



T.C.  
GIDA TARIM ve HAYVANCILIK BAKANLIĞI  
Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü



SAYI : B.12.0.GKG.0.04.02-010-07-01 -4840  
KONU : Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak  
Değişikliklerle İlgili Kılavuz Talimatı

ANKARA  
18.06.2012\* 21711

Talimat: 16

Bilindiği üzere Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Yönetmelik 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu Yönetmeliğin altıncı maddesinde "değişiklik kategorilerinin ayrıntıları, değişikliklerin uygulanması ile ilgili prosedürler ve sunulması gereken belgelerle ilgili Bakanlık internet sayfasında kılavuz yayımlar." hükmü yer almakta olup, bu hükmü göre hazırlanan "Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Kılavuz", Genel Müdürlüğümüz internet sitesinde yer almaktadır.

Bakanlığımızdan izinli veya izin almak üzere başvurusu yapılmış ürünlerde yapılacak tüm değişikliklerde, yukarıda adı geçen yönetmelikle birlikte, bahsedilen kılavuz hükümlerinin dikkate alınması, başvuruların değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof. Dr. İrfan EROL  
Bakan a.  
Genel Müdür V.

DAĞITIM  
Veteriner Tıbbi Ürün İzin Sahipleri  
VİSAD

# VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERDE YAPILACAK DEĞİŞİKLİKLERLE İLGİLİ KILAVUZ

## 1. GİRİŞ

Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Yönetmeliğin dördüncü ve beşinci maddeleri ile Ek II'sinde değişikliklerin türleri ve sınıflandırılması ile ilgili genel kurallar belirlenmiş olup, adı geçen Yönetmeliğin altıncı maddesi gereği bu kılavuz hazırlanmıştır.

Bu kılavuz Tip IA küçük değişiklikler, Tip IB küçük değişiklikler ve Tip II büyük değişiklikler ve uygun olduğunda, belirli değişiklikler için sunulması gereken bilimsel veriler ve bu verilerin nasıl belgeleneceğine ilişkin ek bilgi sağlamaktadır.

Bu talimatın ekindeki Kılavuz, aşağıdakilerle ilgili değişiklikleri sınıflandıran üç bölümden oluşmaktadır;

- A) İdari değişiklikler,
- B) Kalite değişiklikleri,
- C) Güvenilirlik, Etkinlik ve Farmakovijilans değişiklikleri

Genişletmeler, Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Yönetmelik I No'lu Ekinde kapsamlı olarak belirtildiği için bu kılavuzda genişletme işlemlerinin sınıflandırılması konusu ele alınmamaktadır. Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Yönetmelik I No'lu Ekinde belirtilen tüm değişiklikler, pazarlama izinlerine ilişkin genişletmeler olarak kabul edilmelidir; diğer hiçbir değişiklik bu şekilde sınıflandırılmaz.

Bu Kılavuzda Tip IA küçük değişiklik için belirlenen koşullardan biri veya birden fazlası karşılanmazsa, değişiklik spesifik olarak Tip II büyük değişiklik olarak sınıflandırılmadığı sürece, söz konusu değişiklik bir Tip IB değişiklik olarak sunulabilir.

Tip IB ve Tip II değişiklikler için spesifik destekleyici veriler, değişikliğin spesifik özelliğine bağlı olacaktır. Bazı durumlarda, spesifik bilimsel kılavuzlara referans verilmektedir.

Ayrıca, bir değişiklik ürün özellikleri özetinde, etiketinde veya prospektüsünde (bu kılavuzda, toplu olarak 'ürün bilgileri' olarak anılacaktır) revizyona neden oluyorsa, bu değişiklik söz konusu değişikliğin bir parçası olarak kabul edilir. Bu gibi durumlarda, güncellenen ürün bilgileri başvurunun bir parçası olarak sunulmalıdır. Gerekliğinde ürün modelleri veya numuneler, İmmünojenik Veteriner Tıbbi Ürünler Dışındaki Veteriner Tıbbi Ürünlerin Başvuru Dosyası Kılavuzuna uygun olarak Bakanlığa sunulmalıdır.

