T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLARA DAİR KILAVUZ

Değişiklik Geçmişi

Versiyon No	Yürürlüğe Girdiği Tarih	Açıklama
1.0	20.12.2021	İlk Yayım

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ 1
2. VARYASYONLARIN SUNULMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ 1
2.1. Tip IA küçük varyasyonlar 1
2.1.1. Tip IA Bildirimlerinin Sunulması 1
2.1.2. Tip IA Küçük Varyasyonların Değerlendirilmesi 2
2.2. Tip IB Küçük Varyasyonlar 2
2.2.1. Tip IB Bildirimlerinin Sunulması 2
2.2.2. Tip IB Varyasyonların Değerlendirilmesi 3
2.3. Tip II Büyük Varyasyonlar 3
2.3.1. Tip II Başvuruların Sunulması 3
2.3.2. Tip II Varyasyonların Değerlendirilmesi 4
2.3.3. Tip II Varyasyonlara İlişkin Değerlendirmenin Sonucu 4
2.4. Çeşitlemeler 4
2.4.1. Çeşitleme Başvurularının Sunulması 4
2.4.2. Çeşitleme Başvurularının Değerlendirilmesi 4
2.5. Grip Aşıları 5
2.5.1. Grip Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurularının Sunulması 5
2.5.2. Grip Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurularının Değerlendirilmesi 5
2.6. Acil Güvenlilik Kısıtlamaları 5
3. Güven (*Reliance*) 5
4. “EK” bölümü ile ilgili açıklamalar 5

RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLARA DAİR KILAVUZ

1. GİRİŞ

Bu kılavuz, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak varyasyon başvurularında uygulanacak kuralları ve uygulama esaslarını belirleyen 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin 17 nci maddesi esas alınarak, anılan Yönetmelik ile birlikte uygulanmak üzere ve bu Yönetmeliğin uygulanışını kolaylaştırmak için hazırlanmıştır. Kılavuz, varyasyon başvurusu yapılmasından başvuru değerlendirme 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, 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan "Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliği" ifade eder.

Elektronik başvuruların ilgili birime doğru şekilde yapılması gerekir.

Başvurularda, "yerine getirilmesi gereken şartlar" bölümünde belirtilen hususların sağlandığına ilişkin belgeler Kurumun talep etmesi halinde sunulur.

Başvurularda, "sağlanması gereken belgeler" bölümünde talep edilen belgeler mutlaka sırası ile ve ayrı ayrı sunulur.

Kurum, gerekli gördüğü hallerde, varyasyonlara ilişkin, ek bilgi, belge veya çalışmaları talep edebilir.

2. VARYASYONLARIN SUNULMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu kılavuz, Yönetmeliğin 4 üncü maddesinde tanımlanan aşağıdaki varyasyon kategorilerini kapsar:

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

Ancak ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan, kısa ürün bilgileriyle bağlantısı bulunmayan değişiklikler Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğe 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 varyasyonlardan oluştuğu durumlarda grup başvurusunun grupta yer alan "en yüksek" varyasyon 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 küçük varyasyon başvurusu olarak işlem görür.

Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak varyasyonlara dair başvuru formu Kurumun resmi internet sitesinde sunulmaktadır.

Belli bir varyasyonun uygulamaya geçilmesiyle ilgili tüm bilgiler Kurumun talebi halinde ruhsat sahibi tarafından derhâl sunulur.

Ruhsatname şerhini veya sertifikanın revizyonunu gerektiren varyasyonlar için, varyasyonun onaylanmasından sonra gerekli güncellemenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulur.

2.1. Tip IA küçük varyasyonlar

Tip IA küçük varyasyon olarak değerlendirilmesi gereken varyasyonların listesi Yönetmelikte ve bu kılavuzun ekinde verilmektedir. Bu tür küçük varyasyonlarda uygulamadan önce Kurumun onayı alınması gerekmese de ruhsat sahibi, varyasyonu uygulamaya koymasını takip eden 12 ay içerisinde bildirimde bulunmak zorundadır ("Uygula ve Bildir" prosedürü). Bununla birlikte Tip IA küçük varyasyonların bazılarında, uygulamanın hemen ardından beşeri tıbbi ürüne ait varyasyon bildiriminde bulunulması gerekmektedir (Derhal Bildirim – Tip IA_{DB}).

Bir varyasyonda 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 Bildirimlerinin 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 bildirim gerektiren Tip IA küçük varyasyon ya da diğer varyasyonlarla sunması mümkündür. Bunun için Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (a), (b) ve (c) bentlerinde belirtilen koşullar yerine getirilir.

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

1) Ruhsat sahibi, tek bir ruhsat için yapılan birden fazla Tip IA küçük varyasyonu, Kuruma aynı anda sunmak şartıyla gruplandırabilir.

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 sunmak şartıyla gruplandırabilir.

Tip IA küçük varyasyonların bildirilmesi için tanınan 12 aylık süre, ruhsat sahibinin yıl içerisinde gruplandırma kriterlerine uyan Tip IA küçük varyasyonları bir arada bildirmesini mümkün kılar. Bu varyasyonların tek bildirim

dâhilinde sunulması, ancak gruplandırma kriterlerinin yerine getirildiği durumlarda (ilgili tüm beşeri tıbbi ürünlerde aynı varyasyonların yapılıyor olması) mümkündür. Bu nedenle, 12 aylık dönemde uygulamaya geçilen varyasyonlara ilişkin bildirimlerin ("yıllık rapor" olarak adlandırılan) birden fazla sunum 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).

Başvurunun Yönetmelik Ek-4'te listelenen belgeleri içermesi ve aşağıda belirtilen belgelerin CTD biçiminde ve elektronik kopyasının Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuzda yer alan başlıklara ve numaralandırma sırasına uygun olarak sunulması gerekir:

- Üst yazı.

- İlgili ruhsatlara ait bilgileri ve sunulan tüm varyasyonların uygulamaya geçilme 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).

- Bu kılavuzun ekinde belirtilen varyasyon kodu ve ilgili varyasyon için tüm koşulların ve belge gerekliliklerinin yerine getirildiğine dair beyan (Uygulanabilir olduğunda Yönetmeliğin 5 inci maddesine uygun olarak yayımlanmış varyasyonların sınıflandırmasına ilişkin tavsiyelere atıfta bulunulur.)

- Bu kılavuz ekinde belirtilen tüm belgeler.

- Varyasyonun kısa ürün bilgilerini, ambalaj bilgilerini ya da kullanma talimatını etkilediği durumlarda; güncellenen kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj bilgileri uygun formatta sunulur. 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[†] sunulur.

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, ilgili beşeri tıbbi ürünlerin her birine ait ayrı ayrı destekleyici belgeler ve güncellenen kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri ile (uygulanabilir olduğunda) birlikte sunulur. Böylelikle, grupta yer alan ruhsatların her birine ait dosyaların ilgili varyasyonlarla ya da yeni bilgilerle güncellenmesi sağlanır.

2.1.2. Tip IA Küçük Varyasyonların Değerlendirilmesi

• Tip IA küçük varyasyon, ilgili bildirimin 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 varyasyonların hangilerinin onaylandığını, hangilerinin reddedildiğini bildirir. Ruhsat sahibi reddedilen varyasyonları uygulamaya devam etmemelidir.

• Tip IA küçük varyasyonlarda gerekli tüm belgelerin bildirimle birlikte sunulmaması durumunda, Kurumun talebi üzerine eksiklikler derhal giderilmelidir. 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. Yönetmeliğe göre ruhsat sahibi uygulamaya geçmek için Kurum tarafından bildirimin kabul edilmiş sayılacağı 30 günlük süreyi beklemelidir.("Bildir, Bekle, Uygula" prosedürü).

2.2.1. Tip IB Bildirimlerinin Sunulması

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

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

Ayrıca;

(i) varyasyonların ilgili tüm ruhsatlar için aynı olması,

(ii) varyasyonların Kuruma aynı anda sunulması,

(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.

Başvurunun Yönetmelik Ek-4'te liste halinde belirtilen belgeleri içermesi ve aşağıda belirtilen belgelerin CTD biçiminde ve elektronik kopyasının Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuzda 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 sınıflandırılamadığı durumlarda, neden Tip IB başvuruda bulunulduğu detaylı gerekçesiyle birlikte açıklanmalıdır).

- Bu kılavuzun ekinde belirtilen varyasyon kodu ve ilgili varyasyon için tüm koşulların ve belge gerekliliklerinin yerine getirildiğine dair beyan (Uygulanabilir olduğunda

[*] 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.

Yönetmeliğin 5 inci maddesine uygun olarak yayımlanmış varyasyonların sınıflandırmasına ilişkin tavsiyelere atıfta bulunulur).

- 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 eklenir.

- Varyasyonun kısa ürün bilgilerini, ambalaj bilgilerini ya da kullanma talimatını etkilediği durumlarda; güncellenen kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj bilgileri uygun formatta sunulur. 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[§] sunulur.

2.2.2. Tip IB Varyasyonların Değerlendirilmesi

Kurum, Tip IB bildirimini aldıktan sonra aşağıdaki şekilde işlem yapar:

• Önerilen Tip IB küçük varyasyon bildirminin doğru ve eksiksiz olup olmadığı değerlendirme prosedürü başlamadan önce Kurum tarafından kontrol edilir ("ön değerlendirme").

• 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 bildirimini Tip II büyük varyasyon başvurusu gerekliliklerini yerine getirecek şekilde yenilemesi istenir. Yenilenen başvurunun alınmasının ardından Tip II değerlendirme prosedürü başlatılır (bkz. Bölüm 2.3.2).

• Kurumun önerilen varyasyonun Tip IB küçük varyasyon olarak sınıflandırılabileceği görüşünde olması durumunda; varyasyonun geçerli olduğuna dair ön değerlendirme sonucu ruhsat sahibine bildirilir. Değerlendirme süreci başvurunun geçerli olduğunun bildirildiği tarihte başlar.

• Ön değerlendirme sonucunun ruhsat sahibine bildirilmesini takip eden 30 gün içerisinde Kurum değerlendirme sonucunu ruhsat sahibine bildirir. Ön değerlendirme sonucunda bildirimin geçerli olduğunun ruhsat sahibine bildirilmesini takip eden 30 gün içerisinde Kurum tarafından ruhsat sahibine herhangi bir görüş bildirilmemesi durumunda, bildirim tüm sorumluluk ruhsat sahibinde olacak şekilde onaylanmış olarak kabul edilir.

• Kurumca olumsuz görüş bildirilmesi durumunda, ruhsat sahibi olumsuz görüşte belirtilen gerekçeleri göz önünde bulundurarak 30 gün içerisinde düzeltilmiş bir bildirim gönderebilir.

• Ruhsat sahibi, görüşte belitrilen gerekçeleri göz önüne alarak bildirimi uygun şekilde 30 gün içerisinde düzeltmezse bildirim Kurum tarafından reddedilmiş kabul edilir.

• Düzeltilmiş bildirimin alınmasını takip eden 30 gün içerisinde Kurum varyasyona ilişkin nihai onay ya da ret kararını (ret halinde gerekçeleriyle birlikte) ruhsat sahibine bildirir.

• Bir grup küçük varyasyonun tek bildirim halinde sunulduğu durumlarda Kurum inceleme sonunda varyasyonlardan hangilerinin onaylandığını, hangilerinin reddedildiğini ruhsat sahibine bildirir.

2.3. Tip II Büyük Varyasyonlar

Hangi varyasyonların Tip II kapsamında değerlendirilmesi gerektiği Yönetmelikte ve bu kılavuz ekinde belirtilmektedir. Bu tür varyasyonlar ancak başvurunun Kurum tarafından onaylandığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra uygulanabilir. Ancak Kurum, halk sağlığını etkileyen pandemi ve benzeri durumlarda, beşeri tıbbi ürünün halka erişimini kolaylaştırmak amacı ile Tip II büyük varyasyon başvurularının uygulamaya geçilmesi hususunda ek düzenlemeler getirebilir.

2.3.1. Tip II Başvuruların Sunulması

Yönetmeliğin Ek-3'te belirtilen durumlardan birine uyması ya da Kurumun yazılı 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,

(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 varyasyonlarla gruplandırabilir.

