler)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II
Not: Bu varyasyon, varyasyon C.I.13 kapsamında yeni veri sunulduğunda uygulanmaz. Böyle durumlarda Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri ve/veya kullanma talimatındaki değişiklikler varyasyon C.I.13'ün kapsamına girer.			
C.I.6 Terapötik endikasyon(lar)da değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Yeni bir terapötik endikasyonun ilave edilmesi veya onaylı bir terapötik endikasyonun değiştirilmesi			II

b) Bir terapötik endikasyonun çıkarılması			IB
Not: Değişiklik Avrupa Birliği'nin bir beşeri tıbbi ürün veya bir sınıf beşeri tıbbi ürünün güvenlilik veya yarar-risk dengesi kapsamındaki konuların çözümünde kullanılan intikal ettirme prosedürünün sonucunun uygulanması kapsamında gerçekleştiğinde veya (jenerik/hibrid/biyobenzer ürün için) aynı değişiklik referans ürün için yapıldığında, sırasıyla varyasyon C.I.1 ve C.I.2 uygulanır.			
C.I.8 Beşeri tıbbi ürünlerin farmakovijilans sistemi özetinin sunulması veya özette değişiklikler yapılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Farmakovijilans sisteminin özetinin sunulması, Farmakovijilans yetkilisinde değişiklikler (iletişim bilgileri dâhil olmak üzere) ve/veya Farmakovijilans Sistemi Ana Dosyasında (PSMF) yer değişiklikleri		1, 2	IA_{DB}
Belgeler			
1. Farmakovijilans sisteminin özeti veya ilgili unsurların uygun şekilde güncellenmesi: -Başvuran kişi için çalışan, farmakovijilanstı sorumlu kalifiye bir kişinin olduğunun kanıtı ve başvuran kişinin 15/4/2014 tarih ve 28973 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'te yer alan görevleri ve sorumlulukları yerine getirebileceği hususunda gerekli imkânlaraya sahip olduğuna dair başvuran kişi tarafından imzalanmış beyan. -PSMF yeri.			
2. PSMF numarası (mevcutsa)			
C.I.10 Beşeri Tıbbi Ürünlerin Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR)'nun sunulma sıklığı ve/veya tarihinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA_{DB}
Şartlar			
1. Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR)'nun sunulma sıklığı ve/veya tarihindeki değişikliğin CHMP/CMDh/NCA tarafından kabul edilmiş olması.			
Belgeler			
1. Varyasyon başvurusunun üst yazısına ilişik olarak: Kurumun bu durumu kabul etmiş olduğuna dair referans.			
2. PYRDR'nin sunulma sıklığı ve/veya tarihinin tekrar düzeltilmiş hali.			
Not: Bu varyasyon yalnızca, PYRDR'nin mecburi olduğu durumlarda uygulanır.			
C.I.11 Risk yönetim planı dâhil, ruhsat şartları ve yükümlülüklerin sunulması veya bu şartlar ve yükümlülüklerde değişiklik(ler)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kurum tarafından kararlaştırılan ifadenin uygulanması	1	1, 2	IA_{DB}
b) Kurum tarafından belirli bir değerlendirmenin gerekli olduğu durumda ruhsat sahibi tarafından sunulacak yeni ek veri tarafından daha fazla desteklenmesi gereken değişikliklerin uygulanması (*)			II
Şartlar			
1. Bu varyasyon, Kurum tarafından talep edilen faaliyeti uygular ve ek bilgi ve/veya daha fazla değerlendirme sunulmasını gerektirmez.			
Belgeler			
1. Varyasyon başvurusuna eklenen üst yazıda: Kurumun ilgili kararına referans.			
2. Dosyanın ilgili bölümünün güncellenmesi.			
Not: Bu varyasyon sadece risk yönetim planı ve özel durumlarda ruhsatlandırma kapsamındaki koşullar ve/veya yükümlülükler dâhil, ruhsat şartları ve/veya yükümlülükleri ile ilgili sunulan değişiklikleri kapsar. (*) Kurum tarafından talep edilen risk yönetim planının sunulması her zaman belirli bir değerlendirme gerektirir.			
C.I.12 Ek izleme listesindeki beşeri tıbbi ürün için ters üçgen ve açıklayıcı ifadenin ilavesi veya çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA_{DB}
Şartlar			