Güncellenen monografa uyumun yayınlanma tarihinden itibaren altı ay içinde sağlanması ve izinli bir tıbbi ürünün dosyasında 'güncel baskı'ya referans verilmesi durumunda, Avrupa farmakopesindeki veya bir devletin ulusal farmakopesindeki güncellenen bir monografin Bakanlığa bildirilmesi gerekmez.

Dosya içeriğinde bir Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasını destekleyen tüm değişiklikler, Avrupa İlaç Kalitesi Müdürlüğüne (EDQM) sunulmalıdır. Bununla birlikte, bu değişikliğe ilişkin EDQM değerlendirmesinin ardından sertifika revize edilirse, ilgili pazarlama izni uygun şekilde güncellenmelidir.

### **Başvuru şekli**

Bakanlıkça bir başvuru formu oluşturulana kadar yapılacak değişiklik başvurularında aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır;

- Mevcut durum ile değişiklik sonrası durum arasındaki fark karşılaştırmalı ve net olarak belirtilmelidir.
- Başvuru dilekçesinde mutlaka Kılavuzdaki madde başlıklarına atıfta bulunulmalıdır. (Örneğin B.II.b.1)
- Başvuruya konu değişikliğin başka değişikliklere neden olması halinde bu değişiklikler de sınıfı ile bildirilmelidir.
- Aynı anda birden fazla değişiklik yapılması durumunda Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Yönetmeliğin dokuzuncu maddesine göre başvuru yapılmalıdır.
- Başvurularda, "yerine getirilmesi gereken şartlar" (varsa) bölümünde talep edilen hususların nasıl sağlandığına ilişkin bilgi, belge veya dokümanlar, maddelerine özel olarak mutlaka verilmelidir.
- Başvurularda, "sağlanması gereken belgeler" bölümünde talep edilen bilgi, belge veya dokümanlar mutlaka sırası ile ve ayrı ayrı sunulmalıdır. (örneğin ayraçlar ile)
- Bakanlık, gerekli gördüğü hallerde, değişikliklere ilişkin, Kılavuzda yer almayan bilgi, belge veya çalışmaları talep edebilir.
- Değişiklikle ilgili dosya biri asıl bir fotokopi şeklinde hazırlanarak Bakanlığa sunulmalıdır.

## 2. GENİŞLETME, TİP IA KÜÇÜK DEĞİŞİKLİKLER, TİP IB KÜÇÜK DEĞİŞİKLİKLER VE TİP II BÜYÜK DEĞİŞİKLİKLERE İLİŞKİN SINIFLANDIRMA KILAVUZU

Değişikliğin Kapsamı	Sayfa No
<b>A. İDARİ DEĞİŞİKLİKLER</b>	<a href="#">3</a>
<b>B. KALİTE DEĞİŞİKLİKLERİ</b>	
I. Etkin Madde	
a) İmalat	<a href="#">5</a>
b) Etkin madde kontrolü	<a href="#">8</a>
c) Kap-kapak sistemi	<a href="#">9</a>
d) Stabilite	<a href="#">11</a>
II. Bitmiş Ürün	
a) Tanım ve bileşim	<a href="#">11</a>
b) İmalat	<a href="#">14</a>
c) Yardımcı maddelerin kontrolü	<a href="#">18</a>
d) Bitmiş ürün kontrolü	<a href="#">20</a>
e) Kap-kapak sistemi	<a href="#">21</a>
f) Stabilite	<a href="#">25</a>
III. CEP/TSE/monograflar	<a href="#">25</a>
IV. Tıbbi Cihazlar	<a href="#">27</a>
V. Bir pazarlama izninde diğer ruhsatlandırma prosedürlerinden kaynaklanan değişiklikler	<a href="#">28</a>
a) Değişiklik yönetim protokolü	<a href="#">28</a>
<b>C. GÜVENİLİRLİK, ETKİNLİK, FARMAKOVİJİLANS DEĞİŞİKLİKLERİ</b>	
I. Güvenilirlik, etkinlik, farmakovijilans değişiklikleri	<a href="#">29</a>