Yönetmelik Ek-4'te liste halinde belirtilen belgeler, aşağıda belirtilen belgelerin CTD biçiminde ve elektronik kopyasının Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuzda 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 getirildiğine dair beyan (Bu kılavuzun ekinde belirtilen varyasyon kodu ve ilgili varyasyon için tüm koşulların ve belge gerekliliklerinin yerine getirildiğine dair beyan. İlgili olduğunda,

[‡] 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.

ilgili başvuru için kullanılan Yönetmeliğin 5 inci maddesinde belirtilen sınıflara atıfta bulunulmalıdır).

- Önerilen varyasyonu/varyasyonları destekleyen belgeler.

- İlgili olduğu durumlarda; 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 olsa bile, bunların özetleri Modül 2'de verilir.

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

- Varyasyonun kısa ürün bilgilerini, kullanma talimatını ya da ambalaj bilgilerini etkilediği durumlarda; güncellenen kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri uygun formatta sunulur. 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[††] sunulur.

2.3.2. Tip II Varyasyonların Değerlendirilmesi

Kurum, Tip II büyük varyasyon başvurusunu aldıktan sonra aşağıdaki şekilde işlem yapar:

• Önerilen Tip II büyük varyasyon başvurusunun Madde 2.3.1'de belirtilen belgeleri içermesi durumunda, geçerli bir Tip II büyük varyasyon başvurusunun alındığı ruhsat sahibine bildirilir ("ön değerlendirme"). Değerlendirme süreci başvurunun geçerli olduğunun bildirildiği tarihte başlar.

• 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 Yönetmelik Ek-5'te belirtilen durumlarda veya Yönetmeliğin 7 nci maddesine göre gruplandırılmış varyasyonlarda bu süreyi 90 güne uzatabilir.

• Değerlendirme sürecinde ruhsat sahibinden ek bilgi, belge ve açıklama talebinde bulunulabilir.

• Talep edilen ek veriler sunulana kadar süreç beklemeye alınır. Genellikle 30 günlük bekleme süresi uygulanır. Daha uzun süreli beklemelerde ruhsat sahibi onay için Kuruma gerekçeli talebini sunmalıdır.

• Cevapların değerlendirilmesi, ruhsat sahibinden talep edilen verilerin niteliğine göre 30 veya 60 gün sürebilir.

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).

Birden fazla Tip II varyasyonun veya diğer küçük varyasyonlarla gruplandırılmış Tip II varyasyonun aynı başvuru altında sunulduğu durumlarda, Kurum hangi varyasyonların onaylandığını hangilerinin reddedildiğini ruhsat sahibine bildirir. Ruhsat sahibi değerlendirme sırasında gruplandırılmış başvuru içerisinden, varyasyon başvurusunu münferiden Kurumun değerlendirmesi sonuçlanmadan geri çekebilir.

Tip II büyük varyasyonlar, Kurum tarafından başvurunun onaylandığı 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'te belirtilen durumlardan birinin söz konusu olması ya da buna ilişkin olarak Kurumun yazılı mutabakatının 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 biçiminde yer alan başlık ve numaralandırma düzenine uygun olarak aşağıdaki şekilde sunulmalıdır:

- Üst yazı.

- Varyasyon başvuru formu .

- Önerilen çeşitlemeyi destekleyen veriler. Çeşitleme başvurularında istenen gereklilikler 11 Aralık 2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek-1'inde yer almaktadır.

- Modül 1'in tamamı sunulmalı, Modül 1'in ilgili kısımlarında yer alan veri ya da belgelere neden yer verilmediğine dair gerekçe sunulmalıdır.

- Kalite özetleri, klinik dışı genel özetler ve klinik genel özetlerde gerekli güncellemeler ve ekler. 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 bilgilerini etkilediği durumlarda; güncellenen ürün bilgileri uygun formatta sunulmalıdır.

2.4.2. Çeşitleme Başvurularının Değerlendirilmesi

Çeşitleme başvuruları yeni ruhsat başvurusu olarak işleme alınır.

[**] 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.

2.5. Grip Aşıları

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 değişiklikleri Kurum kapasitesi ile uyumlu olarak ivedilikle değerlendirilmektedir. Ayrıca, pandemi durumlarında Yönetmeliğin 14 üncü maddesinde özel bir acil durum prosedürü de öngörülmüştür.

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

Bu başvuruların değerlendirme prosedürü iki adımdan oluşmaktadır:

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

- İkinci aşamada gerekiyorsa ek veriler değerlendirilir.

2.5.1. Grip Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurularının Sunulması

Başvuruda aşağıda belirtilen belgelerin CTD biçiminde ve elektronik kopyasının Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuzda 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. Klinik dışı ya da klinik çalışma raporlarının sunulduğu durumlarda bunlara ait özetler Modül 2'de yer almalıdır.

- Önerilen varyasyonu destekleyen veriler.

- Uygun formatta hazırlanmış, güncellenen ambalaj bilgileri, kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatı.

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

2.5.2. Grip Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurularının 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 varyasyonun onaylandığını ya da reddedildiğini (gerekçeleriyle birlikte) ruhsat sahibine bildirir.

2.6. Acil Güvenlilik Kısıtlamaları

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

Acil güvenlilik kısıtlamaları, bir beşeri tıbbi ürünün güvenli kullanımını etkileyen yeni bilgilere ulaşılması nedeniyle ruhsat koşullarında yapılan ara değişiklikleri kapsar. Bu gibi acil değişiklikler daha sonra ilgili varyasyon ile ruhsat sahibi tarafından sunulmak durumundadır.

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 takvim dahilinde uygulamaya geçilir.

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

Ruhsat sahibinin talebi üzerine alınan ya da Kurum tarafından mecbur tutulan acil güvenlilik kısıtlamalarına ilişkin varyasyon başvurusu 15 gün içerisinde mümkün olan en kısa sürede Kuruma yapılmalıdır.

3. Güven (*Reliance*)

Yönetmeliğin 18 inci maddesine istinaden yapılacak bildirimlerde ya da başvurularda varyasyon gerekliliklerine ek olarak aşağıdaki belgelerin sunulması gerekir.

- Varyasyonla ilgili Avrupa Birliği Ülkeleri ilgili İlaç Otoritesi veya Avrupa İlaç Ajansından temin edilen onay yazısı

- Varyasyona ilişkin gizli bilgilerin çıkarılmadığı değerlendirme raporu.

- Yapılan başvuruların kapsamının tümüyle aynı olduğuna dair ruhsat sahibinin beyanı

4. "EK" bölümü ile ilgili açıklamalar

Kılavuzun devamında bulunan "Ek" kısmı varyasyonların sınıflandırması ile ilgili olarak 4 ana bölümden oluşmaktadır;

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 değişiklikler

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

Burada;

• X, bu ek içerisinde varyasyonun yer aldığı bölümün büyük harfini ifade eder (örn A, B, C veya D)

• N, varyasyonu içeren bölümün içindeki kısmın roma rakamını ifade eder (örn. I, II, III vb.)

• x, varyasyonu içeren kısmın içindeki alt kısmın harfini ifade eder (örn. a, b, c vb.)

• n, bu Ek içerisinde belirli bir varyasyona karşılık gelen numarayı ifade eder (örn. 1, 2, 3 vb.)

Bu ekin bölümlerinin her biri aşağıdakileri içerir:

• Yönetmeliğin 4 üncü 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 başvuru gerektiği de belirtilmektedir.

• Tip IB küçük varyasyon olarak değerlendirilmesi gereken varyasyonların listesi. Yönetmeliğin 5 inci maddesi uyarınca, bu kategori uygulanır. Dolayısıyla, bu kılavuz ekinde 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 sınıflandırılamaz.

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 kalifiye edilmemiş (unqualified)sa ya da tıbbi ürünün kalitesini, güvenliliğini ya da etkililiğini önemli ölçüde etkilemiyorsa Tip IB küçük varyasyon olarak sunulmalıdır.

Kurumun, yukarıda belirtilen türde Tip IB olarak sunulan bir varyasyon başvurusunun beşeri tıbbi ürünün kalitesini, güvenliliğini veya etkililiğini önemli ölçüde etkileyeceğini değerlendirmesi durumunda, başvurunun derecesinin yükseltilmesi ve Tip II büyük varyasyon olarak başvurulması talep edilir.

Bu ek kapsamında "test prosedürü" ile "analiz prosedürü", "limitler" ile "kabul kriterleri" eş anlamlıdır. "Spesifikasyon parametreleri", bir test prosedürüne ve limitlerin belirlenmesine konu olan kalite özelliği anlamına gelir. Örneğin; miktar tayini, tanıma, nem içeriği gibi. Bu nedenle bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya çıkarılması, bununla ilgili test yöntemlerini ve limitlerini de kapsar.

Aynı anda birden fazla Tip IA ve Tip IB küçük varyasyon yapılan durumlarda ya da etkin madde veya bitmiş ürünün kalite bilgilerinde büyük güncellemeler yapıldığı durumlarda ruhsat sahibi, varyasyonun sınıfını belirlerken ve başvuruda bulunurken bu varyasyonların beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerindeki etkisini dikkate almalıdır.

Tip IB ve Tip II varyasyonlar için istenen destekleyici veriler, talep edilen değişikliğin niteliğine bağlıdır.

Ayrıca, önerilen bir varyasyonun kısa ürün bilgilerinin, ambalaj bilgilerinin ya da kullanma talimatının güncellenmesini gerektirdiği hallerde, bu revizyon da söz konusu varyasyonun bir parçası olarak kabul edilir. Böyle durumlarda güncellenen kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri ya da kullanma talimatı da başvuru ekinde sunulmalıdır. Gerektiği durumlarda Kuruma ambalaj örneği[‡‡] veya satış numunesi[§§] sunulmalıdır.

Ruhsatlı ürün dosyasında "güncel basım"a atıfta bulunulması şartıyla, Farmakopede yapılan güncellemelere ilişkin Kuruma bildirimde bulunulması gerekli değildir. Ancak ruhsat sahipleri tarafından, güncellenen monografın 6 ay içerisinde uygulamaya konulması gerektiğine dikkat edilmelidir.

Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası ile ilgili olarak yapılan varyasyonlarla ilgili olarak Avrupa İlaç Kalitesi Direktörlüğü (European Directorate for the Quality of Medicines - EDQM) değerlendirmesinin ardından sertifikada revizyon olduğunda, ilgili tüm ruhsatlar da buna uygun olarak güncellenmek zorundadır.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek-1, Bölüm III, 1 inci maddesi uyarınca Plazma Ana Dosyaları (PMF) ile Aşı Antijeni Ana Dosyaları (VAMF)'nda yapılan varyasyonlarda 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.

Bu ek içerisinde ruhsat dosyası varyasyonuna yapılan atıflar, aksi belirtilmediyse ekleme, değiştirme ya da çıkarma işlemlerini kapsamaktadır. Dosyada yapılan varyasyonların yalnız yazımla ilgili değişikliklerden ibaret olduğu durumlarda söz konusu varyasyonlar 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 işlemiyle ilgili tanımların çıkartılmasını kapsamaz.

[‡‡] 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.

EK

Değişikliklere ilişkin başlıklar ve kapsamları

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. Beşeri Tibbi Ürün İle Birlikte Sunulan Tıbbi Cihazlar

V. Ruhsatta Diğer Ruhsatlandırma Prosedürlerinden Kaynaklanan Değişiklikler

a) PMF/VAMF

C. GÜVENLİLİK, ETKİLİLİK, FARMAKOVİJİLANS DEĞİŞİKLİKLERİ

I. Beşeri Tıbbi Ürünler

D. PMF/VAMF

A. İDARİ DEĞİŞİKLİKLER			
A.1 Ruhsat sahibinin isminde veya adresinde değişiklik	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
	1	**1, 2**	**IA_{DB}**

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 ya da ayrı ilaç şirketleri başka bir isim altında birleşmelidir.

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 bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği[*].

Not: Gerektiği durumlarda, varyasyonun onaylandığı bildirildikten sonra gerekli güncellemenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.