1. İlgili beşeri tıbbi ürün ek izleme listesine dâhil olmuş veya bu listeden çıkarılmıştır.			
Belgeler			
1. Varyasyon başvurusu üst yazısına eklenecek: Ek izleme listesine bir referans, 2. Değişikliği içeren Kısa Ürün Bilgisi ve kullanma talimatı.			
Not: Bu varyasyon başka bir prosedürün parçası olmadan (örneğin, ruhsat yenileme veya ürün bilgilerini etkileyen varyasyon prosedürü) siyah üçgen ve açıklayıcı ifadenin dâhil olması veya çıkarılmasını içerir.			
C.I.13 Çalışmaların Kuruma gönderilmesini kapsayan bu ekte özel olarak belirtilmeyen diğer değişiklikler (*)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II
Not: Gönderilen verinin Kurum tarafından değerlendirilmesinin Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında değişikliklere yola açtığı durumlarda Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatındaki ilgili değişiklik varyasyonun bir parçasıdır. (*) Bu varyasyon bu ekin diğer bölümleri altındaki Tip 1B olarak düşünülebilen varyasyonlara uygulanmaz.			
D. PMF (Plazma Ana Dosyası)/VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası)			
D.1 VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası) sertifikası sahibinin isminde ve/veya adresinde değişiklik.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1	IA _{DB}
Şartlar			
1. VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası) sertifikası sahibi aynı gerçek veya tüzel kişiler olarak değişmeden kalmalıdır.			
Belgeler			
1. İlgili bir Resmî kurumdan (örneğin, Ticaret Odasından) alınan ve yeni ismin veya yeni adresin belirtildiği Resmî bir belge.			
D.2 PMF (Plazma Ana Dosyası) sertifikası sahibinin isminde ve/veya adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1	IA _{DB}
Şartlar			
1. PMF (Plazma Ana Dosyası) sertifikası sahibi aynı gerçek veya tüzel kişiler olarak değişmeden kalmalıdır.			
Belgeler			
1. İlgili bir Resmî kurumdan (örneğin, Ticaret Odasından) alınan ve yeni ismin veya yeni adresin belirtildiği Resmî bir belge.			
D.3 Mevcut PMF (Plazma Ana Dosyası) sertifikası sahibinin yeni bir PMF sertifikası sahibi ile değiştirilmesi veya yeni bir PMF sertifikası sahibine devredilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{DB}
Belgeler			
1. Mevcut PMF (Plazma Ana Dosyası) sahibinin (devri gerçekleştirenin) ve devrin gerçekleştirildiği (devralan) gerçek ya da tüzel kişinin isimlerini, adreslerini ve önerilen uygulama tarihini içeren taraflarca imzalanmış doküman. 2. EMA (Avrupa İlaç Kurumu) Plazma Ana Dosyası (PMF) Topluluk mevzuatına uygunluk Sertifikasının son sayfasının kopyası. 3. Her iki şirket tarafından imzalanmış olan yeni PMF sahibine ait ticaret sicilinin ilgili bölümü ve Türkçe tercümesi. 4. Her iki şirket tarafından imzalanmış olan ilk PMF (Plazma Ana Dosyası) sertifikasyonundan itibaren PMF belgelerinin tamamının devrine dair teyit. 5. Devralan PMF (Plazma Ana Dosyası) sahibi tarafından imzalanmış, yetkili otorite ve PMF sahibi arasındaki iletişimden sorumlu olan kişinin irtibat bilgilerini içeren yetki belgesi. 6. Varsa, devralan PMF (Plazma Ana Dosyası) sahibi tarafından imzalanmış, bütün açık ve kalan taahhütlerin yerine getirilmesine ilişkin taahhütname.			

