

Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik

Sağlık Bakanlığından:

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

Madde 1 — Bu Yönetmeliğin amacı, ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak değişiklik başvurularında uygulanacak kuralları ve uygulama esaslarını belirlemektir.

Kapsam

Madde 2 — Bu Yönetmelik, ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünlerdeki Tip IA; Tip IB ve Tip II değişiklikleri için ruhsat sahibi ve ruhsatlandırma başvurusunda bulunmuş gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

Aşağıdaki hususlar bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır:

- a) Bu Yönetmeliğin EK-2'sinde belirtilen ilave başvurular,
- b) 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 5 ve 15 inci maddeleri kapsamındaki ruhsat sahibi değişiklikleri.

Dayanak

Madde 3 — Bu Yönetmelik 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununa, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin (k) bendine ve 13/12/1983 tarihli ve 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 43 üncü maddesine dayanılarak;

Avrupa Birliğinin beşeri tıbbi ürünler ile ilgili mevzuatına uyum sağlanması amacıyla, 1084/2003 EC sayılı tıbbi ürünlerin ruhsatlarında değişikliklerin incelenmesi hakkındaki Tüzüğe paralel olarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

Madde 4 — Bu Yönetmeliğin uygulanmasında;

Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,

Kanun: 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununu,

Beşeri Tıbbi Ürün/Ürün: Hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonunu,

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürün: Bakanlıkça onaylanmış, kullanıma hazır şekilde, özel bir ambalajda ve belirli bir isim ile pazara sunulan beşeri tıbbi ürünü,

Değişiklik: 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8, 9, 10, 11 ve 12 nci maddelerinde bahsedilen belgelerin içeriklerinde yapılan değişiklikleri,

Küçük Değişiklikler (Tip IA ve Tip IB): Ruhsatlandırılmış ve ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünler için EK-1'de sıralanan şartları ve aynı ekte yer alan şartları karşılayan değişiklikleri,

Büyük Değişiklikler (Tip II): Ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünlerde yapılan Tip I küçük değişiklik kapsamına girmeyen ve EK-2'de sıralanan koşullar

kapsamında yeni ruhsat başvurusu gerektiren durumlar dışında kalan değişiklikleri,

Acil Güvenilirlik Kısıtlamaları: Tıbbi ürünün güvenli kullanılması ile ilgili yeni bilgiler nedeni ile özellikle kısa ürün bilgileri (KÜB), endikasyonlar, kullanım şekli ve dozu, kontrendikasyonlar, uyarılar ve geri çekme gibi ürün bilgilerinden bir veya bir kaçında meydana gelen ara değişiklikleri,

ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Değişiklik Başvurularının Değerlendirilmesi

Tip IA küçük değişikliklerin değerlendirilmesi

Madde 5 — Başvuru sahibi;

- a) Tip IA küçük değişiklik için aşağıdaki bilgi ve belgelerle birlikte, EK-1 'de belirtilen değişiklik numarasını referans göstererek Bakanlığa başvuruda bulunur:
- 1) Değişiklik nedeni ile değiştirilenler de dahil gerekli her türlü belge,
 - 2) Ürüne ilişkin değişikliğin kabul edildiği ülkelerin listesi/kararları,
 - 3) Yapılacak başvurulara ait ücret makbuzları.
- b) Başvuru sadece tek bir Tip IA değişikliğini içerecektir. Bir ürün için birden fazla Tip IA değişikliği yapılacaksa, istenilen her bir Tip IA değişiklik için ayrı bir başvuru yapılmalı; bu tip her bir başvuruda diğer başvurular referans gösterilir.
- c) Yapılan bir Tip IA küçük değişikliğin, birbirine bağlı başka Tip IA değişikliklere neden olduğu durumlarda, birbirlerine bağlı olan Tip IA değişikliklerin aralarındaki bağlantıların tanımını da içermek kaydı ile tek bir Tip IA başvurusunda bulunulabilir.
- d) Bir değişiklik kısa ürün bilgileri, etiket/ambalaj ve kullanma talimatına bağlı bilgilerin yeniden düzenlenmesini gerektiriyorsa, bunlar değişikliğin parçası olarak dikkate alınır.
- Yukarıda belirtilen koşulları karşılayan bir başvurunun, Bakanlığa ulaşmasından itibaren ondört (14) gün içerisinde Bakanlık tarafından geçerliliği onaylanır ve başvuru sahibine bildirilir. Bakanlık, 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 5 inci maddesine göre ruhsat almış ürünün ruhsatını gerektiğinde günceller.

Tip IB küçük değişikliklerin değerlendirilmesi

Madde 6 — Başvuru sahibi;

- a) Tip IB küçük değişiklik için aşağıdaki bilgi ve belgelerle birlikte, EK-1 'de belirtilen değişiklik numarasını referans göstererek Bakanlığa başvuruda bulunur:
- 1) Değişiklik nedeni ile değiştirilenler de dahil gerekli her türlü belge,
 - 2) Ürüne ilişkin değişikliğin kabul edildiği ülkelerin listesi/kararları,
 - 3) Yapılacak başvurulara ait ücret makbuzları.
- b) Başvuru sadece tek bir Tip IB değişikliğini içerecektir. Bir ürün için birden fazla Tip IB değişikliği yapılacaksa, istenilen her bir Tip IB değişiklik için ayrı bir başvuru yapılmalı, bu tip her bir başvuruda diğer başvurular referans gösterilir.
- c) Yapılan bir Tip IB küçük değişikliğin, birbirine bağlı başka Tip IA veya Tip IB değişikliklere neden olduğu durumlarda, birbirlerine bağlı olan Tip I değişikliklerin aralarındaki bağlantıların tanımını da içermek kaydı ile tek bir Tip IB başvurusunda bulunulabilir.
- d) Bir değişiklik kısa ürün bilgileri, etiket/ambalaj ve kullanma talimatına bağlı bilgilerin yeniden düzenlenmesini gerektiriyorsa, bunlar değişikliğin parçası olarak dikkate alınır.
- Yukarıda belirtilen koşulları karşılayan bir başvuru, Bakanlığa ulaştığında otuz (30) gün içerisinde değerlendirilir, başvuru sahibine değişikliğe ilişkin görüş bildirilmez ise, değişiklik kabul edilmiş sayılır. Bakanlık, yapılan değişikliğin uygun bulunmadığı durumlarda gerekçeli kararı otuz (30) gün içerisinde başvuru sahibine bildirir. Başvuru sahibi, durumun kendisine bildirilmesinden itibaren otuz (30) gün içerisinde ret gerekçesine itiraz etme veya değişiklik başvurusunu yenileme hakkına sahiptir. Yenilenen başvurular Bakanlıkça, otuz (30) gün içinde değerlendirilir. Başvuru sahibi, bu süre içerisinde, Bakanlığa başvuruda bulunmadığı takdirde ilgili değişiklik başvurusu reddedilmiş sayılır. Bakanlık, 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 5 inci maddesine göre ruhsat almış ürünün ruhsatını gerektiğinde günceller.