[*] 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 kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

A.2 Beşeri tıbbi ürünün isminde değişiklik	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
	1	**1, 2**	**IB**

Şartlar

1. Piyasada mevcut beşeri tıbbi ürün isimleri veya Uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN)[+++] ile karışıklığa yol açmamalıdır.

Belgeler

1. İsim değişikliğinin gerekçesi.

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği[***]

Not: - Gerektiği durumlarda, varyasyonun onaylandığı bildirildikten sonra gerekli güncellemenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.

- Ticari ismin değişmediği durumlarda yeni barkod sunulması zorunlu olmayıp, bunun dışında kalan durumlarda yeni barkod sunulması gerekmektedir.

[+++] Uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN): Bir etkin maddenin Dünya Sağlık Örgütünce kabul edilen veya önerilen, mülkiyete konu edilemeyen ve Dünya Sağlık Örgütü kuralları doğrultusunda marka tescilinde kullanılmaması gereken uluslararası ismini ifade eder.

[***] 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 kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

A.3 Etkin maddenin veya yardımcı maddenin isminde değişiklik	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
	1	**1, 2**	**IA_{DB}**

Şartlar

1. Etkin madde veya yardımcı madde değişmeden aynı kalmalıdır

Belgeler

1. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul edildiğine dair kanıtı veya Uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN) listesinin kopyası. Uygulanabilir olduğu durumlarda, değişikliğin Farmakopeye uygun olduğunu gösteren kanıt. Bitkisel tıbbi ürün için, uygulanabilir olduğu durumlarda, ismin, Bitkisel Tıbbi Ürünlerin Kalitesine İlişkin Kılavuz Notuna (Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products) ve bitkisel tıbbi ürünlerdeki bitkisel maddeler ve bitkisel preparatlara ilişkin kılavuza uygun olduğunu belirten beyan.

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği***

Not: Gerektiği durumlarda, varyasyonun onaylandığı bildirildikten sonra gerekli güncellemenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.

***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 kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

A.4 Aşağıdakilerin isminde veya adresinde değişiklik: - **Üreticinin (ilgili kalite kontrol test merkezleri de dâhil);** - **veya EMAD sahibinin;** - **veya onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda etkin madde, etkin maddenin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi, reaktif veya ara ürünün tedarikçisinin (teknik dosyada belirtilmişse);** - **veya yeni bir yardımcı maddenin üreticisinin (teknik dosyada belirtilmişse)**	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
	1	**1, 2, 3**	**IA**

Şartlar

1. Üretim yeri ve tüm üretim faaliyetleri değişmeden aynı kalmalıdır.

Belgeler

1. İlgili resmî kuruluştan (örneğin, Ticaret Odası) alınan yeni ismi veya yeni adresi içeren resmî bir belge (örneğin, Ticaret Sicili Gazetesi).

2. Dosyanın ilgili bölümündeki/bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde).

3. EMAD sahibinin isminde değişiklik olması halinde, güncellenmiş erişim yazısı.

A.5 Bitmiş ürünün üretim yerinin isim 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**

Şartlar

1. İsim veya adres değişikliği yapılan üretim yeri ve tüm üretim faaliyetleri değişmeden aynı kalmalıdır.

Belgeler

1. Eğer mevcutsa, isim veya adres değişikliği yapılan üretim yerinin izin belgesinin kopyası veya ilgili resmî kuruluştan (örneğin, Ticaret Odası veya yetkili otoriteden) alınan yeni ismi veya yeni adresi içeren resmî bir belge.

2. Uygulanabilir ise, uygun şekilde değişikliği içeren kullanma talimatı, ambalaj örneği*** dâhil dosyanın ilgili bölümündeki /bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde).

Not: Gerektiği durumlarda, varyasyonun onaylandığı bildirildikten sonra gerekli güncellemenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

A.6 ATC Kodunda değişiklik	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
	1	**1, 2**	**IA**

Şartlar

1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ATC kodunun kabulüne veya düzeltilmesine ilişkin değişiklik olması.

Belgeler

1. DSÖ tarafından kabul edildiğine dair kanıtı veya ATC Kodu Listesinin kopyası.

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri.

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**

Şartlar

1. Önceden yetkilendirilmiş, çıkarılma ile ilgili olan(lar)la aynı görevi yerine getiren en az bir tesis/üretim yeri kalmalıdır.

2. Çıkarılma, üretime ilişkin kritik eksikliklerden kaynaklı olmamalıdır.

Belgeler

1. Varyasyon başvuru formunda "mevcut" ve "önerilen" bitmiş ürün üretim yerinin ana hatlarının ruhsat başvuru formunun 2.5 bölümünde listelendiği gibi açık olarak sunumu.

2. Uygun şekilde değişikliği içeren kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki /bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde).

Not: *Çıkarılması istenilen tesis/üretim yeri ile ilgili olarak yetkililer tarafından denetim yapılacağı bildirildiğinde, ilgili tesisin çıkarılmasına dair başvuru derhâl yapılmalıdır.

-Gerektiği durumlarda, değişikliğin onaylanmasından sonra gerekli güncellemenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir. .

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) Önerilen üretici, mevcut onaylı üretici ile aynı farmasötik grubun (firma) parçasıdır	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**IA_{DB}**
b) EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenen yeni bir etkin madde üreticisinin sunulması			**II**
c) Önerilen üretici tarafından, kalifikasyon gerektiren kalitatif veya kantitatif safsızlık profilini 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 güvenlilik veya TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riskinin değerlendirilmesi gereken materyalin yeni üreticisi			**II**
e) Bir biyolojik etkin maddenin veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürünün üretiminde kullanılan bir başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünün üreticisinde değişiklik			**II**
f) Etkin maddenin kalite kontrol testi düzenlemelerinde değişiklik-Seri kontrollerinin/analizlerinin yapıldığı bir tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi	**2, 4**	**1, 5**	**IA**
g) EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenmeyen ve dosyanın ilgili etkin madde bölümünde önemli güncelleme yapılmasını gerektiren yeni bir etkin madde üreticisinin sunulması			**II**
h) Etkin madde için bir Avrupa Farmakopesi metodu kullanan alternatif bir sterilizasyon tesisinin ilave edilmesi		**1, 2, 4, 5, 7**	**IB**
i) Yeni bir mikronizasyon tesisinin sunulması	**2, 5**	**1, 4, 5, 7**	**IA**
j) Biyolojik etkin maddenin kalite kontrol testi düzenlemelerinde değişiklik Bir biyolojik etkin madde için aralarında biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metodun da bulunduğu seri kontrollerinin/testlerinin yapıldığı bir tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi			**II**
k) Ana Hücre Bankası veya çalışma hücre bankalarının yeni saklama tesisi		**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 yöntemi (seri boyutu da dâhil olmak üzere) ve detaylı sentez yöntemi önceden onaylanmış olanlarla aynı olmalıdır.

2. Etkin madde biyolojik/ immunolojik madde veya steril değildir.

3. Proseste insan veya hayvan orijinli materyaller kullanıldığı yerlerde üretici viral güvenlik veya ilgili hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki ulusal veya uluslararası 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 biçiminde).

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 beyan.

3. 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 ulusal ya da uluslararası hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki ulusal veya uluslararası 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.

4. Mevcut ve önerilen üretim yerlerinde üretilen etkin maddenin en az ikişer serisine (en az pilot ölçekli) ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo biçiminde).

5. Varyasyon başvuru formunda mevcut ve önerilen üretim yerlerinin ana hatları ruhsat başvuru formunun 2.5 bölümünde yer aldığı gibi açık olarak sunulmalıdır.

6. İlgili durumlarda, etkin maddenin üreticisinin, etkin maddenin üretim sürecinde, spesifikasyonlarında ve test prosedürlerinde yapılan her türlü değişiklikler hakkında ruhsat sahibini bilgilendireceğine dair taahhüdü.

7. Beşeri tıbbi ürünlerin etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda sunulan yazılı beyanın yanı sıra Kurum tarafından denetim kapsamına alınan etkin madde/maddeler etkin madde üretim yeri/yerlerine ait Kurum tarafından düzenlenen, iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren belge, Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da Türkiye'de faaliyet gösteren etkin madde üretim yeri/yerleri için Üretim Yeri İzin Belgesi; Kurum tarafından denetim kapsamına alınmayan etkin madde ve uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürünün üretim yeri/yerleri için sırasıyla:

a) Bu yerlere yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren belge. Bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge.

b) (a) maddesinde belirtilen belgelerin sunulamadığının kanıtlandığı durumlarda bitmiş ürün üretim yerinin mesul müdürü tarafından, etkin madde/maddeler için Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrasına uygun şekilde yapılan denetim sonucu düzenlenen denetim raporu ve Kurum tarafından kabul edilen beyanı.

B.I.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/immünolojik maddenin üretiminde farklı bir kimyasal yolla elde edilen maddenin kullanılmasının kaynak gösterildiği değişiklik			**II**

d) Bir bitkisel tıbbi ürüne ilişkin coğrafi kaynak/üretim yolu/üretimindeki değişiklik			**II**
e) Etkin Madde Ana Dosyasının kapalı olan bölümünde küçük değişiklik		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Şartlar

1. Safsızlık profilinde kalitatif ve kantitatif veya fizikokimyasal özelliklerde olumsuz yönde bir değişiklik olmamalıdır.

2. 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 drog/preparatın üretimi ve üretim yolu değişmeden aynı kalmalıdır.

3. Etkin madde veya ara ürünün spesifikasyonları değişmemelidir.

4. Uygulanabilir olduğu durumda, bu değişiklik EMAD'ın açık kısmında tanımlanmalıdır.

5. Etkin madde biyolojik/ immunolojik bileşen olmamalıdır.

6. Bu değişiklik bitkisel tıbbi ürünün coğrafi kaynağına, üretim yoluna ve üretimine kaynak gösterilmemelidir.

7. Bu değişiklik için EMAD'ın kapalı bölümü kaynak gösterilmemelidir.

Belgeler

1. Mevcut ve önerilen proseslerin direkt karşılaştırmasını da içerecek şekilde, dosyanın ilgili bölümündeki /bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde) ve uygulanabilir olduğu durumda EMAD'ın değiştirilmiş ilgili kısımları.

2. Mevcut onaylı ve önerilen prosese göre üretilmiş en az iki serinin (en az pilot ölçekli) seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo biçiminde).

3. Etkin maddenin onaylanmış spesifikasyonları.

4. Ruhsat sahibinden veya uygulanabilir olduğu durumda EMAD sahibinden, safsızlık profilinde kalitatif ve kantitatif veya fizikokimyasal özelliklerde hiçbir değişiklik olmadığına, sentez yolunun aynı kaldığına ve etkin maddenin veya ara ürünlerin spesifikasyonlarının değişmediğine ilişkin beyan.

Not: B.I.a.2.b) maddesi; kimyasal etkin maddeler için kalifikasyon gerektiren kalitatif veya kantitatif safsızlık profili veya biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyeli olan sentez yolu veya üretim koşullarında önemli değişiklikler anlamına gelir.

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**

Şartlar

1. Üretim yöntemlerinde yapılan tüm değişiklikler sadece ölçek büyütme veya küçültmeye bağlı olmalıdır. Örneğin, farklı büyüklükte ekipman kullanımı.

2.Önerilen seri boyutu için spesifikasyonlara uygun olarak yapılmış en az iki seriye ait test sonuçları bulunmalıdır.

3. İlgili ürün biyolojik/immunolojik bir tıbbi ürün olmamalıdır.

4. Değişiklik, üretim işleminin tekrar edilebilirliğini olumsuz yönde etkilememelidir.

5. Değişiklik, üretim sürecinde oluşan beklenmeyen durumlar sonucu veya stabilite sorunundan dolayı olmamalıdır.

6. Etkin maddenin/ara ürünün spesifikasyonları aynı kalmalıdır.

7. Etkin madde steril değildir.

8. 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 biçiminde).

2. Önerilen seri boyutunda test edilen serilerin seri numaraları.

3. Mevcut ve önerilen seri boyutlarının her ikisinde de üretilen etkin madde ya da ara ürünün en az bir üretim serisine ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo biçiminde). Sonraki iki üretim serisi için seri analiz verileri talep edilmesi durumuna karşı hazır olmalı ve eğer spesifikasyon dışına çıkılırsa önerilen faaliyet planı ile birlikte ruhsat sahibi tarafından bildirilmelidir.