## A. İDARİ DEĞİŞİKLİKLER

A.1 Pazarlama izin sahibinin isminde ve/veya adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>DB</sub>
<b>Şartlar</b>			
1. İzin sahibi aynı gerçek veya tüzel kişiler olarak değişmeden kalmalıdır / Türk Ticaret Kanunu kapsamında ve ticaret hukuku hükümleri gereğince izin sahibi şirketler bütün aktif ve pasifleriyle; devir alınmalı, birleşmeli, satın alınmalı, iltihak etmeli, birleşme yoluyla tasfiyesiz infisah etmelidir / ayrı şirketler başka bir isim altında birleşmelidir.			
<b>Belgeler</b>			
1. İlgili resmi kuruluştan (örneğin, Ticaret Odası) yeni ismin veya yeni adresin bulunduğu resmi bir belge (Örneğin, Ticaret Sicili Gazetesi), pazarlama iznine sahip olan şirketin bütün aktif ve pasifleriyle; devir edildiğine, birleştiğine, iltihak ettiğine, satın alındığına, birleşme yoluyla tasfiyesiz infisah ettiğine dair sözleşme veya ayrı şirketlerin farklı bir isim altında yeni bir şirket olduğuna dair sözleşme ve tüm bu durumların açık olarak gösterildiği Ticaret Sicil Gazetesi,			
2. Değişikliği içeren ürün bilgileri.			
3. Pazarlama izin belgesinin aslı.			
4. İştigal izin belgesinin aslı.			

A.2. Veteriner tıbbi ürün isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2, 3,4	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Piyasada mevcut veteriner tıbbi ürün isimleri veya uluslararası tescilli olmayan ismi (INN) ile karışıklığa yol açmamalı.			
2. Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmeliğin 13. Maddesine uygun olmalı			
<b>Belgeler</b>			
1. Değişikliği içeren ürün bilgileri,			
2. İthal veteriner tıbbi ürünlerde menşee firmanın muvafakat namesi.			
3. Pazarlama izin belgesinin aslı.			
4. Yeni isim ile ne zaman pazara sunulacağına beyanı.			

A.3. Etkin madde isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2, 3	IA <sub>DB</sub>
<b>Şartlar</b>			
1. Etkin madde aynı kalmalıdır.			
2. Gıda üreten türlere yönelik veteriner tıbbi ürünler için, yeni ad, bu değişiklik uygulamaya konmadan önce hayvansal kökenli gıdalarda veteriner ilaçlarının kalıntı limitleri ile ilgili mevzuatta yada ilgili AB mevzuatında yayınlanmış olmalıdır.			
<b>Belgeler</b>			
1. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul edildiğine dair kanıtı veya INN listesinin kopyası.			
2. Pazarlama izin belgesinin aslı.			
3. Değişikliği içeren ürün bilgileri.			

A.4 Onaylanmış dosyada Ph. Eur. Uygunluk Sertifikasının bulunmadığı durumlarda, etkin madde imalatçısının veya tedarikçisinin ya da etkin madde imalatında kullanılan başlangıç materyali, reaktif veya ara ürünün (ürün	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------	---------------

dosyasında belirtilmişse) imalatçısının (eğer varsa kalite kontrol tesisleri de dahil) veya tedarikçisinin adı ve/veya adresindeki değişiklikler			
	1	1, 2, 3	IA
<b>Şartlar</b>			
1. İmalat tesisi ve tüm imalat operasyonları aynı kalacaktır.			
<b>Belgeler</b>			
1. İlgili bir resmi makamdan (örn. Ticaret Odası) alınmış, yeni adın ve/veya yeni adresin söz edildiği resmi bir belge.			
2. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
3. Etkin Madde Ana Dosyası sahibinin adının değişmesi durumunda, güncellenen 'erişim mektubu'.			