Tip II büyük değişikliklerin değerlendirilmesi

Madde 7 — Başvuru sahibi;

- a) Tip II büyük değişiklik için aşağıdaki bilgi ve belgelerle birlikte Bakanlığa başvuruda bulunur:
- 1) Ruhsatlandırmaya esas teşkil eden ve 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8, 9, 10, 11 ve 12 nci maddelerindeki bilgi, belge ve destekleyici dokümanlar,
 - 2) Başvurulan değişikliği destekleyici veriler,
 - 3) Başvurunun sonucu olarak düzeltme yapılmış tüm dokümanlar,

4) Başvurulan değişikliğe göre ilave yapılan veya güncelleştirilen uzman raporları/genel bilgiler,
5) Ürüne ilişkin değişikliğin kabul edildiği ülkelerin listesi/görüşleri,
6) Yapılacak başvurulara ait ücret makbuzları.

b) Başvuru sadece tek bir Tip II değişiklik ile ilgili olmalıdır. Bir tek pazarlama yetkisi için birden fazla Tip II değişikliği yapılacaksa, istenilen her bir Tip II değişikliği için ayrı başvuru yapılmalı; bu tip her bir başvuruda diğer başvurular referans gösterilir.

c) Yapılan bir Tip II büyük değişikliğin, birbirine bağlı başka Tip II veya Tip II değişikliklere neden olduğu durumlarda, birbirlerine bağlı olan Tip II değişikliklerin aralarındaki bağlantıların tanımını da içermek kaydı ile tek bir Tip II başvurusunda bulunulabilir.

d) Bir değişiklik kısa ürün bilgileri, etiket/ambalaj ve kullanma talimatına bağlı bilgilerin yeniden düzenlenmesini gerektiriyorsa, bunlar değişikliğin parçası olarak dikkate alınır.

Yukarıda belirtilen koşulları karşılayan bir başvuru, Bakanlığa ulaştığında, altmış (60) gün içerisinde değerlendirilerek başvuru sahibine bir görüş bildirilir. Bu süre, özellikle güvenilirlik hususunun aciliyeti göz önünde tutularak kısaltılabilir. Bakanlıkça bu görüşün hazırlanması sırasında, ek bilgi talebinde bulunulması halinde, değerlendirme süresi askıya alınır.

Terapötik endikasyonlara ilave veya değişiklikler olması durumunda, bu süre doksan (90) güne uzatılabilir.

Bakanlık alınan olumlu kararını veya yapılan değişikliğin uygun bulunmadığı durumlarda gerekçeli kararını altmış (60) gün içerisinde başvuru sahibine bildirir.

Başvuru sahibi, durumun kendisine bildirilmesinden itibaren otuz (30) gün içerisinde ret gerekçesine itiraz etme veya değişiklik başvurusunu yenileme hakkına sahiptir. Başvuru sahibi, bu süre içerisinde, Bakanlığa başvuruda bulunmadığı takdirde ilgili değişiklik başvurusu reddedilmiş sayılır.

Bakanlık, terapötik endikasyonlara ilave veya değişiklikler olması durumunda alınan olumlu kararını veya yapılan değişikliğin uygun bulunmadığı durumlarda gerekçeli kararını doksan (90) gün içerisinde başvuru sahibine bildirir.

Ürünün güvenilirliğine ilişkin değişikliklerle ilgili kararlar, Bakanlıkça öngörülen süre içinde ruhsat sahibine bildirilerek yürürlüğe konulur.

Bakanlık, 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 5 inci maddesine göre ruhsat almış ürünün ruhsatını gerektiğinde günceller.

Beşeri grip aşılı

Madde 8 — 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine göre ruhsatlandırılan grip aşılındaki değişikliklerle ilgili; başvuru sahibi tarafından yapılan değişiklik başvurusu, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin EK-1 Modül 3'ünde belirtilen esaslara göre Bakanlıkça otuz (30) gün içinde değerlendirilir. Bakanlık ruhsat sahibinden ilave bilgi ve belgeler isteyebilir. Bu bilgi ve belgelerin sunulmasını takiben birinci fıkrada belirtilen değerlendirme süresi kaldığı yerden işlemeye devam eder ve değerlendirme sonuçlandırılır.

Beşeri hastalıklar ile ilgili salgın durumlar

Madde 9 — Grip virüsü ile ilgili salgın durumunun Dünya Sağlık Örgütü, Türkiye ve Avrupa Birliği tarafından kabul edilmesi halinde, Bakanlık istisnai olarak geçici bir süre için kabul edilecek beşeri grip aşılına ilişkin yapılacak değişiklik başvurusunu yapıldıktan sonra ve bu Yönetmeliğin 8 inci maddesinde belirtilen prosedürün bitiminden önce değerlendirir. Bununla birlikte başvuru sahibi, tamamlanmış klinik güvenilirlik ve etkin verileri bu prosedür sürecinde sunabilir. Beşeri grip virüsü dışındaki beşeri hastalıklarla ilgili salgın durumlarında, bu Yönetmeliğin 8 inci maddesi gereğince değişiklikler tamamlandıktan sonra gerekli işlemler yapılır.

Acil güvenilirlik kısıtlamaları

Madde 10 — Acil güvenilirlik kısıtlamaları aşağıdaki şekilde uygulanır:

a) Ruhsat sahibi, acil güvenilirlik kısıtlamaları alınmasını gerektirecek, halk sağlığı ve hayvan sağlığına karşı bir risk bulunması durumunda derhal Bakanlığı bilgilendirir. Bakanlık, bilgilerin alınmasından itibaren 24 saat içerisinde herhangi bir geri bildirimde bulunmaz ise acil güvenilirlik kısıtlamaları kabul edilmiş sayılır.