4. Etkin maddenin ve uygulanabilir olduğu durumlarda ara ürününün onaylı spesifikasyonları.

5. Ruhsat sahibinden veya uygulanabilir olduğu durumda EMAD sahibinden, üretim yöntemlerinde yapılan değişikliklerin sadece ölçek büyütmeye veya küçültmeye (örneğin, farklı boyutlarda ekipman kullanımı) bağlı olduğuna, değişikliğin prosesin tekrarlanabilirliğini etkilemediğine, üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucunda veya stabilite sorunundan kaynaklı 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) Anlamlı 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**

Şartlar

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.

2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır. Örneğin, yeni kalifiye edilmemiş (unqualified) 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, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

6. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem olmamalıdır (standart farmakope mikrobiyolojik yöntemlerini içermez).

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, nem içeriği, test sıklığını değiştirme talepleri.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Mevcut ve önerilen in-proses testlerin karşılaştırmalı tablosu.

3. İlgili olduğu durumlarda, farmakopede yer almayan yeni analiz metodunun ayrıntıları ve validasyon verileri.

4. Etkin maddenin tüm spesifikasyon parametreleri için, iki üretim serisi üzerinde seri analiz verileri (başka şekilde gerekçelendirilmedikçe, biyolojik tıbbi ürünler için 3 üretim serisi).

5. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin, in-proses parametresinin önemli olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçelendirmesi/risk değerlendirmesi.

6. Yeni in-proses test ve limitler için uygun olan şekilde, ruhsat sahibi veya EMAD sahibinden gerekçelendirme.

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 suşun/suşların yenisiyle değiştirilmesi			**II**

B.I.b) *Etkin Madde Kontrolü*

B.I.b.1 Bir etkin maddenin veya etkin madde üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/ara ürün/reaktiflerin spesifikasyon parametrelerinde veya limitlerindeki değişiklik	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) Aşılar, kan ürünleri ve plazmadan elde edilen beşeri tıbbi için ürünler için 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) Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, artık kullanılmayan bir parametrenin çıkarılması)	**1, 2, 8**	**1, 2, 6**	**IA**
e) Etkin maddenin 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 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 monografının farmakopede bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki bir farmakope spesifikasyonuna değişiklik		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Şartlar

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.

2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır. Örneğin, yeni kalifiye edilmemiş (unqualified) safsızlık; toplam safsızlık limitlerinde değişiklik.

3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.

4. Test prosedürü aynı kalmalıdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.

5. Yeni test yöntemi standart olmayan bir teknik veya yeni 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 olmamalıdır (test yöntemi, standart farmakope mikrobiyolojik yöntemlerini içermez).

7. Herhangi bir materyal için, değişiklik bir genotoksik safsızlıkla ilgili olmamalıdır. Eğer nihai etkin maddeyi ilgilendiriyorsa, ICH limitlerine uyması gereken kalıntı çözücüler dışındaki tüm yeni safsızlık kontrolleri farmakopeye uygun olmalıdır.

8. Spesifikasyon parametresi kritik parametrelerle ilgili değildir. Örneğin, miktar tayini, safsızlıklar (etkin madde üretiminde belirli bir çözücü kullanılmadıkça), kritik fiziksel özelliklerden herhangi biri, örneğin, partikül büyüklüğü, görünür dansite veya vuruş dansitesi, tanıma testi, nem içeriği, test sıklığı değiştirme talepleri gibi.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

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. Uygun olduğu durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyonlar ile uyumlu etkin maddeyi içeren en az bir pilot seride bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.

6. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin, in-proses parametresinin önemli olmadığını veya artık kullanılmadığını gösteren gerekçelendirmesi/risk değerlendirmesi.

7. Ruhsat sahibi veya EMAD sahibi tarafından yeni spesifikasyon parametresi ve limitleri için gerekçelendirme.

B.I.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 (yenisiyle 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 yönteme geçilmesi veya yöntemin yenisiyle değiştirilmesi			**II**
e) Etkin maddenin veya bir başlangıç maddesinin/ara ürünün bir test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)		**1, 2**	**IB**

Şartlar

1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmış ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu gösterilmelidir.

2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamalıdır; yeni bir kalifiye edilmemiş (unqualified) 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 (test yöntemi, standart farmakope mikrobiyolojik yöntemlerini içermez).

5. Yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir 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} ile eklenmiş olmamalıdır.

Belgeler

1. Analitik metodların, özet validasyon verilerinin, (eğer uygulanabilir ise) safsızlıklar için revize edilmiş spesifikasyonların bir tanımını içeren dosyanın ilgili bölümündeki/bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde).

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.I.c) Kap-Kapak Sistemi

B.I.c.1 Etkin maddenin iç ambalajındaki değişiklikler	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) Kalitatif veya kantitatif bileşim	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
b) Steril ve dondurulmamış biyolojik/immünolojik etkin maddeler için kalitatif veya kantitatif bileşim			**II**
c) Sıvı etkin maddeler (steril olmayan) için kalitatif veya kantitatif bileşim		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**

Şartlar

1. Önerilen ambalaj materyali, onaylanmış materyal ile ilgili özellikleri bakımından en azından eşdeğer olmalıdır.

2. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite çalışmaları başlatılmış olmalı ve en az iki pilot ölçekli seride 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

3. Steril, sıvı ve biyolojik/immünolojik etkin maddeler hariçtir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıda ile temas eden materyal ve nesneler hakkında ilgili mevzuata uygun olduğuna dair onay dâhil olmak üzere yeni ambalaj hakkında gerekli veri (örneğin, geçirgenlik, O2, CO2 ve nemle ilgili karşılaştırma verisi).

3. Uygun olduğu durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıda ile temas eden materyal ve nesneler hakkında ilgili mevzuata 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.

4. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (ilgili seri numaralarının belirtilmesiyle birlikte), 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 spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa, verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

5. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite parametreleri için en az iki pilot ölçekli veya üretim serisi üzerinde yürütülen ve en az üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve

onaylanan tekrar-test süresinin sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa verilerin (önerilen faaliyet planıyla birlikte) derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

6. Uygulanabilir olduğu durumda, mevcut ve önerilen iç ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırması.

B.I.c.2 Etkin madde iç ambalajının spesifikasyon parametrelerindeki veya limitlerindeki değişiklikler	**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) Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, artık kullanılmayan 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

1. 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.

2. Değişiklik, ambalaj materyalinin üretimi sırasında veya etkin maddenin saklanması sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.

3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.

4. Test prosedürü aynı kalmalıdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.

5. Yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.

3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin detayları.

4. Tüm spesifikasyon parametreleri için iç ambalajın iki serisi için seri analizi verisi.

5. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin, in-proses parametresinin anlamlı olmadığını veya artık kullanılmadığını gösteren gerekçelendirmesi/risk değerlendirmesi.

6. Yeni spesifikasyon parametresi ve limitler için ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin gerekçesi.

B.I.c.3 Etkin madde iç ambalajının test prosedüründeki değişiklikler	**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

1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmış olmalı ve güncellenen test prosedürü önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olmalıdır.

2. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem

farklı olmamalıdır).

3. Yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

4. Etkin madde/bitmiş ürün, biyolojik/immünolojik değildir.

5. Spesifikasyon parametresi için halen onaylı bir test prosedürü bulunmalı ve bu prosedür Tip IA/Tip IA_{DB} ile eklenmiş olmamalıdır.

Belgeler

1. Analitik metodların tanımı ve validasyon verilerinin özeti dâhil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki/bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde).

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.I.d) Stabilite

B.I.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

1. Değişiklik üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucu veya stabilite sorunundan kaynaklı olmamalıdır.

2.Değişiklik, test edilen parametrelerde kabul kriterlerinin genişletilmesiyle, stabiliteyi gösteren parametrelerin çıkarılması veya test etme sıklığının azaltılmasıyla ilgili olmamalıdır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde). 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.

2. Stabilite çalışmalarının mevcut onaylanmış protokole uygun şekilde gerçekleştirildiğine dair beyan. Çalışmaların, ilgili spesifikasyonları karşıladığı gösterilmelidir.

3. Etkin maddenin onaylı spesifikasyonları.

4. Önerilen değişiklikler için gerekçe.

*** *Not:*** Tekrar-test süresi biyolojik/immünolojik etkin maddeler için uygulanamaz.

B.I.e) *Tasarım Alanı ve Ruhsat Sonrası Değişiklik Yönetim Protokolleri*

B.I.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 veya test prosedürleri		**1, 2, 3**	**II**
b) Başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün 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 (uygulanabilir olduğu durumlarda, risk değerlendirmesi ve çok değişkenli çalışmalar dâhil olmak üzere tasarım alanını oluşturan farklı parametrelerin etkileşimi incelenmelidir).

2. Değişkenler (uygulanabilir olduğu durumlarda, materyal özellikleri ve proses parametreleri) ve bunların önerilen aralıkları dâhil olmak üzere tasarım alanının tablo biçiminde açıklaması.

3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

B.I.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. Etkin madde ile ilişkili değişiklik yönetim protokolü.

3.Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

B.I.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 biçiminde).

B.I.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 gerekçe ile birlikte beyan.

B.I.e.5 Onaylı bir değişiklik yönetim protokolünde öngörülen 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 gösterilen 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 gerekçe ile birlikte beyan.

3. Onaylı değişiklik yönetim protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiş çalışmaların sonuçları.

4. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

5. Etkin maddenin onaylanmış spesifikasyonları.

B.II. BİTMİŞ 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 işaretlemelerin değiştirilmesi veya ilave edilmesi	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) Baskı, kabartma veya diğer işaretlemelerde 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, 3/4/2017 tarihli ve 30027 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddelerinin Spesifikasyonları Hakkında Yönetmelikte yer alan "E" ile kodlanmış olan renklendiriciler kullanılır. Buna ek olarak, aynı Yönetmelikte belirtilen kriterleri karşılaması gerekir.

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 biçiminde) ve belgeler (Mevcut ve yeni görünüşün detaylı

bir çizimi veya yazılı tarifini içeren).

2. Uygulanabilir olduğu durumda, bitmiş ürün numunesi.

3. Ürün özelliklerinin eşdeğer, dozlamanın doğru olduğunu gösteren farmakope 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, supozituvarlar 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 çözünme profili eskisi ile karşılaştırılabilir nitelikte olmalıdır. çözünme 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 aynı kalır.

4. Değişiklik eşit dozlara bölmeye yönelik çentikli bir tablet ile ilgili değildir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde) ve mevcut ve önerilen durumun detaylı bir çizimi ve uygun olduğu şekilde revize edilmiş kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri.

2. Mevcut ve önerilen boyutların en az bir pilot serisine ait karşılaştırmalı çözünme verileri (karşılaştırılabilirlik açısından anlamlı fark bulunmamalıdır, bu konuda biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel mevzuat temel alınır). Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.

3. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel mevzuat göre biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair açıklama.

4. Uygulanabilir olduğu durumda, bitmiş ürün numunesi.

5. Ürün özelliklerinin eşdeğer, dozlamanın doğru olduğunu gösteren farmakope 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 bileşimindeki (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 ilgili olarak yapılan her türlü küçük ayarlama niteliğindeki değişiklikler	**1, 2, 4, 8, 9, 10**	**1, 2, 7**	**IA**
2. Bir veya daha fazla yardımcı maddede beşeri tıbbi			**II**

ürünün güvenlilik, kalite veya etkililiğinde önemli bir etkisi olabilecek kalitatif veya kantitatif değişiklikler			
3. Bir biyolojik/immünolojik ürünle ilgili değişiklik			**II**
4. Viral güvenlilik 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. Biyoeşdeğerlik 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, dağılma süresi, çözünme 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 bakımında ve ilgili olduğu durumda, tanıma testinin çıkarılması bakımından güncellenmiş olmalıdır.