A.5 Kalite kontrol tesisleri dahil olmak üzere bitmiş ürünün imalatçısının adı ve/veya adresindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Seri serbest bırakmadan sorumlu imalatçı	1	1, 2	IA <sub>DB</sub>
b) Diğer tümü	1	1, 2	IA
<b>Şartlar</b>			
1.İmalat tesisi ve tüm imalat operasyonları aynı kalacaktır			
<b>Belgeler</b>			
1. Varsa, değiştirilen imalat ruhsatının kopyası veya ilgili bir resmi makamdan (örn. Ticaret Odası veya bu yoksa bir Düzenleyici Makam) alınmış, yeni adın ve/veya yeni adresin söz edildiği resmi bir belge.			
2. Revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			

A.6 ATC Kodundaki/ATC Vet Kodundaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, WHO/ATC Vet Koduna göre ATC Kodunun verilmesini veya ATC Kodunun değiştirilmesini takiben uygulanmalıdır.			
<b>Belgeler</b>			
1. (WHO) kabul belgesi veya ATC (Vet) Kodu listesinin kopyası.			
2. Revize edilmiş ürün bilgileri			

A.7 İmalat tesislerinin (bir etkin madde, ara ürün veya bitmiş ürün için, ambalajlama tesisi, seri serbest bırakmadan sorumlu imalatçı, seri kontrol işlemlerinin gerçekleştirildiği tesis veya bir başlangıç materyali, reaktif ya da yardımcı maddenin tedarikçisi dahil [dosyada adı geçiyorsa]) silinmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1,2	1, 2, 3	IA
<b>Şartlar</b>			
1. Silme işleminden etkilenenlerle aynı görevi yerine getiren, daha önce ruhsat verilmiş en az bir tesis/imalatçı kalmalıdır.			
2. Silme işlemi, imalatla ilgili önemli eksikliklerden kaynaklanmamalıdır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Değişiklik başvuru formunda, başvuru formu (Bölüm IA) bölüm 2.5'te belirtildiği üzere 'mevcut' ve 'önerilen' imalatçılar net olarak belirtilmelidir.			
2. Revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
3. Gerekliğinde pazarlama izin belgesinin aslı			