Acil güvenilirlik kısıtlamalarını yansıtan ilgili değişiklik başvurusu, acil güvenilirlik kısıtlamalarının başlatılmasından itibaren ivedilikle ve her halükarda en geç onbeş (15) gün içinde bu Yönetmeliğin 7 nci maddesinde belirtilen prosedürlerin uygulanması için Bakanlığa sunulur.

b) Bakanlık acil güvenilirlik kısıtlamaları uyguladığı hallerde, başvuru sahibi, Bakanlığın uyguladığı

güvenilirlik kısıtlamalarını göz önünde bulundurarak değişiklik için bir başvuru yapmak zorundadır. Acil güvenilirlik kısıtlamalarını yansıtan ilgili değişiklik başvurusu, değişikliği destekleyen uygun belgelerde dahil olmak üzere acil güvenilirlik kısıtlamalarının başlatılmasından itibaren ivedilikle ve her halükarda en geç onbeş (15) gün içinde bu Yönetmeliğin 7 nci maddesinde belirtilen prosedürlerin uygulanması için Bakanlığa sunulur.

Acil güvenilirlik kısıtlamaları, Bakanlık tarafından onaylanmış zaman dilimi içerisinde uygulamaya konulur.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Çeşitli ve Son Hükümler

Gizlilik

Madde 11 — Ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak değişiklik başvurularında başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgiler gizlidir. Bilgilerin gizliliğinin korunması Bakanlığın sorumluluğundadır.

Cezai müeyyideler

Madde 12 — Bu Yönetmelik hükümlerine uymayanlar hakkında Türk Ceza Kanunu ve ilgili diğer mevzuat hükümleri uygulanır.

Kılavuz

Madde 13 — Bakanlık, gerektiği durumlarda bu Yönetmeliğin uygulanmasına yönelik kılavuz yayımlar ve günceller.

Geçici Madde 1 — Bu Yönetmelik yürürlüğe girmeden önce yapılan ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünlerdeki değişikliklere dair başvurular başvurunun yapıldığı tarihte yürürlükte olan mevzuat hükümlerine göre değerlendirilir.

Yürürlük

Madde 14 — Bu Yönetmelik, 30/6/2005 tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

Madde 15 — Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

EK-1**MADDE 5 VE 6 KAPSAMINDA YAPILACAK OLAN TİP IA VE TİP IB KÜÇÜK DEĞİŞİKLİKLERİN LİSTESİ VE ŞARTLARI**

1. Başvuru sahibinin isminde ve/veya adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1	IA
Şartlar		
○ 1. Başvuru sahibi aynı gerçek veya tüzel kişiler olarak değişmeden kalmalıdır.		

2. Beşeri tıbbi ürün isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1	IB
Şartlar		
○ 1. Piyasada mevcut beşeri tıbbi ürün isimleri veya uluslararası tescilli olmayan ismi (INN) ile karışıklığa yol açmamalı.		

3. Etkin madde isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1	IA
Şartlar		

<ul style="list-style-type: none">1. Etkin madde değişmeden aynı kalmalıdır.		
4. Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikasının olmadığı durumda etkin madde üreticisinin isminde ve/veya adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1	IA
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none">1. Üretim yeri değişmeden aynı kalmalıdır.		

5. Bitmiş ürün üreticisinin isim ve/veya adres değişikliği	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1	IA
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none">1. Üretim yeri değişmeden aynı kalmalıdır.		

6. ATC kodunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1	IA
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none">1. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından ATC Kodunun kabulüne veya düzeltilmesine ilişkin değişiklik olması.		

7. Bitmiş ürün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim yeri değişikliği veya ilavesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Farmasötik formların tüm tipleri için sekonder ambalajlama yeri	1	IA
b) Primer ambalajlama yeri		
1. Katı farmasötik formlar, örneğin; tabletler ve kapsüller,	1,2,4	IA
2. Yarı-katı veya sıvı farmasötik formlar,	1,2,4	IB
3. Sıvı farmasötik formlar, (süspansiyonlar, emülsiyonlar)	1,2,3,4	IB
c) Seri serbest bırakma haricinde diğer tüm üretim operasyonları	1,3,4	IB
Şartlar		
○ 1. Üretim yerinin (ilgili farmasötik formu veya ürünü üretmek için) uygunluğunu gösterir GMP belgesi ve son üç yılda gerçekleştirilmiş denetleme raporunun olması.		
○ 2. Ürünün steril bir ürün olmaması.		
○ 3. Validasyon planının mevcut olması veya yeni üretim yerinde endüstriyel boyutta üretilen en az üç serinin validasyonunun mevcut protokole göre tamamlanmış olması.		
○ 4. Ürün, biyolojik bir beşeri tıbbi ürün olmamalıdır.		

8. Bitmiş ürünün seri serbest bırakma düzenlemelerinde ve kalite kontrol testlerinde yapılan değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Seri kontrolün/analizlerin yapıldığı yerin değiştirilmesi veya yeni bir yerin ilave edilmesi	2,3,4,	IA

b) Serinin serbest bırakılmasından sorumlu bir üreticinin değiştirilmesi veya yeni bir sorumlu üretici ilave edilmesi		
1. Seri kontrolünü / analizini içermeyen	1,2	IA
2. Serinin kontrolünü / analizini içeren	1,2,3,4	IA
Şartlar		
○ 1. Serinin serbest bırakılmasından sorumlu üreticinin bulunduğu ülkede yerleşik olduğuna dair alınan beyan.		
○ 2. Bu üretim yeri uygun bir şekilde onaylanmış olmalıdır.		
○ 3. Ürün biyolojik bir beşeri tıbbi ürün olmamalıdır.		
○ 4. Eski üretim yerinden yeni üretim yerine veya yeni test laboratuvarına yöntem transferinin tamamlanmış olduğunun beyanı.		

9. Herhangi bir üretim yerinin çıkarılması (bir etkin madde, ara ürün veya bitmiş ürün, ambalajlama tesisi, serinin serbest bırakılmasından sorumlu üretici, seri kontrolünün yapıldığı tesis de dahil olmak üzere)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	Yok	IA

10. Etkin maddenin üretim yöntemindeki küçük değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1,2,3	IB
Şartlar		

<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Etkin maddenin impürite profilinde veya fizikokimyasal özelliklerinde kalitatif ve kantitatif değişiklik olmamalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Etkin madde biyolojik bir madde olmamalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 3. İlgili sentez yöntemi değişmeden aynı kalmalıdır, örneğin, ara ürünler değişmeden aynı kalmalıdır. Bitkisel beşeri tıbbi ürünlerde ise coğrafi kaynak, bitkisel maddenin üretimi ve üretim şekli değişmeden aynı kalmalıdır. 		
11.Etkin maddenin veya ara ürünün seri boyutunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a)Ruhsatlandırma sırasında onaylanan orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kata kadar	1,2,3,4	IA
b)Seri boyutunun azaltılması	1,2,3,4,5	IA
c)Ruhsatlandırma sırasında onaylanan orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kattan fazla	1,2,3,4	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Üretim yöntemlerinde yapılan tüm değişiklikler sadece ölçek büyümeye bağlı olmalıdır. Örneğin, farklı büyüklükte ekipman kullanımı. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Öngörülen seri boyutu için en az iki serinin spesifikasyonlarına göre test sonuçları olmalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 3. Etkin madde biyolojik bir madde olmamalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 4. Değişiklik üretim işleminin tekrarlanabilirliğini etkilememelidir. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 5. Değişiklik, üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucu veya stabilite nedeni ile olmamalıdır. 		