4. Stabilite çalışmaları, Kurum stabilite kılavuzuna (seri numaralarının belirtilmesi ile) uygun olarak başlatılmalı ve ilgili stabilite parametreleri en az iki pilot ölçekli veya üretim serisinde değerlendirilmiş olmalıdır. Başvuru sahibi tarafından en az 3 aylık kabul edilebilir stabilite verisi (Tip IA varyasyonlar için uygulama sırasında ve Tip IB varyasyonlar için bildirim sırasında) elde edilmiş olmalı ve stabilite profili mevcut onaylı duruma benzer olmalıdır. Çalışmaların tamamlanacağına 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 durumlarda ek olarak foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.

5. Tüm yeni önerilen bileşenler, farmasötik ürünlerde kullanımları ile ilgili mevzuata uygun olmalıdır (Örneğin, renklendiricilere yönelik mevzuat).

6. Herhangi bir yeni bileşen viral güvenlilik değerlendirmesi veya ilgili hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirilmesi hakkındaki ulusal veya uluslararası mevzuata uygunluğunu gerektiren insan veya hayvan orijinli materyallerin kullanımını içermemelidir.

7. Uygulanabilir olduğu durumlarda, değişiklik yitilikler arasındaki ayrımı etkilememeli ve pediyatrik formülasyonlar için tadın kabul edilebilirliği üzerinde olumsuz bir etkisi olmamalıdır.

8. Uygun farmasötik şekildeki ürünler için: yeni ürünün en az iki pilot ölçekli serisi için belirlenen çözünme profili ruhsat dosyasındaki çözünme profili ile karşılaştırılabilir olmalıdır (bu konuda biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel mevzuat temel alınarak karşılaştırılabilirlik açısından fark bulunmamalıdır). Çözünme testinin uygun olmayacağı bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılma süresi eskisi ile karşılaştırılabilir olmalıdır.

9. Değişiklik stabilite sorunlarının bir sonucu olmamalıdır veya potansiyel güvenlilik 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 bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği[***] de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Gerekli stabilite çalışmalarının, Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak 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 planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

3. Stabilite çalışmaları, Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak (seri numaralarının belirtilmesi ile) 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, bildirim sırasında sunulmalı 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 numune.

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 indirilmesi hakkındaki ulusal veya uluslararası mevzuata uygunluğunu gösterir belgeler. Belirtilen bilgiler, söz konusu her bir materyal için sunulmalıdır: Üreticinin ismi, materyalin elde edildiği tür ve dokular, kaynak hayvanların orijin ülkesi ve kullanımı.

6. Uygun olduğu durumlarda, yeni yardımcı maddenin bitmiş ürün spesifikasyonu test yöntemleri ile girişiminin olmadığını gösteren veriler.

7. Yardımcı madde değişikliğinin/seçiminin vb. gerekçeleri (gerekli durumlarda stabilite özellikleri ve antimikrobiyal koruma dâhil) farmasötik gelişim bölümünde açıklanmalıdır.

8. Katı dozaj şekilleri için, yeni ve ruhsat dosyasındaki formüle sahip bitmiş ürünün en az iki pilot ölçekli serisine ait karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Çözünme testinin uygun olmayacağı bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılma verileri kabul edilebilir.

9. Mevcut biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik ile ilgili mevzuata göre biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair açıklama.

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

B.II.a.4 Oral dozaj şekillerinin kaplama ağırlıklarındaki veya kapsül kılıfı ağırlığında 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**

Şartlar

1. Yeni ürünün, en az iki pilot ölçekli serisine ait çözünme profili, ruhsat dosyasındaki çözünme profili ile karşılaştırılabilir olmalıdır. Çözünme testinin uygun olmayacağı bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılma süresi eskisi ile karşılaştırılabilir olmalıdır.

2. Kaplama, salım mekanizması için kritik bir faktör değildir.

3. Uygulanabilir olduğu durumlarda, bitmiş ürün spesifikasyonu, yalnızca ağırlık ve boyutlar açısından güncellenmiştir.

4. Stabilite çalışmaları, stabilite rehberine uygun olarak en az iki pilot ölçekli seri veya üretim serisi ile başlamalı, başvuru sahibi tarafından en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verisi elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların tamamlanacağına 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.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Gerekli stabilite çalışmalarının, Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak 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 planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir. Gerekli olduğu durumda ek olarak foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.

B.II.a.5 Birim doz başına etkin madde miktarının (örn. yitilik) aynı kaldığı, ürünün bir seferde tamamının kullanıldığı tek dozlu	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**

parenteral bir ürünün konsantrasyonundaki değişiklik			
			II
B.II.a.6 Çözücünün/seyrelticinin ambalajdan çıkarılması	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
		1, 2	**IB**

Belgeler

1. Beşeri tıbbi ürünün güvenli ve etkili kullanımı için gereken çözücü/seyrelticiyi elde etmeye yönelik alternatif yollar ile ilgili bir beyan ile birlikte, söz konusu çıkarma işleminin gerekçesi.

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği[***].

[***]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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

B.II.b) *Üretim*

B.II.b.1 Bitmiş ürün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim tesisinde değişiklik veya yeni bir üretim tesisinin ilave edilmesi	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) Dış ambalajlama tesisi*	**1, 2**	**1, 3, 8**	**IA_{DB}**
b) İç ambalajlama tesisi	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 8**	**IA_{DB}**
c) Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler ya da kompleks üretim prosesleri ile üretilen farmasötik şekiller için seri serbest bırakma, seri kontrolü ve dış ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis			**II**
d) Ürüne özgü veya ilk kez bir denetim gerektiren tesis			**II**
e) Steril olmayan beşeri tıbbi ürünler için seri serbest bırakma, seri kontrolü, iç ve dış ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IB**
f) Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler dışında, steril beşeri tıbbi ürünler için (aseptik olarak üretilenler dâhil) seri serbest bırakma, seri kontrolü ve dış ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**IB**

Şartlar

1. Kurumun denetim kapsamına giren üretim tesisleri için Kurum tarafından düzenlenen GMP belgesi, denetim kapsamına girmeyen tesisler için ilgili otorite tarafından üretim yerinin uygunluğunu gösterir GMP belgesi veya bu tesisler için GMP düzenlenmediği durumlarda son üç yılda gerçekleştirilmiş denetleme raporu olmalıdır.

2. İlgili farmasötik şekli ya da ürünü üretmek için üretim yeri izin belgesi 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

1. Beşeri tıbbi ürünlerin bitmiş ürünün tüm üretim basamakları için üretim yerine ait; Kurum tarafından düzenlenen belge ya da Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge veya ülkemizle karşılıklı tanıma anlaşması olan ülkelerin resmî otoritelerince verilmiş, iyi imalat uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir belge ya da Türkiye'de imal edilecek beşeri tıbbi ürünlerde üretim yeri izin belgesi. Buna ek olarak kullanılan etkin madde(ler) için Beşeri tıbbi ürünlerin etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda sunulan yazılı beyan.

2. İlgili olduğu durumlarda, en az üç seride yapılmış validasyon çalışmasında kullanılan serilerin seri numaraları, ilgili seri boyutu ve serinin üretim tarihi belirtilmeli ve validasyon verileri sunulmalıdır. Validasyon verilerinin bildirim esnasında sunulamadığı ve Kurumca uygun bulunan durumlarda validasyon protokolü/planı sunulmalıdır. Validasyon protokolü/planı ile kabul edilen bildirimlerde bildirimin uygun bulunarak onaylanmasından sonra validasyon verileri 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 spesifikasyonları

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 analiz verileri istendiğinde verilebilmelidir veya spesifikasyon limitleri dışına çıkılırsa veriler önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma derhal bildirilmelidir.

6. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı katı ve sıvı formülasyonlar için partikül büyüklüğü dağılımı ve morfolojisinin mikroskobik görüntüsünü veya diğer uygun görüntüleme tekniklerini içeren validasyon verileri.

7. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

8. Üretim yeri ve iç ambalajlama tesisi farklı olduğunda, nakliye ve bulk depolama koşulları belirtilmeli ve valide edilmelidir.

*Not: 21 Ekim 2017 tarih ve 30217 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği'nin 4 üncü maddesi p bendinde "*Sekonder ambalajlama: Beşeri tıbbi ürünle temas eden iç ambalajın, dış kutuya/ambalaja konulması, kutu değişimi, baskı, barkodlama/karekodlama, bandrol/etiket yapıştırma, prospektüs/kullanma talimatı ilavesi, değişimi gibi işlemlerini ifade eder*" tanımı yer almaktadır. Buna göre primer ambalajın kutulara yerleştirilmesi işlemi olmaksızın sadece etiketleme veya sadece karekodlama yapılan tesisler için denetleme yapılarak üretim yeri izin belgesi düzenlenmektedir.

Bu nedenle sadece karekodlama veya sadece etiketleme işlemlerinin yapıldığı tesisler de sekonder ambalajlama yeri olarak kabul edilmekte olup bu tesislerde yapılacak değişiklikler için de bu maddeden bildirim yapılması gereklidir.

B.II.b.2 Bitmiş ürünün seri serbest bırakma ve kalite kontrol tesisindeki 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**	**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**	**1, 2, 4, 5**	**IA_{DB}**
2. Seri kontrolünü/testlerini içeren	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{DB}**
3. Biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için seri kontrolünü/testlerini ve söz konusu tesiste gerçekleştirilen herhangi bir test yönteminin			**II**

biyolojik/immünolojik bir yöntem olmasını içeren			

Şartlar

1. Bu üretim yeri yetkili sağlık otoritesi tarafından uygun bir şekilde onaylanmış olmalıdır.

2. Ürün, biyolojik/immünolojik bir tıbbi ürün değildir.

3. Eski üretim yerinden yeni üretim yerine veya yeni test laboratuvarına yöntem transferi başarılı şekilde tamamlanmış olmalıdır.

Belgeler

1. Beşeri tıbbi ürünlerin bitmiş ürünün tüm üretim basamakları için üretim yerine ait; Kurum tarafından düzenlenen belge ya da Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge veya ülkemizle karşılıklı tanıma anlaşması olan ülkelerin resmî otoritelerince verilmiş, iyi imalat uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir belge ya da Türkiye'de imal edilecek beşeri tıbbi ürünlerde üretim yeri izin belgesi.

2. 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 listelendiği gibi açık olarak sunulmalıdır.

3. Uluslararası kabul görmüş kılavuzlar doğrultusunda analitik yöntemlerin valide edildiğine ya da uygun istatistiksel analizlerle birlikte analitik yöntemlerin başarıyla transfer ve dokümante edildiğine ilişkin ruhsat sahibi ve mesul müdür beyanı.

4. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

5. Kullanılan etkin madde(ler) için beşeri tıbbi ürünlerin etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda sunulan yazılı beyan.

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 küçük değişiklik	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IA**
b) Üretim prosesindeki beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ve etkililiği üzerinde anlamlı 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 eksez doz kullanılması ya da eksez doz miktarının artırılması			**II**
f) Sulu oral bir süspansiyonun üretim prosesindeki minör değişiklik		**1, 2, 4, 6, 7, 8**	**IB**

Şartlar

1. Kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerinde değişiklik yoktur.

2. 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 veya dozaj şeklinden bağımsız olarak) kalitesi üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığı düşünülen proses parametreleri ile ilgilidir.

3. Her bir üretim basamağı dâhil üretim prensipleri aynı kalır (örneğin, ara ürünlerin işlenmesi) ve proseste kullanılan üretim

çözücülerinde hiçbir değişiklik bulunmaz.

4. Mevcut onaylı proses, ilgili in-proses kontroller ile kontrol edilmelidir. Bu kontrollerde herhangi bir değişiklik yapılmasına (limit genişletilmesi ya da çıkarılması) gerek yoktur.

5. Bitmiş ürün ve ara ürünlerin spesifikasyonları değişmemelidir.

6. Yeni proses, tüm kalite, güvenlilik ve etkililik özellikleri bakımından aynı ürünü ortaya çıkarmalıdır.

7. İlgili stabilite çalışmaları, Kurum stabilite kılavuzu doğrultusunda 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

1. Mevcut proses ve yeni prosesin doğrudan karşılaştırmasını içeren, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı-katı ve sıvı ürünler için: morfolojideki görünür değişiklikleri kontrol etmek amacıyla partiküllerin mikroskobik görüntülerini içeren değişikliğe ait validasyon çalışmaları ve uygun bir yöntem ile yapılan karşılaştırmalı partikül büyüklüğü dağılımı verileri.