## B. KALİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

### B.I ETKİN MADDE

B.I.a.1 Onaylanmış dosyada Ph. Eur. Uygunluk Sertifikasının bulunmadığı durumlarda, etkin madde imalat prosesinde kullanılan bir başlangıç materyali/reaktif/ara ürünün imalatçısındaki veya etkin maddenin imalatçısındaki (varsa kalite kontrol tesisleri de dahil) değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Önerilen imalatçı, onaylanmış mevcut imalatçıyla aynı farmasötik gruptadır.	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA <sub>DB</sub>
b) Etkin madde için bir EMAD tarafından desteklenen yeni imalatçının dahil edilmesi			II
c) Önerilen imalatçı, kalifikasyon gerektiren kalitatif ve/veya kantitatif safsızlık profili ya da biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyelini taşıyabilecek, önemli ölçüde farklı bir sentez yolu ya da imalat koşulları kullanmaktadır.			II
d) Viral güvenilirlik ve/veya TSE risk değerlendirmesi yapılması gereken yeni bir materyal imalatçısı			II
e) Değişiklik, bir biyolojik etkin maddeyle veya biyolojik/immünolojik ürünün imalatında kullanılan bir başlangıç materyali/reaktif/ara ürünle ilgilidir.			II
f) Etkin madde için kalite kontrol testi düzenlemelerindeki değişiklikler, seri kontrolünün/ testlerinin gerçekleştirildiği bir tesisin değiştirilmesi veya eklenmesi	2, 4	1, 5	IA
<b>Şartlar</b>			
1. Başlangıç materyalleri ve reaktifler için, spesifikasyonlar (tüm materyallerin in-proses kontrolleri, analiz yöntemleri dahil) daha önce onaylanmış olanlarla aynıdır. Ara ürünler ve etkin maddeler için, spesifikasyonlar (tüm materyallerin in-proses kontrolleri, analiz yöntemleri dahil), hazırlama yöntemi (seri boyutu dahil) ve ayrıntılı sentez yolu daha önce onaylanmış olanlarla aynıdır.			
2. Etkin madde, bir biyolojik/immünolojik madde veya steril değildir.			
3. Proseste hayvan kökenli materyallerin kullanıldığı durumlarda, imalatçı viral güvenilirlik veya geçerli <i>Hayvan Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünleri aracılığıyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye Yönelik Kılavuz Notu</i> 'na uyum açısından bir değerlendirmeye tabi tutulması gereken hiçbir yeni tedarikçi kullanmamaktadır.			
4. Eski tesis yeni tesise yöntem başarıyla aktarılmıştır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Uygun olan durumlarda, etkin maddenin ve etkin maddenin imalat prosesinde kullanılan başlangıç materyali/reaktif/ara ürünlerin (varsa) sentetik yol (veya bitkisel tıbbi ürünler için, uygun olan durumlarda, bitkisel ilacın hazırlanma yöntemi, coğrafi kaynağı, üretimi ve imalat yolu) kalite kontrol prosedürleri ve spesifikasyonlarının daha önce onaylanmış olanlarla aynı olduğuna dair pazarlama izni sahibi veya EMAD sahibinin beyanı.			
3. Tüm yeni materyal kaynakları için bir TSE Ph. Eur. Uygunluk Sertifikası ya da uygun olan durumlarda, TSE riskli materyalinin spesifik kaynağının yetkili makam tarafından daha önce değerlendirildiğini ve <i>Hayvan Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünleri aracılığıyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye Yönelik Kılavuz Notu</i> 'na uygun bulunduğunu gösteren belgelenmiş kanıt. Bilgiler aşağıdakileri içerecektir: İmalatçının adı, materyalin türetildiği türler ve dokular, kaynak hayvanların menşe ülkesi, kullanımı ve önceki kabul durumu.			
4. Mevcut ve önerilen imalatçılardan/tesislerden alınmış en az iki seri (minimum pilot ölçek) için, etkin maddeye ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında).			
5. Değişiklik başvuru formunda, başvuru formu (Bölüm IA) bölüm 2.5'te belirtildiği üzere 'mevcut' ve 'önerilen' imalatçılar net olarak belirtilmelidir.			
6. Etkin maddenin bir başlangıç materyali olarak kullanıldığı durumlarda, başvuruda belirtilen imalat ruhsatı sahiplerinden her birinin Yetkili Kişisinin (QP) beyanı ve başvuruda belirtilen imalat ruhsatı sahiplerinden her birinin seri serbest			

bırakmadan sorumlu Yetkili Kişisinin (QP) beyanı. Bu beyanlar, başvuruda atıfta bulunulan etkin madde imalatçısının (imalatçılarının), başlangıç materyalleri için iyi imalat uygulamalarına ilişkin ayrıntılı kılavuzlara uygun şekilde faaliyet gösterdiğini belirtmelidir. Belirli koşullar altında tek bir beyan kabul edilebilir; **B.II.b.1 no'lu değişiklik altında açıklanan nota bakınız**

7. Uygun olan durumlarda, etkin madde imalatçısının etkin maddeyle ilgili imalat prosesinde, spesifikasyonlarda ve test prosedürlerinde yapılan tüm değişiklikleri pazarlama izni sahibine bildireceğine dair taahhüdü.