12.Bir etkin maddenin veya etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesi/ara ürün veya kimyasalın spesifikasyonlarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1,2,3,	IA
	2,3	IB
b) Spesifikasyona yeni bir test parametresinin ilavesi		
1. Etkin maddenin	2,4,5	IB
2. Etkin maddenin üretim sürecinde kullanılan bir başlangıç maddesinin/ara ürünün/kimyasalın	2,4	IB

Şartlar		
○ 1. Bu değişiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan önceki değerlendirme sonucu olmamalıdır (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü için yapılan).		
○ 2. Söz konusu değişiklik üretim esnasında oluşan beklenilmeyen olayların sonucu olmamalıdır.		
○ 3. Herhangi bir değişiklik mevcut onaylı limitler içerisinde olmalıdır.		
○ 4. Herhangi bir test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.		
○ 5. Etkin madde biyolojik bir madde olmamalıdır.		
13. Etkin madde veya etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesi, ara ürün veya kimyasalın test prosedüründe değişiklik yapılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler	1,2,3,5	IA
b) Bir test prosedürü değiştirilmesi veya ilave edilmesini de içeren analiz metodunda yapılan diğer değişiklikler	2,3,4,5	IB
Şartlar		
○ 1. Analiz metodu değişmeden aynı kalmalıdır. Örneğin, kolon boyu veya sıcaklığı değişebilir ancak kolon tipi veya analiz metodu değişmemelidir. Yeni hiçbir safsızlık saptanmamalıdır.		
○ 2. İlgili kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirilmiş uygun revalidasyon çalışmaları.		
○ 3. Yöntem validasyon sonuçları yeni test prosedürünün en azından eski prosedürle eşdeğer olduğu göstermelidir.		
○ 4. Herhangi bir test prosedürü standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.		
○ 5. Etkin madde, başlangıç materyali, ara ürün veya kimyasal biyolojik bir madde olmamalıdır.		

14. Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikasının bulunmadığı etkin maddenin veya etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç materyalinin/ara ürün/kimyasalın/ara ürünün üreticisinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
--	---	----------------------

a) Önceden onaylı üreticinin üretim yerinde değişiklik (değişiklik veya ilave)	1,2,4	IB
b) Yeni üretici (değişiklik veya ilave)	1,2,3,4	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Spesifikasyonlar (in-proses kontrolleri, tüm materyallerin analiz metotları da dahil olmak üzere), üretim yöntem (seri boyutu da dahil olmak üzere) ve detaylı sentez yöntemi önceden onaylanmış olanlarla aynı olmalıdır. ○ 2. İnsan veya hayvan orijinli materyallerin kullanıldığı işlemlerde üretici, viral güvenlik veya mevcut insanda kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünler aracılığıyla hayvan spongiform ensefalopati maddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki mevzuata uygunluk değerlendirmesinin gerekli olduğu herhangi yeni bir tedarikçi kullanmaz. ○ 3. Mevcut veya yeni etkin madde üreticisi bir etkin madde ana dosyası (EMAD) kullanmamalıdır. ○ 4. Değişiklik biyolojik bir etkin madde içeren bir beşeri tıbbi ürüne ait olmamalıdır. 		
15. Etkin madde veya etkin maddenin üretim metodunda kullanılan başlangıç materyali / ara ürün /kimyasal için yeni veya güncellenmiş bir Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası beyanı	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Mevcut onaylanmış bir üreticiden	1,2,4	IA
b) Yeni bir üreticiden (değiştirme veya ilave)		
1. Steril madde	1,2,3,4	IB
2. Diğer maddeler	1,2,3,4	IA
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Bitmiş ürün serbest bırakılma ve raf ömrü süresine ait spesifikasyonları değişmeden aynı kalır. ○ 2. Eğer uygulanabilir ise, impüriteler için değiştirilmemiş ilave (Avrupa Farmakopesi için) spesifikasyonlar ve ürüne ait spesifik şartlar (örneğin, parçacık büyüklük profilleri, polimorfik form). 		

- 3. Eğer tekrar test süresi Avrupa Farmakopesi yeterlilik sertifikasında yoksa veya tekrar- test süresini destekleyen veriler sağlanmamış ise. etkin madde kullanımından önce derhal test edilmelidir.
- 4. Bu etkin maddenin, başlangıç materyalin / kimyasalın / ara ürünün üretim metodu viral güvenlik değerlendirmesi gerektiren bir hayvan veya insan orijinli materyallerin kullanımını içermemelidir.

16. Mevcut onaylanmış bir üretici ve mevcut onaylanmış üretim metodu için etkin madde veya etkin madde üretim sürecindeki başlangıç materyali/ ara ürün / kimyasal için yeni veya güncellenmiş bir TSE Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası beyanı	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
Şartlar	Yok	IA
17. Değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Etkin maddenin tekrar test edilme periyodunda	1,2,3	IB
b) Etkin madde için saklama koşullarında	1,2	IB
Şartlar :		
○ 1. Stabilite çalışmaları, stabilite rehberi doğrultusunda yapılmış olmalıdır. Bu çalışma sonuçları onaylanmış ilgili spesifikasyonlara uygun olmalıdır.		
○ 2. Değişiklik üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucu veya stabilite nedeni ile olmamalıdır.		
○ 3. Etkin madde biyolojik madde olmamalıdır.		