3. Katı dozaj formları için bir temsili üretim (üretim serisini yansıtan) serisinin çözünme profili verileri ve ruhsat dosyasındaki prosese ait üç serinin karşılaştırmalı verileri, sonraki iki tam üretim serisine ait veriler talep edildiğinde sunulmak üzere hazır tutulmalı veya eğer spesifikasyon dışına çıkılıyor ise önerilen faaliyet planı ile birlikte sunulmalıdır*. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.

4. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel 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 spesifikasyonları

7. Mevcut onaylı ve önerilen proseslere göre üretilmiş olan en az bir seriye ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo biçiminde). Sonraki iki üretim serisi ile ilgili seri analiz verileri ruhsat sahibinden Kurum tarafından talep edilmesi durumunda sunulabilir olmalı ve eğer spesifikasyon dışında ise önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma bildirilmelidir.

8. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite parametreleri için en az bir pilot veya üretim serisi üzerinde yürütülen ve en az üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçları. Ayrıca bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya 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 derhâl sunulacağı taahhüt edilmelidir.

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 biyoeşdeğerlik çalışması gerektiren değişiklik			**II**
d) Karmaşık üretim prosesleriyle üretilen diğer tüm farmasötik şekillerle ilgili değişiklik			**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 veya tutarlılığını etkilememelidir.

2. Bu değişiklik sadece konvansiyonel hemen salım sağlayan oral farmasötik şekiller ve steril olmayan sıvı formlar ile ilgilidir.

3. Üretim yöntemindeki 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 değişik ile önerilen seri boyutunun 10 katına kadar olan aralıktadır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Mevcut onaylı ve önerilen seri boyutlarının her ikisinde de üretilmiş, en az bir üretim serisine ait seri analiz verileri karşılaştırmalı tablo biçiminde sunulmalıdır. Sonraki iki üretim serisine ait veriler talep edildiğinde sunulmak üzere hazır tutulmalı ve eğer spesifikasyonlar dışına çıkılıyor ise önerilen faaliyet planı ile birlikte ruhsat sahibi tarafından Kuruma derhal bildirilmelidir.

3. Onaylı serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları.

4. En az üç seri ile gerçekleştirilen validasyon çalışmasında kullanılan serilerin seri numaraları, karşılık gelen seri boyutu ve üretim tarihi belirtilmelidir veya validasyon protokolü (planı) sunulmalıdır.

5. Validasyon sonuçları sunulmalıdır.

6. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite parametreleri için en az bir pilot veya üretim serisi üzerinde yürütülen ve en az üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçları. Ayrıca 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 gerekçe ile birlikte beyan sunulmalıdır.

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/testlerin ve limitlerin ilave edilmesi	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
c) Anlamlı 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

1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örneğin, ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon sırasında yapılmış) sonucu değildir.

2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamalıdır. Örneğin, kalifiye edilmemiş (unqualified) yeni bir 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, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

6. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (test yöntemi, standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez).

7. İn-proses test kritik parametrenin kontrolü ile ilgili değildir. Örneğin, miktar tayini, safsızlıklar (üretimde belirli bir çözücü kullanılmadıkça), herhangi bir kritik fiziksel özellik (partikül boyutu, görünür dansite ve vuruş dansitesi gibi), tanıma testi (uygun bir alternatif kontrol mevcut olmadıkça), mikrobiyolojik kontrol (belirli bir dozaj şekli için gerekmedikçe).

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Mevcut ve önerilen in-proses testler ve limitlerin karşılaştırmalı tablosu.

3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin detayları.

4. Tüm spesifikasyon parametreleri için bitmiş ürünün iki üretim serisine (aksi gerekçelendirilmediği sürece, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.

5. Uygun olduğu durumlarda, mevcut ve yeni in-proses testler kullanılarak üretilmiş en az bir pilot seri üzerinde bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.

6. İn-proses testin anlamlı olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçelendirme/risk değerlendirmesi.

7. Yeni in-proses test ve limitler için gerekçe.

B.II.c) ***Yardımcı Maddelerin Kontrolü***

B.II.c.1 Bir yardımcı maddenin spesifikasyon parametreleri 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) Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, artık kullanılmayan bir parametrenin çıkarılması)	**1, 2, 8**	**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 sorununun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, ilgili test metodu ile birlikte eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik maddeler hariç)		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**
g) Yardımcı madde monografının farmakopede bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki bir farmakope spesifikasyonuna değişiklik		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**

Şartlar

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.

2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamalıdır. Örneğin, kalifiye edilmemiş (unqualified) yeni bir 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, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

6. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/ immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (test yöntemi, farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik yöntemleri içermez).

7. Değişiklik bir genotoksik safsızlıkla ilgili değildir.

8. Spesifikasyon parametresi kritik parametrenin kontrolü ile ilgili değildir. Örneğin; miktar tayini, safsızlıklar (üretimde belirli bir çözücü kullanılmadıkça), herhangi bir kritik fiziksel özellik (partikül boyutu, görünür dansite ve vuruş dansitesi gibi), tanıma testi (uygun bir alternatif kontrol mevcut olmadıkça), mikrobiyolojik kontrol (belirli bir dozaj şekli için gerekmedikçe).

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.

3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin detayları.

4. Tüm spesifikasyon parametreleri için yardımcı maddenin iki üretim serisine (biyolojik yardımcı maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analiz verileri.

5. Uygun olduğu durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyonlara uyumlu yardımcı maddeleri içeren bitmiş ürünün en az birer pilot serisine ait karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel beşeri tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.

6. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel mevzuata göre biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair açıklama.

7. Parametrenin anlamlı olmadığını veya artık kullanılmadığını gösteren gerekçelendirme/risk değerlendirmesi.

8. Yeni spesifikasyon parametresi ve limitler için gerekçe.

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 yönteme geçilmesi veya yöntemin bir başka yöntemle değiştirilmesi			**II**
d) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)		**1, 2**	**IB**

Şartlar

1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu gösterilmelidir.

2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamıştır, kalifiye edilmemiş (unqualified) yeni bir safsızlık saptanmamıştır.

3. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örneğin; kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır).

4. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/ immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (test yöntemi, farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik yöntemleri içermez).

5. Spesifikasyon parametresi için mevcut onaylı bir alternatif test prosedürü vardır ve bu prosedür Tip IA veya Tip IA_{DB} bildirim yoluyla eklenmemiştir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde). Uygulanabilir olduğu durumlarda; analitik metodların bir tarifini, validasyon verilerinin özetini, safsızlıklar için revize edilmiş spesifikasyonları içermelidir.

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.

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 geçiş			
1. Bir biyolojik/immünolojik etkin madde üretiminde veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi üründe kullanılmayan 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**

Şartlar

1. Yardımcı madde ve bitmiş ürünün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları aynı kalır.

Belgeler

1. Materyalin tamamen bitkisel veya sentetik kökenli olduğuna dair materyal üreticisinin veya ruhsat sahibinin beyanı.

2. Materyallerin eşdeğerlik çalışması ve nihai materyal üretimi üzerindeki etkisi ve bitmiş ürünün davranışı (örneğin, çözünme özellikleri) üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma.

B.II.c.4 Farmakopede yer almayan bir yardımcı maddenin (dosyada tanımlanmışsa) 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 edilmesi koşuluyla ve artık çözücüler hariç olmak üzere) veya fizikokimyasal özelliklerde değişiklik yoktur.

2. Adjuvanlar hariçtir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Eski ve yeni prosese göre üretilmiş en az iki seri en az pilot ölçekli yardımcı maddeye ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo biçiminde).

3. Uygun olduğu durumda, en az iki seri en az pilot ölçekli bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.

4. Yardımcı maddenin onaylı ve uygulanabildiği durumlarda yeni spesifikasyonları.

B.II.d) ***Bitmiş Ürün Kontrolü***

B.II.d.1 Bitmiş ürünün spesifikasyon parametreleri veya limitlerindeki değişiklik	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Aşılar, kan ürünleri ve plazmadan elde edilen beşeri tıbbi için ürünler için 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) Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, renklendirici veya tatlandırıcı bir maddenin koku ve tat veya tanıma testi gibi artık kullanılmayan 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 sorununun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, karşılık gelen test metodu ile birlikte eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik tıbbi ürün 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 metot 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 değerlendirilip 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 kaynaklanmamalıdır. Örneğin, kalifiye edilmemiş (unqualified) yeni bir safsızlık; toplam safsızlık limitlerinde değişiklik.

3. Tüm değişiklikler mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.

4. Test prosedürü aynı kalmalıdır 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.

7. Değişiklik herhangi bir safsızlıkla (genotoksik safsızlık dâhil) veya çözünme ile ilgili değildir.

8. Değişiklik, mikrobiyal kontrol limitlerinin güncel farmakopeye uygun olması amacıyla güncellenmesi ile ilgilidir. Söz konusu dozaj şekli için farmakope gereklilikleri dışında ek belirlenmiş kontroller içermez ve önerilen kontroller monografa uyumludur.

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 kullanılmadıkça), herhangi bir kritik fiziksel özellik (sertlik, kaplanmamış tabletler için friyabilite, boyutlar vb.), Farmakope gerekliliklerine göre belli dozaj şekli için gerekli olan bir test; testin atlanması için herhangi bir talep.

10. Önerilen kontrol Avrupa Farmakopesi 2.9.40 Monografı Tablo 2.9.40-1 ile tamamen uyumludur ve Tablo 2.9.40.-1'de belirtilen içerik tekdüzeliği yerine dozaj biriminin tekdüzeliği testi değişikliği için alternatif öneri içermemektedir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.

3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.

4. Tüm spesifikasyon parametreleri için bitmiş ürünün iki üretim serisine (aksi gerekçelendirilmedikçe, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.

5. Uygun olduğu durumlarda, bitmiş ürün için mevcut ve önerilen spesifikasyona uyumlu en az bir pilot seri üzerinde karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.

6 Parametrenin önemli olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.

7. Yeni spesifikasyon parametresinin ve limitlerinin gerekçesi.

***Not:** Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün mevcut ruhsat dosyasında Avrupa Farmakopesi kaynak gösteriliyorsa, farmakopedeki güncellemeden kaynaklı değişikliğin Kuruma bildirilme gerekliliği yoktur. Bu nedenle bu değişiklik mevcut ruhsat dosyasında daha önceden Avrupa Farmakopesi monografınının kaynak gösterilmediği durumlarda, güncel monografa uyumluluk için yapılır

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 yönteme geçilmesi veya yöntemin yenisiyle değiştirilmesi veya onaylı bir protokol kapsamına girmeyen biyolojik referans hazırlama yönteminin yenisiyle değiştirilmesi			**II**
d) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değişiklik veya ilave edilmesi dâhil)		**1, 2**	**IB**
e) Farmakopenin güncellenmiş genel monografı ile uyumlu olması için test prosedürünün güncellenmesi	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**
f) Farmakopeye uygunluğun yansıtılması ve artık kullanılmayan dâhili test yöntemi ve test yöntemi numarasının referanstan çıkarılması *	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**

Şartlar

1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test

prosedürüne en azından eşdeğer olduğu uygun istatistiksel analizlerle gösterilmelidir.

2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamıştır; kalifiye edilmemiş (unqualified) yeni bir safsızlık saptanmamıştır.

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 reaktif kullanılan bir yöntem değildir (test yöntemi, farmakopeye ilişkin standart mikrobiyolojik yöntemleri içermez).

5. Onaylı test prosedürü Avrupa Farmakopesi genel monografını kaynak göstermekte ve yapısı gereği küçük olan ve teknik dosyanın güncellenmesini gerektiren değişikliklerdir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde). Uygulanabilir olduğu durumlarda, analitik metodların bir tarifini, validasyon verilerinin özetini, safsızlıklar için revize edilmiş spesifikasyonları içermelidir.