D.4 Kan/plazma toplama merkezini içeren kan merkezinin isminde ve/veya adresinde değişiklik.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	1, 2, 3	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. Kan merkezi aynı gerçek veya tüzel kişiler olarak değişmeden kalmalıdır.</p> <p>2. Değişiklik idari olmalıdır (örneğin, birleşme, devir); kan/plazma toplayan merkez veya kan merkezinin aynı kalması şartıyla kan merkezinin isminde değişiklik.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. Söz konusu değişikliğin kan merkezinin kalite sisteminde herhangi bir değişikliğin olmadığına dair imzalı beyan.</p> <p>2. Toplama merkezleri listesinde bir değişiklik olmadığına dair imzalı beyan.</p> <p>3. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın güncellenmiş ilgili bölümleri ve ekleri.</p>			
D.5 PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda yer alan kan merkezine ait bir kan/plazma toplayan merkezin ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3	IB
<p>Şartlar</p> <p>1. Kan/plazma toplama merkezine ilişkin viral marker için son 3 yılı kapsayan epidemiyolojik veri. Merkez yeni açıldıysa veya yeni veri henüz sağlanamadığında, bir sonraki yıllık güncelleme sırasında epidemiyolojik verinin sağlanacağına dair beyan.</p> <p>2. Merkezin, kan merkezi ve PMF sahibi arasındaki standart sözleşmede belirtildiği gibi, kan merkezine ait diğer merkezlerdeki koşullarla aynı koşullar altında gerçekleştirildiğine dair beyan.</p> <p>3. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.</p>			
D.6 Kan/plazma toplanması veya bağışların ve plazma havuzlarının test edilmesinde kullanılan merkez(ler)in çıkarılması ve statülerinin (işler durumda veya değil) değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	1	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. Statünün çıkarılma veya değiştirilme nedeni GMP uygunluk durumu ile ilgili olmamalıdır.</p> <p>2. Statünün işlemeyen durumdan işler duruma değişmesi halinde, ilgili merkez(ler) denetim açısından mevzuata uygun olmalıdır.</p>			
<p>Belgeler</p> <p>1. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.</p>			
D.7 PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda yer almayan kanın/plazmanın toplanması için yeni bir kan merkezinin ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II
D.8 PMF'te yer alan bir merkez içerisindeki bağışların ve/veya plazma havuzlarının test edilmesi için bir kan merkezinin yenisiyle değiştirilmesi veya yenisinin ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2	IB
<p>Belgeler</p> <p>1. Testlerin aynı standart çalışma yöntemleri (SOPler) ve/veya kabul edilmiş olan test yöntemlerini izleyerek gerçekleştirildiğine dair beyan.</p> <p>2. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekler.</p>			
D.9 PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda yer alan bağış ve/veya plazma havuzunun test edilmesi için yeni bir kan merkezinin ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

D.10 Plazmanın depolandığı bir kuruluşun yenisiyle değiştirilmesi veya yenisinin ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2	IB
Belgeler			
1. Depolama merkezinin hâlihazırda kabul edilmiş olan merkezdekilerle aynı standart çalışma yöntemi (SOP) kullanıldığına dair beyan. 2. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.			
D.11 Plazmanın depolandığı bir kuruluşun çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1	IA
Şartlar			
1. Çıkarılma nedeni GMP uygunluk durumu ile ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.			
D.12 Plazmanın naklinde rolü olan bir şirketin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1	IB
Belgeler			
1. Nakliye şirketini kullanan bütün kan kuruluşlarının listesi, nakliyenin uygun koşullar altında yapılmasını sağlayan sistemin özeti (zaman, ısı ve GMP uygunluğu) ve nakliye koşullarının valide olduğunun teyidini de içeren, PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.			
D.13 Plazmanın nakliyesinde yer alan bir şirketin çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1	IA
Şartlar			
1. Çıkarılma nedeni GMP uygunluk durumu ile ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.			
D.14 Bireysel bağışların test edilmesi için yeni bir test kiti olarak veya mevcut bir test kitinin yenisiyle değiştirilmesi şeklinde, CE işaretli bir test kitinin ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA
Şartlar			
1. Yeni test kiti CE işaretlidir.			
Belgeler			
1. Kitin kullanıldığı test yerlerinin listesi. 2. "Bir PMF için bilimsel veri gereksinimlerine ilişkin kılavuz" (Guideline on the scientific data requirements for a PMF-EMA)'da talep edilen testler kapsamında güncellenen bilgiler dâhil, PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.			
D.15 Bireysel bağışların test edilmesinde kullanılacak CE işaretli olmayan yeni bir test kitinin ilave edilmesi veya mevcut bir test kitinin CE işaretli olmayan yenisiyle değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bağışların testi için yeni test kiti daha önce herhangi bir kan merkezi için PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda onaylanmadıysa			II
b) Yeni test kiti bağışların test edilmesi için PMF'te yer alan diğer kan merkez(ler)i için onaylandıysa		1, 2	IA
Belgeler			
1. Kitin halihazırda kullanıldığı merkezlerin listesi ve kitin kullanılacağı test merkezlerinin listesi.			