18. Bir yardımcı maddenin karşılaştırılabilir başka bir yardımcı madde ile değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
--	---	----------------------

	1,2,3,4,5	IB
Şartlar :		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Yardımcı maddenin işlevsel karakteristikleri aynı olmalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Minimum iki pilot seri üzerinden belirlenen yeni ürünün çözünme profili eski ürünün çözünme profili ile karşılaştırılabilir nitelikte olmalıdır. Profillerin karşılaştırılmasında önerilen farklılıkların olmadığı Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlilik ile ilgili mevzuata göre belirlenir. Çözünme testinin uygulanabilir olmadığı bitkisel beşeri tıbbi ürünler için, yeni ürünün dağılma süresi eski ürünün dağılma süresi ile karşılaştırılabilir. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 3. Herhangi bir yardımcı madde viral güvenlik veri değerlendirmesi gerektiren hayvan veya insan orijinli materyallerin kullanımını içermemelidir. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 4. Biyolojik etkin madde içeren beşeri tıbbi ürün için geçerli değildir. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 5. Stabilitate rehberine uygun olan stabilite çalışmalarına en az iki pilot ölçekle veya endüstriyel ölçekli seriler ile başlanmalı ve en az üç aylık tatmin edici stabilite verileri olmalı. Bu çalışmaların tamamlanacağı garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü sonunda eğer spesifikasyonları dışında veri elde edilmişse veya spesifikasyonların dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin Bakanlığa derhal sunulacağına dair taahhüt verilmelidir. 		
19. Bir yardımcı maddenin spesifikasyonunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1,2,3	IA
	2,3	IB
b)Spesifikasyona yeni bir test parametresi ilavesi	2,4,5,	IB
Şartlar :		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Bu değişiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan değerlendirme sonucu olmamalıdır (Örneğin, prosedür esnasında ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü için yapılan). 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Değişiklik üretim esnasında ortaya çıkan beklenilmeyen olayların sonucu olmamalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 3. Herhangi bir değişiklik mevcut onaylanmış limitler içerisinde olmalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 4. Herhangi bir test metodu standart olmayan yeni bir tekniği veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir tekniği dikkate almaz. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 5. Değişiklik aşular veya biyolojik bir yardımcı maddenin yerine geçecek maddeyi içermemelidir. 		

20. Bir yardımcı maddenin test prosedüründe değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir test prosedüründe küçük değişiklikler	1,2,3,5	IA
b) Biyolojik bir yardımcı madde için onaylanmış bir test prosedüründe küçük değişiklikler	1,2,3	IB
c) Onaylanmış bir test prosedürünün yeni bir test prosedürü ile değiştirilmesi de dahil olmak üzere, test prosedüründeki diğer değişiklikler	2,3,4,5	IB
Şartlar :		
○ 1. Analiz metodu değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin, kolon boyu veya sıcaklığı değişebilir, ancak kolon tipi veya analiz metodu değişmemelidir).		
○ 2 Uygun revalidasyon çalışmaları ilgili kılavuzlara göre gerçekleştirmelidir.		
○ 3. Yöntem validasyon sonuçları yeni test prosedürünün en azından eski prosedürle eşdeğer olduğunu göstermelidir.		
○ 4. Herhangi bir test prosedürü standart olmayan yeni bir tekniği veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir tekniği dikkate almaz.		
○ 5. Madde biyolojik bir yardımcı madde olmamalıdır.		
21. Bir yardımcı madde için yeni veya güncellenmiş bir Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası beyanı	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Mevcut onaylanmış bir üreticiden	1,2,3	IA
b) Yeni bir üreticiden (değiştirme veya ilave)		
1. Steril madde	1,2,3	IB
2. Diğer maddeler	1,2,3	IA
Şartlar :		
○ 1. Bitmiş ürünün serbest bırakılması ve raf ömrü süresine ait spesifikasyonları değişmeden aynı kalmalıdır.		
○ 2. Eğer uygulanabilir ise, ürüne ait spesifik şartlar için (örneğin, parçacık büyüklük profilleri, poliformik form) değiştirilmemiş ilave (Avrupa Farmakopesi'si için) spesifikasyonlar		

- o 3. Söz konusu yardımcı maddenin üretim metodu bir viral güvenlik verisi değerlendirmesinin gerekli olduğu insan veya hayvan orijinli materyallerin kullanımını içermemelidir.

22. Bir yardımcı madde için yeni veya güncellenmiş TSE Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası beyanı	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
Mevcut onaylanmış bir üreticiden veya yeni bir üreticiden (Değişirme veya ilave)	Yok	IA

23.TSE riski olan bir bitki veya sentetik materyalin kimyasal veya yardımcı madde kaynağındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Biyolojik etkin madde üretiminde veya biyolojik etkin madde içeren bitmiş ürün üretiminde kullanılan yardımcı madde veya kimyasal	1	IB
b) Diğer durumlar	1	IA
Şartlar :		
o 1. Yardımcı madde ve bitmiş ürün serbest bırakılma veya raf ömrü süresine ait spesifikasyonlar değişmeden aynı kalır.		
24.Farmakopede yer almayan bir yardımcı maddenin sentezinde veya geri dönüşümünde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1,2	IB
Şartlar :		
o 1. Spesifikasyonlar olumsuz yönde etkilenmemelidir. Safsızlık profili veya fizikokimyasal özelliklerinde kalitatif ve kantitatif değişiklik olmamalıdır.		
o 2. Yardımcı madde biyolojik bir madde olmamalıdır.		

25.Avrupa Farmakopesi veya Ulusal farmakopeye uygunluk için değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Önceki Avrupa Farmakopesinde yer almayan bir maddenin spesifikasyonlarında Avrupa Farmakopesine veya Ulusal Farmakopeye uygunluğu için değişiklik		
1. Etkin madde	1,2	IB
2. Yardımcı madde	1,2	IB
b) Avrupa Farmakopesi veya Ulusal Farmakopenin ilgili monografındaki güncelleştirmeye uygunluğu için değişiklik		
1. Etkin madde	1,2	IA
2. Yardımcı madde	1,2	IA
Şartlar :		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Değişiklik yalnız farmakopeye uygunluk için yapılmalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Eğer uygulanabilir ise, ürüne ait spesifik özellikler (örneğin, parçacık büyüklüğü profilleri, polimorfik form) için değiştirilmemiş spesifikasyonlar. 		

26.Bitmiş ürünün primer hazır ambalaj spesifikasyonlarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1,2,3	IA
	2,3	IB
b) Yeni bir test parametresi ilavesi	2,4	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Değişiklik spesifikasyon limitlerinin gözden geçirilmesi için yapılan önceki değerlendirmelerdeki taahhüdün sonucu olmamalıdır (örneğin, ruhsat başvurusu veya Tip II değişiklik başvurusu). ○ 2. Değişiklik üretim esnasında ortaya çıkan beklenilmeyen durumlar sonucu olmamalıdır. ○ 3. Herhangi bir değişiklik mevcut onaylanmış limitler dahilinde olmalıdır. ○ 4. Herhangi bir yeni test yöntemi, yeni standart dışı bir teknik veya yeni bir yolla kullanılan standart bir teknikle ilgili olmamalıdır. 		