2. Mevcut ve önerilen testlerin eşdeğer olduğunu gösteren 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.

*Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün mevcut ruhsat dosyasında güncel Avrupa Farmakopesi kaynak gösteriliyorsa, farmakopedeki güncellemeden kaynaklı değişikliğin Kuruma bildirilme gerekliliği yoktur.

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 iç 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 veya raf ömrünün kısalmasına 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**

Şartlar

1. Değişiklik, yalnızca aynı ambalaj/kap tipiyle (örneğin, blisterden blistere) ilişkilidir.

2. Önerilen ambalaj materyali, ilgili özellikleri bakımından onaylanmış materyale en azından eşdeğer olmalıdır.

3. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak 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 verisinin hazır bulunması gerekmez. Bu çalışmalar tamamlanmalıdır ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa veriler önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulmalıdır.

Belgeler

1. Uygun şekilde değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Yeni ambalajla ilgili veriler (geçirgenlik ile ilgili karşılaştırmalı veriler, örneğin, O_2, CO_2, nem).

3. Uygun olduğu durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine 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.

4. Gerekli stabilite çalışmalarının, stabilite kılavuzu doğrultusunda 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.

5. Stabilite kılavuzu doğrultusunda ilgili stabilite parametreleri için en az iki pilot ölçekli seri veya üretim serisi üzerinde yürütülen ve en az üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

6. Mevcut ve önerilen iç ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırmalı tablosu.

7. Uygulanabilir olduğu durumlarda, yeni kap/kapak numuneleri.

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 onaylandığı bildirildikten sonra gerekli güncellemenin yapılabilmesi amacıyla ruhsatname veya sertifikanın aslı Kuruma sunulmalıdır.

***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 kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

B.II.e.2 Bitmiş ürün iç ambalajının spesifikasyon parametreleri 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) Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, artık kullanılmayan bir parametrenin çıkarılması)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**
d) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi veya değiştirilmesi		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Şartlar

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.

2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamalıdır.

3. Tüm değişiklikler mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.

4. Test prosedürü aynı kalmaktadır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.

5. Yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.

3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ve validasyon verilerinin detayları.

4. Tüm spesifikasyon parametreleri için iç ambalajın iki serisi üzerinde seri analiz verileri.

5. Parametrenin önemli olmadığını veya artık kullanılmadığını gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.

6. 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

1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmış olmalı ve validasyon çalışmaları ile güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu gösterilmelidir.

2. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örneğin, kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır).

3. Yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

4. Etkin madde/bitmiş ürün, biyolojik/immünolojik değildir.

5. Spesifikasyon parametresi için onaylı olan bir alternatif test prosedürü vardır ve bu prosedür Tip IA/Tip IA_{DB} yoluyla eklenmemiştir.

Belgeler

1. Analitik metodların tanımı ve validasyon verilerinin özeti dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. 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 (*delivery*), 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

1. Kabın veya kapağın kalitatif veya kantitatif bileşiminde değişiklik yoktur.

2. Değişiklik, bitmiş ürünün dağıtımını, kullanımını, güvenliliğini veya stabilitesini etkileyen ambalaj materyalinin temel bir bileşeniyle ilişkili değildir.

3. Kabın 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. 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

Belgeler

1. Kap veya kapak materyalinin açıklaması, ayrıntılı çizimi ve bileşimi ile uygun olduğu durumlarda, kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Uygulanabilir olduğu durumda, yeni kap/kapak numuneleri.

3. Terminal olarak sterilize edilmiş steril ürünler için yeniden validasyon çalışmaları gerçekleştirilmelidir. Uygulanabilir olduğu durumda, yeniden validasyon çalışmalarında kullanılan serilerin seri numaraları belirtilmelidir.

4. Kabın ölü hacminde veya yüzey/hacim oranında bir değişiklik olması durumunda, stabilite çalışmaları başlatılmış olmalı (seri numaralarının belirtilmesiyle birlikte), Tip IA bildirimi uygulamaya geçildiğinde ve Tip IB bildirimi sunulduğunda, başvuru sahibi tarafından kabul edilebilir stabilite verileri elde edilmiş olmalıdır. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

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**

Şartlar

1. Yeni ambalaj büyüklüğü, kısa ürün bilgilerinde onaylandığı şekilde, pozoloji ve tedavi süresiyle tutarlı olmalıdır .

2. İç ambalaj materyali aynı kalmalıdır.

3. Geriye kalan ürün/ürünler, kısa ürün bilgilerinde belirtildiği gibi, dozlama talimatları ve tedavi süresi için yeterli olmalıdır.

Belgeler

1. Uygun şekilde değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Yeni/geriye kalan ambalaj büyüklüğünün kısa ürün bilgilerinde onaylandığı şekilde, dozaj rejimiyle ve kullanım süresiyle tutarlı olduğunu gösteren gerekçe.

3. Stabilite parametrelerinin etkilenebileceği ürünler için stabilite kılavuzu doğrultusunda çalışmaların yürütüleceğine dair deklarasyon. Değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağı taahhüt edilmelidir.

Not: B.II.e.5.c) ve d) ile ilgili olarak, "yitilik" değişikliği meydana getiren herhangi bir değişikliğin bir çeşitleme başvurusu olarak sunulması gerekmektedir.

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

B.II.e.6 İç ambalaj materyalinin bitmiş ürün formülasyonuyla temas etmeyen herhangi bir bölümündeki değişiklik (örneğin, geçme kapaklarının 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 bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği) etkileyen değişiklik	**1**	**1**	**IA_{DB}**
b) Ürün bilgilerini (kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği) etkilemeyen değişiklik	**1**	**1**	**IA**

Şartlar

1. Değişiklik, bitmiş ürünün dağıtımını, kullanımını, güvenliliğini veya stabilitesini etkileyen ambalaj materyalinin bir bileşeniyle ilişkili değildir.

Belgeler

1. Uygun şekilde değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği*** de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

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 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 çıkarılmamalıdır.

2. Ambalaj bileşenlerinin/cihazın kalitatif ve kantitatif bileşimi ve tasarım spesifikasyonları aynı kalır.

3. Spesifikasyonlar ve kalite kontrol yöntemi en azından eşdeğerdir.

4. Uygulanabilir olduğu durumlarda, sterilizasyon yöntemi ve şartları aynı kalır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

2. Beşeri tıbbi ürünlere ilişkin cihazlar için CE işaretinin kanıtı.

3. Uygulanabilirse, mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu.

B.II.f) Stabilite

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 desteklenen)		**1, 2, 3**	**IB**
2. İlk kez açıldıktan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenen)		**1, 2, 3**	**IB**
3. Seyreltme veya rekonstitüsyondan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenen)		**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

1. Değişiklik üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucu veya stabilite sorunundan kaynaklı olmamalıdır.

2. Değişiklik test edilen parametrelerde kabul kriterlerinin genişletilmesi, stabiliteyi gösteren parametrelerin çıkarılması veya test sıklığının azaltılması ile ilgili değildir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde). Buna, onaylı ambalaj materyali içindeki veya ilk kez açıldıktan veya 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.

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği***.

3. Bitmiş ürünün onaylı raf ömrü spesifikasyonunun ve uygulanabilir olduğu durumda, seyreltme/rekonstitüsyon veya ilk kez açıldıktan sonraki spesifikasyonları.

4. Önerilen değişiklik/değişikliklerin gerekçesi.

Not: *Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için ekstrapolasyon uygulanamaz.

**Pilot ölçekli seriler, üretim ölçekli seriler ile raf ömrünün doğrulanacağına yönelik bir taahhütle kabul edilebilir. Kurum gerekli olduğu durumlarda pilot serinin üretim serisini yansıttığını gösteren bilimsel kanıtlar talep edebilir.

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

B.II.g) Tasarım Alanı ve Onay Sonrası Değişiklik Yönetim Protokolü

B.II.g.l 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 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 veya bitmiş ürün test prosedürleri		**1, 2, 3**	**II**

Belgeler

1. 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).

2. Değişkenler (uygun olan durumlarda, materyal özellikleri ve proses parametreleri) ve bunların önerilen aralıkları dâhil olmak üzere tasarım alanının tablo biçiminde açıklaması.

3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

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

1. Önerilen değişikliğin ayrıntılı tanımı.

2. Bitmiş ürünle ilgili değişiklik yönetim protokolü.

3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

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 kaynaklanmamalıdır 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 biçiminde).

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	**Karşılanması 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 protokolünün ilgili bölümlerinin belirtilerek sunulması.

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 biçiminde).

5. Bitmiş ürünün onaylı spesifikasyonları.

B.II.h *Beklenmedik Ajanların Güvenliliği*

B.II.h.1 "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

1. Üretim adımlarının beklenmedik ajanları etkisiz hale getirme/azaltma kapasitesini araştırmaya yönelik yeni çalışmaların sunulması dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri.

2. Çalışmaların risk değerlendirmesini değiştirmediğine dair gerekçe.

3. Uygulanabilir olduğu durumda, değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, 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**
- **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 (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, 5,6**	**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

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 güvenlilik 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 biçiminde).

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 menşei ülkesi ve kullanım bilgileri dâhil edilmelidir.

5. Beşeri tıbbi ürünlerin etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda sunulan yazılı beyanın yanı sıra Kurum tarafından denetim kapsamına alınan etkin madde/maddeler için etkin madde üretim yeri/yerlerine ait Kurum tarafından düzenlenen, iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren belge, Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da Türkiye'de faaliyet gösteren etkin madde üretim yeri/yerleri için Üretim Yeri İzin Belgesi; Kurum tarafından denetim kapsamına alınmayan etkin madde ve uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürünün üretim yeri/yerleri için sırasıyla:

a) Bu yerlere yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren belge. Bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge.

b) (a) maddesinde belirtilen belgelerin sunulamadığının kanıtlandığı durumlarda bitmiş ürün üretim yerinin mesul müdürü tarafından, etkin madde/maddeler için Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrasına uygun şekilde yapılan denetim sonucu düzenlenen denetim raporu ve Kurum tarafından kabul edilen beyanı.

6. Farmasötik kullanıma yönelik su kalitesine ilişkin ilgili gerekliliklerle birlikte etkin madde sentezinin son adımlarında kullanılan suyun uygunluğunu doğrulayan yeterli kanıt.

B.III.2 Farmakopeye uygunluk için değişiklik	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) Önceden farmakopede yer almayan bir maddenin farmakopeye eklenmesi ile spesifikasyonlarda farmakopeye 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) Farmakopenin ilgili monografındaki bir güncellemeye uyum için yapılan değişiklikler	**1, 2, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
c) Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki farmakope spesifikasyonlarından belirtilen farmakopelere geçiş için 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. Farmakopede 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 biçiminde).

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 biçiminde) ve uygun olduğu durumlarda, bitmiş ürün için en az bir pilot seriye ait karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.

4. Maddeyi kontrol etmek için monografın uygunluğunu gösteren veriler. Örneğin, monografın şeffaflık notu ile potansiyel safsızlıkların karşılaştırması.

Not: Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün mevcut ruhsat dosyasında farmakope kaynak gösteriliyorsa, farmakopedeki güncellemeden kaynaklı değişikliğin Kuruma bildirilme gerekliliği yoktur.

B.IV BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN İLE BİRLİKTE SUNULAN TIBBİ CİHAZLAR			
B.IV.1 Ölçüm veya uygulama cihazındaki değişiklikler	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) İç ambalajın entegre bir parçası olmayan bir cihazın ilave edilmesi veya 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 üründeki etkin maddenin iletimi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek diğer cihazlar (örneğin, nebülizatör)			**II**
b) Bir cihazın çıkarılması	**4**	**1, 5**	**IA_{DB}**
c) İç ambalajın entegre bir parçası olan bir cihazın eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi			**II**

Şartlar

1. Önerilen ölçüm veya uygulama cihazı, onaylanmış pozoloji doğrultusunda ilgili ürün için gereken dozu doğru olarak vermelidir ve bu çalışmaların sonuçları hazır bulundurulmalıdır.