2. Test hakkında 'PMF gereklilikleri için bilimsel veri hakkında kılavuz (Guideline on the scientific data requirements for a PMF-EMA)'da talep edildiği şekilde güncellenen bilgiler dâhil, PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekler.			
D.16 Havuzların test edilmesi için kullanılan kitin/yöntemin değiştirilmesi (antikor veya antijen veya NAT (nükleik asit) testi)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II
D.17 Envanter tutma işleminin uygulamaya konulması veya genişletilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. Envanter tutma işlemi daha katı bir prosedürdür (örneğin, donörlerin sadece - yeniden test edilmesinin ardından - serbest bırakılması).</p> <p>Belgeler</p> <p>1. Envanter tutma işleminin uygulamaya konulması veya süresinin uzatılmasının gerekçesi, envanter tutma işleminin gerçekleştirildiği yerler, prosedürde değişiklik yapılan yerler ve yeni koşullarını da kapsayan bir karar ağacının eklendiği PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri.</p>			
D.18 Envanter tutma süresinin kaldırılması veya sürenin kısaltılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1	IB
<p>Belgeler</p> <p>1. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri.</p>			
D.19 Kan torbaları veya şişelerinin yenisiyle değiştirilmesi veya yenisinin ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) CE işaretli olan yeni kan torbaları veya şişeleri için	1, 2	1	IA
b) CE işaretli olmayan yeni kan torbaları veya şişeleri için			II
<p>Şartlar</p> <p>1. Kan torbaları veya şişeleri CE işaretlidir.</p> <p>2. Kan torbaları veya şişelerindeki kanın kalite kriterleri değişmeden aynı kalır.</p> <p>Belgeler</p> <p>1. Kan torbaları veya şişelerinin ve üreticisinin ismi, antikoagülan çözelti spesifikasyonları, CE işaretinin teyidi ve kan torbaları veya şişelerinin kullanıldığı kan merkezlerinin ismini içeren, PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.</p>			
D.20 Depolama/nakliyede değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Depolama ve/nakliye koşulları	1	1	IA
b) Plazma için maksimum depolama süresi	1, 2	1	IA
<p>Şartlar</p> <p>1. İnsan Plazması Fraksinasyonu için Avrupa Farmakopesindeki gerekliliklere uyumlu olmalı ve yapılan değişiklik, koşulları sıkılaştırmalıdır.</p> <p>2. Maksimum depolama süresi değişiklik öncesinden daha kısadır.</p> <p>Belgeler</p> <p>1. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri (Yeni koşulların ayrıntılı açıklamasını, depolama/nakliye koşullarının geçerli validasyonunu ve geçerli olduğunda değişikliğin yapıldığı kan kuruluşunun (kuruluşlarının) ismini içeren)</p>			
D.21 Bu uygulamanın viral risk değerlendirmesi üzerinde önemli bir etki oluşturduğunda viral markerların uygulamaya konulması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II
D.22 Plazma havuzu hazırlığında değişiklik (örneğin, üretim yöntemi, havuzun büyüklüğü, plazma havuzu örneklerinin depolanması)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1	IB

Belgeler

1. PMF (Plazma Ana Dosyası)'nın ilgili güncellenmiş bölümleri.

D.23 Bağışın (bağışların) retrospektif olarak süreçten hariç tutulmuş olması gerektiğinin belirlenmesi durumunda atılacak adımlar ('geriye bakma' prosedürü).	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II