B.I.a.2 Etkin madde imalat prosesindeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Etkin madde imalat prosesindeki küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Tıbbi ürünün kalitesi, güvenilirliğini veya etkinliği üzerinde ciddi etki yaratabilecek etkin madde imalat prosesindeki önemli değişiklikler.			II
c) Değişiklik, bir biyolojik/immünolojik maddeyi veya biyolojik/immünolojik tıbbi bir ürünün imalatında kimyasal olarak elde edilen farklı bir maddenin kullanımını kapsar ve bir protokol ile ilgili değildir.			II
d) Değişiklik, bir bitkisel tıbbi ürünle ilgilidir ve aşağıdakilerden herhangi birinde bir değişiklik yapılırsa: coğrafi kaynak, imalat yolu veya üretim.			II
e) Etkin Madde Ana Dosyasının kısıtlı bir bölümündeki küçük değişiklikler.		1, 2, 3, 4	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerde hiçbir advers değişiklik olmamalıdır			
2. Sentetik yol aynı kalacaktır, yani ara ürünler aynı kalacak ve proseste hiçbir yeni reaktif, katalizör veya çözücü kullanılmayacaktır. Bitkisel tıbbi ürünler için, bitkisel maddenin coğrafi kaynağı, üretimi ve imalat yolu aynı kalacaktır			
3. Etkin maddenin veya ara ürünlerin spesifikasyonları değişmeyecektir.			
4. Değişiklik, uygun olan durumlarda, Etkin Madde Ana Dosyasının açık ('başvuru sahibi') bölümünde tam olarak açıklanacaktır.			
5. Etkin madde, bir biyolojik/immünolojik madde değildir.			
6. Değişiklik, bir bitkisel tıbbi ürünün coğrafi kaynağına, imalat yoluna veya üretimine referans vermeyecektir			
7. Değişiklik, Etkin Madde Ana Dosyasının kısıtlı bir bölümüne referans vermeyecektir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Mevcut proses ile yeni prosesin bir doğrudan karşılaştırması dahil olmak üzere, dosyanın ve onaylanmış Etkin Madde Ana Dosyasının (uygun olan durumlarda) ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Mevcut onaylanmış ve önerilen prosese göre imal edilmiş en az iki seriye (minimum pilot ölçek) ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında).			
3. Etkin maddenin onaylanmış spesifikasyonlarının kopyası.			
4. Uygun olan durumlarda, kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerde değişiklik olmadığına, sentetik yolun aynı kaldığına ve etkin maddenin ya da ara ürünlerin spesifikasyonlarının değişmediğine dair pazarlama izni sahibinin veya EMAD Sahibinin beyanı.			
<b>Not:</b> B.I.a.2.b ile ilgili not. Bu tanım, kimyasal etkin maddeler için, kalifikasyon gerektiren kalitatif ve/veya kantitatif safsızlık profili ya da biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyelini taşıyan sentez yolu ya da imalat koşullarındaki önemli değişiklikler anlamına gelmektedir.			

B.I.a.3 Etkin madde veya ara ürünün seri boyutundaki (seri boyutu aralıkları dahil) değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Mevcut onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 kata kadar artış	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Ölçek küçültme	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Değişiklik, biyolojik/immünolojik etkin maddenin karşılaştırılabilirliğinin değerlendirilmesini gerektirir.			II

<b>d) Mevcut onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 katın üzerinde artış</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>Şartlar</b>			
1. İmalat yöntemlerindeki değişiklikler, yalnızca ölçek yükseltme veya ölçek küçültme işlemlerinin yani farklı boyutta ekipman kullanımının gerekli kıldığı değişikliklerdir.			
2. Önerilen seri boyutu için spesifikasyonlara uygun olarak en az iki seriye ait test sonuçları bulunmalıdır.			
3. Söz konusu ürün, bir biyolojik/immünojenik tıbbi ürün değildir.			
4. Değişiklik, prosesin tekrar elde edilebilirliğini olumsuz yönde etkilemez.			
5. Değişiklik, imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite kaygılarından kaynaklanmamalıdır.			
6. Etkin maddenin/ara ürünlerin spesifikasyonları aynı kalır.			
7. Etkin madde steril değildir.			
8. Mevcut onaylanmış seri boyutu, bir Tip IA değişiklik yoluyla onaylanmamıştır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Önerilen seri boyutuna sahip, test edilen serilerin seri numaraları.			
3. Hem mevcut onaylanmış boyutlarda hem de önerilen boyutlarda imal edilmiş minimum bir üretim serisi etkin maddeye veya ara ürüne, hangisi uygunsa, ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında). Talep üzerine sonraki iki tam üretim serisine ait seri verileri, pazarlama izni sahibi tarafından sunulmalı ve verilerin spesifikasyon dışına çıkması durumunda rapor edilmelidir (önerilen eylemlerle birlikte).			
4. Etkin maddenin (ve ara ürünün, uygun olan durumlarda) onaylanmış spesifikasyonlarının kopyası.			
5. İmalat yöntemlerindeki değişikliklerin yalnızca ölçek yükseltme veya ölçek küçültme işlemlerinin yani farklı boyutta ekipman kullanımının gerekli kıldığı değişiklikler olduğuna, değişikliğin proses tekrar elde edilebilirliğini olumsuz yönde etkilemediğine, değişikliğin imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite kaygılarından kaynaklanmadığına ve etkin maddenin/ara ürünlerin spesifikasyonlarının aynı kaldığına dair pazarlama izni sahibinin veya EMAD Sahibinin, hangisi uygunsa, beyanı.			