27. Bitmiş ürünün primer ambalaj test prosedüründe yapılan değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Onaylanmış test prosedüründe yapılan küçük değişiklik	1,2,3	IA
b) Bir test prosedürünün değiştirilmesi veya ilavesi de dahil olmak üzere yapılan diğer değişiklikler	2,3,4	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Söz konusu analiz yöntemi değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığı değişebilir ancak kolon tipi yada analiz yöntemi değişmemelidir. (Farklı bir kolon çeşidi ve ana metot olarak değil). ○ 2. Revalidasyon çalışmaları ilgili kılavuzlara uygun olarak yapılmalıdır. ○ 3. Yöntem validasyon verileri yeni test prosedürünün en azından önceki prosedür ile eşdeğer olduğunu göstermelidir. ○ 4. Herhangi bir test yöntemi standart olmayan yeni bir tekniği veya yeni bir yolla kullanılan standart bir teknikle ilgili olmamalıdır. 		

28. Bitmiş ürün formülasyonu ile temas halinde olmayan primer ambalajın herhangi bir bölümünde değişiklik (örnek olarak, kolay açılabilir kapakların renklerine, ampuller üzerindeki renk kodları, iğne muhafazası değişikliği (farklı plastik kullanımı gibi).	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1	IA
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> 1. Değişiklik ambalaj malzemesinin, bitmiş ürünün alınmasını, kullanımını, güvenilirlik veya stabilitesini etkileyebilecek nitelikteki esas parçalar ile ilgili olmamalıdır. 		
Belgeler		
<ul style="list-style-type: none"> 1. Bölüm IIC'nin ilgili kısımlarına yapılan değişiklik veya CTD formatındaki karşılığı bilgi ve belgeler. 		

29. Primer ambalaj malzemesinin bileşimindeki kalitatif ve/veya kantitatif değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Yarı-katı ve sıvı farmasötik formlar	1,2,3,4	IB
b) Diğer tüm farmasötik formlar	1,2,3,4	IA
	1,3,4	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> 1. Ürün biyolojik ve steril bir ürün olmamalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> 2. Bu değişiklik sadece aynı ambalaj tipi ve malzemesi ile ilgilidir (Örneğin; blisterden, blistere). 		
<ul style="list-style-type: none"> 3. Önerilen ambalajlama malzemesi ilişkili özellikler açısından en azından onaylanmış malzemesi ile eşdeğer olmalıdır. 		

- 4. Stabilité rehberine uygun olarak ilgili stabilité çalışmaları en az iki pilot ölçekli veya- endüstriyel ölçekli seriler ile başlayarak ve en az üç aylık stabilité verileri elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların bitirileceği garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin verilen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa sürede sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

30.Ambalajlama komponentleri veya cihazlarının tedarikçisinde değişiklik (değiştirme, ilave veya çıkarma) (dosyada bahsedildiğinde); (ölçülü doz inhalerleri için olan ölçüm cihazları hariç)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Bir tedarikçinin çıkarılması	1	IA
b) Bir tedarikçinin değiştirilmesi veya ilavesi	1,2,3,4	IB
şartlar		
○ 1. Ambalaj komponenti veya cihazı çıkarılmamalıdır.		
○ 2. Ambalajlama komponenti/cihazının kalitatif ve kantitatif bileşimi değişmeden aynı kalmalıdır.		
○ 3. Spesifikasyonlar ve kalite kontrol yöntemi en azından eşdeğer olmalıdır.		
○ 4. Eğer varsa, sterilizasyon metodu ve şartları değişmeden aynı kalmalıdır.		

31. Ürünün üretimi esnasında uygulanan inproses testler veya limitlerde yapılan değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) İnproses limitlerinin daraltılması	1,2,3	IA
	2,3	IB
b) Yeni testlerin veya limitlerin ilavesi	2,4	IB
şartlar		

o 1. Değişiklik önceki değerlendirmelerdeki taahhütlerin sonucu olmamalıdır. (örneğin, ruhsat başvurusu ile ilgili prosedür veya bir Tip II değişiklik başvurusu).
o 2. Bu değişiklik üretim esnasında ortaya çıkan beklenilmeyen durum sonucunda veya stabilite sebebiyle olmamalıdır.
o 3. Herhangi bir değişiklik mevcut onaylanmış limitlerin içerisinde olmalıdır.
o 4. Herhangi bir yeni test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir yolla kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.

32.Bitmiş ürünün seri boyutunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Ruhsat verilme sırasında onaylanmış orijinal seri boyutunun 10 katına kadar olan değişiklik	1,2,3,4,5	IA
b) İmalat ölçeğinin 10 katına kadar küçültülmesi	1,2,3,4,5,6	IA
c) Diğer durumlar	1,2,3,4,5,6,7	IB
Şartlar		
o 1. Değişiklik ürünün tekrar üretilebilirliğini ve/veya tutarlılığını etkilememelidir.		
o 2. Bu değişiklik sadece standart hemen salınan oral farmasötik formlar ve steril olmayan sıvı formlar ile ilgili olmalıdır.		
o 3. İmalat yönteminde ve/veya inproses kontrollerle yapılan tüm değişiklikler sadece seri boyutundaki değişiklik sonucu olmalıdır (Örneğin farklı büyüklükteki ekipman kullanımı).		
o 4. Validasyon şeması bulunmalı veya imalatın validasyonu ilgili kılavuzlara uygun olarak öngörülen yeni seri boyutundaki en az üç seri ile mevcut protokole göre gerçekleştirilmelidir.		
o 5. Biyolojik bir etkin madde içeren bir beşeri tıbbi ürünle ilişkili olmamalıdır.		

- 6. Bu değişiklik üretim esnasında ortaya çıkan beklenilmeyen durum sonucunda veya stabilite nedeniyle olmamalıdır.
- 7. Stabilite rehberine uygun olarak ilgili stabilite çalışmaları en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seriler ile başlayarak ve en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların bitirileceği garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa sürede sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

33.Bitmiş ürünün üretiminde küçük değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1,2,3,4,5	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Genel üretim prensibi değişmeden aynı kalmalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Yeni yöntem ile kalite, güvenilirlik ve etkinlik yönünden aynı ürün elde edilmelidir. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 3. Beşeri tıbbi ürün biyolojik bir etkin madde ihtiva etmemelidir. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 4. Sterilizasyon işleminde değişiklik olması durumunda, değişiklik sadece standart farmakope kapsamında olmalıdır. 		