2. Yeni cihaz tıbbi ürünle uyumludur.

3. Değişiklik, ürün bilgilerinde önemli değişikliklere neden olmamalıdır.

4. Beşeri tıbbi ürün, değişiklikten sonra hala gereken dozu doğru bir şekilde verilebiliyor olmalıdır.

5. Tıbbi cihaz, tıbbi ürünün çözücüsü olarak kullanılmamalıdır.

6. Ölçüm işlevi amaçlanıyorsa, CE işareti ilgili ölçüm işlevini kapsamalıdır.

Belgeler

1. 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 biçiminde).

2. CE işareti kanıtı ve ölçüm işlevi amaçlanıyorsa, CE işareti kanıtı 4 haneli onaylı kuruluş numarasını da içermelidir.

3. Cihaz doğruluğunu, hassasiyetini ve uyumluluğunu gösteren veriler.

4**.** Uygun olan durumlarda, yeni cihaza ait numune.

5. Cihazın çıkarılma gerekçesi.

Not: B.IV.1.c) 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 Dosyası yetkili otorite tarafından onaylıdır.

Belgeler

1. PMF Sertifikası ve değerlendirme raporunun izin verilen ürün için geçerli olduğuna; PMF sahibinin PMF Sertifikasını, değerlendirme raporunu ve PMF dosyasını ruhsat sahibine (Ruhsat sahibinin PMF sahibinden farklı olduğu durumlarda) sunduğuna ve PMF Sertifikası ve değerlendirme raporunun önceki PMF belgelerinin yerini aldığına dair beyan.

2. PMF Sertifikası ve değerlendirme raporu.

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.

4. Varyasyon başvuru formunda, ruhsat dosyasındaki 'mevcut' ve 'önerilen' PMF Sertifikaları net olarak belirtilmelidir. Ayrıca varyasyon başvuru formunda, başvuruya konu olmasalar bile tıbbi ürünün atıfta bulunduğu diğer tüm PMF dosyaları net olarak belirtilmelidir.

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 Dosyası yetkili otorite tarafından onaylıdır.

Belgeler

1. VAMF Sertifikası ve değerlendirme raporunun izin verilen ürün için geçerli olduğuna; VAMF sahibinin VAMF Sertifikasını, değerlendirme raporunu ve VAMF dosyasını ruhsat sahibine (Ruhsat sahibinin VAMF sahibinden farklı olduğu durumlarda) sunduğuna ve VAMF Sertifikası ve değerlendirme raporunun önceki VAMF belgelerinin yerini aldığına dair beyan.

2. VAMF Sertifikası ve değerlendirme raporu.

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.

4. Varyasyon başvuru formunda, ruhsat dosyasındaki 'mevcut' ve 'önerilen' VAMF Sertifikası net olarak belirtilmelidir. Ayrıca varyasyon başvuru formunda, başvuruya konu olmasalar bile tıbbi ürünün atıfta bulunduğu diğer tüm VAMF dosyaları net olarak belirtilmelidir.

C. GÜVENLİLİK, ETKİLİLİK, FARMAKOVİJİLANS DEĞİŞİKLİKLERİ

C.I BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER

C.I.1 Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliliği ile ilgili yapılan değerlendirmeler sonucunda kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı veya ambalaj bilgilerinde uygulanacak etkililik ve güvenlilik hakkındaki değişiklikler (örneğin, Sendika-Dernek duyuruları)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kurum tarafından kabul edilen ifadelerin uygulanması	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{DB}**
b) Beşeri tıbbi ürün, prosedürün tanımlanan amacı kapsamına girmez fakat değişiklik neticesinde, ruhsat sahibi tarafından yeni ilave veri sunulması gerekmeden prosedür sonucu uygulamaya konur.		**1, 2, 3**	**IB**
c) Beşeri tıbbi ürün, prosedürün tanımlanan amacı kapsamına girmez fakat değişiklik neticesinde, ruhsat sahibi tarafından sunulan yeni ilave verilerle (etkililik, güvenlilik gibi)* prosedür sonucu uygulamaya konur.		**1, 3**	**II**

Şartlar

1. Kurum tarafından talep edilen ifade, değişiklik sonucunda uygulamaya koyulur ve değişiklik ek bilgi veya belge gerektirmez.

Belgeler

1. Varyasyon başvurusu üst yazısına ek olarak Sendika-Derneklere yapılan ilgili duyuru.

2. Önerilen kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatının Sendika-Derneklere yapılan ilgili duyuru ile uyumlu olduğuna ve diğer bölümlerde herhangi bir değişiklik yapılmadığına dair taahhüt.

3. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği***.

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

* Ruhsat koşullarını değiştirecek acil güvenlilik kısıtlamalarını kapsamaz.

C.I.2 Referans üründe yapılan değişikliğin değerlendirilmesini takiben eşdeğer/hibrit/biyobenzer tıbbi ürünlerin kısa ürün bilgileri, 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 olduğu durumlarda, varyasyon başvurusunun üst yazısına eklenmiş Kurum veya mevcutsa uluslararası yetkili otorite talebi.

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği***.

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

C.I.3 Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR) veya Risk Yönetim Planı (RYP) veya ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasına ilişkin prosedür kapsamında Kurum tarafından yapılan değerlendirmenin sonucunu uygulama amacıyla beşeri tıbbi ürünün kısa ürün bilgileri, 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 veya EMA veya FDA tarafından talep edilen ifade, değişiklik sonucunda uygulamaya konur ve değişiklik ek bilgi veya ilave değerlendirme gerektirmez.

Belgeler

1. Varyasyon başvurusu üst yazısına ek olarak sunulacaklar: Kurum veya EMA veya FDA değerlendirmesine ilişkin referans.

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği***.

***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, kesilip katlandığında piyasaya verilecek ambalajın birebir örneğinin oluşturulabildiği çizimdir.

C.I.4 Kalite, pre-klinik, klinik veya farmakovijilans ile ilgili yeni verilere dayanan kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan değişiklikler (Etkililik, güvenlilik güncellemeleri)	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**

			II

Not: Bu varyasyon C.I.13 varyasyon altında yeni veri sunulduğunda uygulanmaz. Bu durumlarda, kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan değişiklikler C.I.13 varyasyon kapsamında değerlendirilir.

C.I.5 Terapötik endikasyon/endikasyonlarda veya pozolojide değişiklikler	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) Yeni bir terapötik endikasyonun veya pozolojinin ilave edilmesi veya onaylı bir terapötik endikasyonun veya pozolojinin değiştirilmesi			**II**
b) Bir terapötik endikasyonun veya pozolojinin çıkarılması			**II**

Not: Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliliği ile ilgili yapılan değerlendirmeler sonucunda kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı veya ambalaj bilgilerinde uygulanacak etkililik ve güvenlilik hakkındaki değişiklikler veya (jenerik/hibrit/biyobenzer ürün için) aynı değişiklik referans ürün için yapıldığında, sırasıyla değişiklik C.I.1 ve C.I.2 uygulanır. Bu durumlarda bu maddeden başvuru yapılmasına gerek yoktur.

C.I.6 Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine göre koşullu olarak ruhsatlandırılan ürünler için risk yönetim planı dâhil, sağlanması gereken koşulların ve spesifik zorunlulukların sunulması veya bu koşullar ve spesifik zorunluluklarda değişiklikler	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**
a) Kurum tarafından belirlenen koşulların ve spesifik zorunlulukların uygulanması	**1**	**1, 2**	**IA_{DB}**
b) Kurum tarafından değerlendirmenin gerekli olduğu durumlarda*, ruhsat sahibi tarafından sunulacak olan destekleyici yeni ek veri ile ilgili değişikliklerin uygulanması			**II**

Şartlar

1. Kurum tarafından talep edilen spesifik zorunluluklar, değişiklik sonucunda uygulamaya koyulur ve değişiklik ek bilgi veya belge gerektirmez.

Belgeler

1. Varyasyon başvurusuna eklenen üst yazıda Kurumun ilgili kararı kaynak gösterilmelidir.

2. Dosyanın ilgili bölümünün güncellenmesi.

Not: Bu varyasyon sadece risk yönetim planı ve Koşullu ve İstisnai Durumlarda Ruhsatlandırma kapsamındaki koşullar veya spesifik zorunluluklar dâhil olmak üzere, ruhsat koşulları veya spesifik zorunlulukları ile ilgili sunulan değişiklikleri kapsar.

*Kurum tarafından talep edilen risk yönetim planının sunulması her zaman belirli bir değerlendirme gerektirir

C.I.7 Ek izleme listesindeki beşeri tıbbi ürün için ters üçgen ve açıklayıcı ifadenin kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatına 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 yazısında Ek İzleme Listesi kaynak gösterilir.

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatı.

Not: Bu değişiklik başka bir prosedürün parçası olmadan (örneğin, ruhsat yenileme veya ürün bilgilerini etkileyen değişiklik prosedürü) ters üçgen ve açıklayıcı ifadenin dâhil olması veya çıkarılmasını içerir.

C.I.8 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 bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında değişikliklere yola açtığı durumlarda Kısa Ürün Bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatındaki ilgili değişiklik değişikliğin bir parçasıdır.

*Bu varyasyon bu ekin diğer bölümleri altındaki Tip IB olarak düşünülebilen varyasyonlara uygulanmaz.

D. PMF (Plazma Ana Dosyası)/VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası)

D.1 VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası) sertifikası sahibinin isminde 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 aynı 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 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 aynı 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 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 veya adresinde değişiklik -	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	**1, 2, 3**	**IA**

Şartlar

1. Kan merkezi aynı gerçek veya tüzel kişiler olarak değişmeden kalmalıdır.

2. Değişiklik idari olmalıdır (örneğin, birleşme, devir); kan/plazma toplayan merkez veya kan merkezinin aynı kalması şartıyla kan merkezinin isminde değişiklik.

Belgeler

1. Söz konusu değişikliğin kan merkezinin kalite sisteminde herhangi bir değişikliğin olmadığına dair imzalı beyan.

2. Toplama merkezleri listesinde bir değişiklik olmadığına dair imzalı beyan.

3. PMF (Plazma Ana Dosyası)' nın güncellenmiş ilgili bölümleri ve ekleri.

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**

Şartlar

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.

2. Merkezin, kan merkezi ve PMF sahibi arasındaki standart sözleşmede belirtildiği gibi, kan merkezine ait diğer merkezlerdeki koşullarla aynı koşullar altında gerçekleştirildiğine dair beyan.

3. PMF (Plazma Ana Dosyası)' nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.

D.6 Kan/plazma toplanması veya bağışların ve plazma havuzlarının test edilmesinde kullanılan merkez(ler)in çıkarılması veya statülerinin (işler durumda veya değil) değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	**1**	**IA**

Şartlar

1. Statünün çıkarılma veya değiştirilme nedeni GMP uygunluk durumu ile ilgili olmamalıdır.

2. Statünün işlemeyen durumdan işler duruma değişmesi halinde, ilgili merkez(ler) denetim açısından mevzuata uygun olmalıdır.

Belgeler

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

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 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**

Belgeler

1. Testlerin aynı standart çalışma yöntemleri (SOPler) veya kabul edilmiş olan test yöntemlerini izleyerek gerçekleştirildiğine dair beyan.

2. PMF (Plazma Ana Dosyası)' nın ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekler.

D.9 PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda yer alan bağış 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 merkezilerinin 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 nükleik asit (NAT) 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**

Şartlar

1. Envanter tutma işlemi daha katı bir prosedürdür (örneğin, donörlerin sadece - yeniden test edilmesinin ardından - serbest bırakılması).

Belgeler

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.

D.18 Envanter tutma süresinin kaldırılması veya sürenin kısaltılması	**Yerine getirilmesi gereken şartlar**	**Sağlanması gereken belgeler**	**Prosedür tipi**

		1	**IB**

Belgeler

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

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**

Şartlar

1. Kan torbaları veya şişeleri CE işaretlidir.

2. Kan torbaları veya şişelerindeki kanın kalite kriterleri değişmeden aynı kalır.

Belgeler

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.

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**

Şartlar

1. İnsan Plazması Fraksinasyonu için Avrupa Farmakopesindeki gerekliliklere uyumlu olmalı ve yapılan değişiklik, koşulları sıkılaştırmalıdır.

2. Maksimum depolama süresi değişiklik öncesinden daha kısadır.

Belgeler

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)

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