<b>B.1.a.4 Etkin madde imalatı sırasında uygulanan in-proses testlerde veya limitlerdeki değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) In-proses limitlerinin daraltılması</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Yeni bir in-proses testinin ve limitlerin eklenmesi</b>	<b>1, 2, 5, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>c) Önemli olmayan bir in-proses testinin silinmesi</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>d) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde anlamlı bir etki yaratabilecek onaylanmış in-proses test limitlerinin genişletilmesi</b>			<b>II</b>
<b>e) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde anlamlı bir etki yaratabilecek bir in-proses testinin silinmesi</b>			<b>II</b>
<b>f) Güvenilirlik veya kalite sorunu nedeniyle bir in-proses testinin eklenmesi veya değiştirilmesi</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. pazarlama izni başvurusu veya bir tip II değişiklik prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.			
2. Değişiklik, yeni kalifiye edilmemiş safsızlık, toplam safsızlık limitlerinde değişiklik gibi imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.			
3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylanmış limitler aralığı dahilinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynıdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.			
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
6. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünojenik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez).			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik.			
2. Mevcut ve önerilen in-proses testler için karşılaştırmalı tablo.			
3. Uygun olan durumlarda, farmakopeye ilişkin olmayan tüm yeni analitik yöntemlerin ayrıntıları ve validasyon verileri.			
4. Tüm spesifikasyon parametreleri için etkin maddenin iki üretim serisine (aksi gerekçeleriyle birlikte ortaya konmadığı sürece, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.			
5. Pazarlama izni veya EMAD Sahibinin, hangisi uygunsa, parametrenin önemli olmadığını gösteren doğrulaması/risk değerlendirmesi.			
6. Yeni in-proses testi ve limitleri için (pazarlama izni sahibinin veya EMAD Sahibinin, hangisi uygunsa, doğrulaması)			



**B.1.b) Etkin madde kontrolü**

B.1.b.1 Bir etkin maddenin veya etkin madde imalat prosesinde kullanılan başlangıç materyali/ara ürün/reaktiflerin spesifikasyon parametrelerinde ve/veya limitlerindeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Resmi Seri Serbest Bırakma prosedürüne tabi tıbbi ürünlerin spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>DB</sub>
b) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin silinmesi (örn. eski bir parametrenin silinmesi)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Etkin maddenin ve/veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etki yaratabilecek bir spesifikasyon parametresinin silinmesi			II
f) Etkin madde için onaylanmış spesifikasyon limitleri aralığının dışındaki değişiklikler			II
g) Etkin maddenin ve/veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etki yaratabilecek başlangıç materyallerinin/ara ürünlerin onaylanmış spesifikasyon limitlerinin genişletilmesi			II
h) Güvenilirlik veya kalite sorunu nedeniyle bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik madde hariç)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. pazarlama izni başvurusu veya bir tip II değişiklik prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.			
2. Değişiklik, yeni kalifiye edilmemiş safsızlık, toplam safsızlık limitlerinde değişiklik gibi imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.			
3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylanmış limitler aralığı dahilinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynıdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.			
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
6. Test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez).			
7. Değişiklik bir genotoksik safsızlıkla ilgili değildir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.			
3. Uygun olan durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ayrıntıları ve validasyon verileri.			
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 verileri.			
5. Uygun olan durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyona uyumlu etkin maddeyi içeren en az bir pilot serisi üzerinde bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.			
6. Pazarlama izni sahibi veya EMAD Sahibinin, hangisi uygunsa, parametrenin önemli olmadığını gösteren doğrulaması/risk değerlendirmesi.			
7. Yeni spesifikasyon parametresi ve limitler için Pazarlama izni sahibi veya EMAD Sahibinin, hangisi uygunsa, doğrulaması			