- 5. Stabilite rehberine uygun olarak ilgili stabilite çalışmaları en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seriler ile başlayarak ve en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların bitirileceği garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa sürede sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

34. Bitmiş üründe mevcut kullanılan renklendirici madde veya tatlandırıcı maddesinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Bir veya daha fazla bileşenin azaltılması veya çıkarılması		
1. Renklendirici madde	1,2,3,4	IA
2. Tatlandırıcı madde	1,2,3,4	IA
b) Bir veya daha fazla bileşenin arttırılması, ilavesi veya değiştirilmesi		
1. Renklendirici madde	1,2,3,4,5,6	IB
2. Tatlandırıcı madde	1,2,3,4,5,6	IB
Şartlar		
○ 1. Farmasötik formun işlevsel özelliklerinde değişiklik olmamalıdır, örneğin, dağılma zamanı, dissolüsyon profili.		

<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Toplam ağırlığı aynı tutmak için formülasyona yapılacak herhangi bir küçük ayarlamalar bitmiş ürün formülasyonunun büyük bir bölümünü oluşturan bir yardımcı maddede yapılmalıdır.
<ul style="list-style-type: none"> ○ 3. Bitmiş ürün spesifikasyonlarının görünüş / koku / tat ve gerekirse, bir tanıma testinin çıkarılması veya ilavesi dahilinde güncellemesi yapılmalıdır.
<ul style="list-style-type: none"> ○ 4. Stabilite rehberine uygun olarak ilgili stabilite çalışmaları (uzun süreli ve hızlandırılmış) en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seriler ile başlayarak ve en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların bitirileceği garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin verilen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa sürede sunulmalıdır. Ek olarak ve uygun olduğu yerde foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.
<ul style="list-style-type: none"> ○ 5. Tüm yeni öngörülen bileşenler ilgili tebliğlere uygun olmalıdır. (örneğin, renklendiricilere yönelik, 18.01.2005 tarih ve 25704 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan, Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünlerde kullanılan Renklendiriciler ile ilgili tebliğ, tatlandırıcılar için 25.08.2002 tarih ve 24857 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Gıdalarda Kullanılan Tatlandırıcılar Tebliği)
<ul style="list-style-type: none"> ○ 6. Herhangi bir komponent viral güvenlik değerlendirmesi veya insanda kullanılan beşeri tıbbi ürünler hayvan Spongiform Ensefalopati maddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirilmesi hakkındaki mevzuata uygunluğunu gerektiren insan veya hayvan orijinli materyallerin kullanımını içermemelidir.

35. Tabletlerin kaplama ağırlıklarında veya kapsül kılıfı ağırlığında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Hemen salımlı farmasötik formlar	1,3,4	IA
b) Enterik kaplı, değiştirilmiş veya uzatılmış salım sağlayan dozaj formları	1,2,3,4	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Minimum iki pilot ölçekli seri üzerinden belirlenen söz konusu yeni ürünün dissolüsyon profili önceki ürünün çözünme profili ile karşılaştırılabilir olmalıdır. Dissolüsyon testinin anlamlı olmayabileceği bitkisel beşeri tıbbi ürünler için söz konusu yeni ürünün dağılma zamanı eskisi ile karşılaştırılabilir. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Kaplama serbest bırakma mekanizması için kritik bir faktör olmamalıdır. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 3. Eğer varsa, bitmiş ürünün spesifikasyonları ağırlık ve boyutları açısından güncellenmelidir. 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 4. Stabilite rehberine uygun olarak ilgili stabilite çalışmaları en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seriler ile başlayarak ve en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların bitirileceği garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa sürede sunulacağına dair taahhüt verilmelidir. 		

36. Kabin veya kapağın şeklinde veya boyutunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Steril farmasötik formlar ve biyolojik beşeri tıbbi ürünler	1,2,3	IB
b) Diğer farmasötik formlar	1,2,3	IA
Şartlar		
○ 1. Kabin kalitatif veya kantitatif bileşiminde değişiklik olmamalıdır.		
○ 2. Bu değişiklik bitmiş ürünün dağıtımını, kullanımını, güvenilirlik veya stabilitesini etkileyebilecek ambalajlama materyalinin ana parçası ile ilgili olmamalıdır.		
○ 3. Kabin ölü boşluğunda veya yüzey/hacim oranında bir değişiklik durumunda, stabilite rehberine uygun olarak ilgili stabilite çalışmaları en az iki pilot ölçekli (biyolojik ürünler için üç) veya endüstriyel ölçekli seriler ile başlayarak ve en az üç aylık (biyolojik beşeri tıbbi ürünler için altı ay) stabilite verileri elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların bitirileceği garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresi sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa sürede sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.		
37. Bitmiş ürünün spesifikasyonunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1,2,3	IA
	2,3	IB
b) Yeni bir test parametresinin ilavesi	2,4,5	IB
Şartlar		
○ 1. Değişiklik spesifikasyon limitlerinin gözden geçirilmesi için yapılan önceki değerlendirmelerdeki taahhütlerin bir neticesi olmamalıdır (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II büyük değişiklik başvurusu sırasında yapılan).		
○ 2. Değişiklik üretim sırasında ortaya çıkan beklenilmeyen olayların sonucunda olmamalıdır.		
○ 3. Herhangi bir değişiklik mevcut onaylanmış limitler içerisinde olmalıdır.		
○ 4. Herhangi bir yeni test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir yolla kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.		
○ 5. Test prosedürü beşeri tıbbi ürünlerdeki biyolojik bir etkin maddeye veya biyolojik yardımcı maddeye uygulanmamalıdır.		

38. Bitmiş ürünün test prosedüründe değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Onaylanmış test prosedüründe yapılan küçük değişiklik	1,2,3,4,5	IA
b) Biyolojik etkin maddeye veya biyolojik yardımcı maddenin onaylanmış test prosedüründe yapılan küçük değişiklik	1,2,3,4	IB
c) Bir test prosedürünün değiştirilmesi veya ilavesi dahil bir test prosedüründe yapılan diğer değişiklikler	2,3,4,5	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Analiz yöntemi değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığı değişebilir. Fakat kolon tipi yada analiz yöntemi değişmemelidir). ○ 2. Uygun validasyon çalışmaları ilgili kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirilmelidir. ○ 3. Yöntem validasyon sonuçları yeni test prosedürünün en azından önceki prosedür ile eşdeğer olduğunu göstermelidir. ○ 4. Herhangi bir yeni test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir yolla kullanılan standart bir teknikle ilgili olmamalıdır. ○ 5. Test prosedürü beşeri tıbbi üründeki biyolojik bir etkin maddeye veya biyolojik yardımcı maddeye uygulanmamalıdır. 		
39. Tabletlerde baskı, kabartma veya diğer işaretlemeler (çentik dışında) veya kapsüllerde baskı değişikliği (işaretleme için kullanılan mürekkeplerin değiştirilmesi veya ilavesi dahil)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
	1,2	IA
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Bitmiş ürün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmemelidir (görünüş haricinde). ○ 2. Yeni herhangi bir mürekkep renklendiricilere yönelik 18.01.2005 tarih 25704 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünlerde Kullanılan Renklendiricilerle İlgili Tebliğ ile uyumlu olmalıdır. 		

40. Kalitatif veya kantitatif bileşimi ve ortalama kütlede değişiklik olmadan tabletlerin, kapsüllerin, supozituarların veya ovüllerin boyutlarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Enterik kaplı, değiştirilmiş veya uzatılmış salımlı farmasötik formlar ve çentikli tabletler	1,2	IB
b) Diğer tüm tabletler, kapsüller, supozituarlar ve ovüller	1,2	IA
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Tekrar formüle edilmiş ürünün dissolüsyon profili eskisiyle karşılaştırılabilir olmalıdır. Dissolüsyon testinin anlamlı olmayabileceği bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılma süresi eskisi ile karşılaştırılmalıdır. ○ 2. Bu ürünün serbest bırakılma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmemelidir.(boyutlar hariç). 		

41. Bitmiş ürünün ambalaj büyüklüğünde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Ambalaj içerisindeki birim sayısında değişiklik (örneğin, tabletler, ampuller)		
1. Mevcut onaylanmış ambalaj büyüklükleri sınırları içerisinde yapılan değişiklik	1,2	IA
2. Mevcut onaylanmış ambalaj büyüklükleri sınırları dışında yapılan değişiklik	1,2	IB
b) Parenteral olmayan çoklu doz ürünlerin dolum ağırlığında / dolum hacminde değişiklik	1,2	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Yeni ambalaj büyüklüğü, kısa ürün bilgilerinde onaylandığı gibi kullanım şekli, dozu ve tedavi süresi ile tutarlı olmalıdır. ○ 2. Primer ambalajlama materyali değişmeden aynı kalmalıdır. 		

42. Değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Bitmiş ürünün raf ömrü		
1. Piyasaya verilecek ambalajda	1,2,3	IB
2. İlk açılış sonrasında	1,2	IB
3. Seyreltikten veya karışım sonrasında	1,2	IB
b) Bitmiş ürünün veya seyreltilmiş/karışım haline getirilmiş ürünün saklama koşulları	1,2,4	IB
Şartlar		
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Stabilitate çalışmaları stabilite rehberine göre yapılmalıdır. Bu çalışmaların onaylanmış ilgili spesifikasyonlara uygun olduğunu göstermelidir. ○ 2. Değişiklik üretim esnasında ortaya çıkan beklenilmeyen olayların sonucu veya stabilite nedeniyle olmamalıdır. ○ 3. Raf ömrü 5 yılı aşmamalıdır. ○ 4. Ürün biyolojik bir beşeri tıbbi ürün olmamalıdır. 		
43. Primer ambalajın entegre bir parçası olmayan (ölçekli doz inhallerleri için ölçüm cihazları hariç) bir ölçüm veya uygulama cihazının ilavesi veya değiştirilmesi veya çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Prosedür tipi
a) Beşeri tıbbi ürünler için		

1. İlave veya değiştirilme	1,2	IA
2. Çıkarılma	3	IB
şartlar		
o 1. Öngörülen ölçüm cihazı onaylanmış kullanım şekli ve dozuna uygun olarak söz konusu ürün için doğru ve gereken dozu vermelidir.		
o 2. Yeni cihaz beşeri tıbbi ürünle uyumlu olmalıdır.		
o 3. Beşeri tıbbi ürün hala doğru olarak verilebilmelidir.		

EK-2

Bu Yönetmeliğin 2 nci Maddesinin İkinci Fıkrasının (a) Bendinde Belirtilen ve Yeni Ruhsat Başvurusu Gerektiren Haller:

Aşağıda listelenen değişiklikler, bu Yönetmeliğin 2 nci maddesinin ikinci fıkrasının (a) bendinde belirtildiği üzere, “İlave başvuru” olarak kabul edilir;

Mevcut ruhsatta yapılan ilave veya değişiklik, Bakanlık tarafından onaylanır.

İlave başvuru gerektiren değişiklikler:

a) Etkin maddede/maddelerde değişiklikler:

1) Etkin madde/maddelerin, etkinlik/güvenilirlik özelliklerinin önemli derecede farklı olmadığı, aynı terapötik gruba sahip farklı bir tuzu/ester kompleksi/ türevi ile değiştirilmesi,

2) Etkinlik ve güvenilirlik özellikleri önemli derecede değişmeyen farklı bir izomer farklı bir izomer karışımı ile (Örn:rasematın tek bir enantiyomer ile) değiştirilmesi,

3) Biyolojik bir maddenin veya biyoteknoloji ürününün moleköl yapısı değişik olan çok az farklı olan bir madde ile değiştirilmesi. Etkin madde/maddelerin, etkinlik/güvenilirlik

özelliklerinin önemli derecede farklı olmadığı, değişik bir kaynaktan gelen yeni ana hücre bankası dahil olmak üzere antijen /kaynak materyali imal etmek için kullanılan vektörün modifikasyonu,

- 4) Radyofarmasötik için yeni bir ligand veya bağlantı mekanizması,
- 5) Etkinlik ve güvenilirlik özelliklerinin önemli derecede farklı olmadığı bitkisel ilaç preparatında bitkisel drog oranının veya ekstraksiyon solvanının değiştirilmesi.

b) Doz, farmasötik formları ve uygulama yolunda değişiklikler:

- 1) Biyoyararlanımda değişiklik,
- 2) Farmakokinetikte değişiklik (Örn: salım hızında değişiklik),
- 3) Yeni doza potens ilavesi veya değişikliği,
- 4) Yeni farmasötik form ilavesi veya değişikliği ,
- 5) Yeni uygulama yolu ilavesi veya değişikliği.