B.1.b.2 Bir etkin maddenin veya etkin madde imalat prosesinde kullanılan başlangıç materyali/ara ürün/reaktiflerin 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) Önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürü olduğu durumlarda, etkin maddenin veya bir başlangıç materyali/reaktif/ara ürünün test prosedürünün silinmesi.	7	1	IA
c) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi bulunmayan bir reaktifin test prosedüründeki diğer değişiklikler (değiştirilmesi veya silinmesi dahil)	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal test yöntemindeki veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntemdeki, örn. peptid haritası, gliko haritası, vb., değişiklikler			II
e) Etkin maddenin veya bir başlangıç materyalinin/ara ürünün test prosedüründeki diğer değişiklikler (değiştirilmesi veya eklenmesi dahil)		1, 2	IB
<b>Şartlar</b>			
1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu ortaya konmuştur.			
2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamıştır; yeni kalifiye edilmemiş safsızlık saptanmamıştır.			
3. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. 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 değildir (standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez).			
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
6. Etkin madde, biyolojik/immünolojik değildir.			
7. Spesifikasyon parametresi için önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürü vardır ve bu prosedür IA/IA(IN) bildirim yoluyla eklenmemiştir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Analitik metodoloji tanımı, validasyon verilerinin özeti ve safsızlıklar (varsa) için revize edilmiş spesifikasyonlar dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmiş, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, bir yeni test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir.			

### B.1.c) Kap-kapak sistemi

B.1.c.1 Etkin madde iç ambalajındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kalitatif ve/veya kantitatif bileşimi	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Steril ve dondurulmamış biyolojik/immünolojik etkin maddeler için kalitatif ve/veya kantitatif bileşim			II
c) Sıvı etkin maddeler (steril olmayan)		1, 2, 3, 5, 6	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Önerilen ambalaj materyali, ilgili özellikleri bakımından onaylanmış materyale en azından eşdeğer olmalıdır.			
2. ICH koşulları altında ilgili stabilite çalışmaları başlatılmıştır; en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride ilgili stabilite parametreleri değerlendirilmiştir ve en az üç aylık tatmin edici stabilite verileri, uygulama anında başvuru sahibinin kullanımına sunulmuştur. Bununla birlikte, önerilen ambalaj mevcut ambalajdan daha dirençliyse, üç aylık stabilite verilerinin henüz hazır bulunması gerekmez. Bu çalışmalar tamamlanmalıdır ve raf ömrünün/tekrar test döneminin sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, veriler (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacaktır.			
3. Steril, sıvı ve biyolojik/immünolojik etkin maddeler hariç tutulur.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıdalarla temas eden plastik materyaller ve nesnelere ilişkin mevzuata uygun olduğuna dair onay dahil olmak üzere yeni ambalaj hakkında gerekli veriler (örn. geçirgenlik, O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> ve nemle ilgili karşılaştırma verileri).			
3. Uygun olan durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıdalarla temas eden plastik materyaller ve nesnelere ilişkin mevzuata uygun olduğuna dair onay dahil olmak üzere içerik ile ambalaj materyali arasında hiçbir etkileşim meydana gelmediğine (örn. önerilen materyal bileşenlerinin içeriğe karışmaması ve ambalaj içinde ürün bileşeni			

kayıbı olmaması) dair kanıt sağlanmalıdır.
4. ICH koşulları altında ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (söz konusu seri numaraları belirtilmelidir), gerekli minimum tatmin edici stabilite verilerinin, uygulama anında başvuru sahibinin kullanımına sunulduğuna ve mevcut verilerin bir sorunu göstermediğine dair pazarlama izni sahibinin veya EMAD Sahibinin, hangisi uygunsa, beyanı. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilmelidir.
5. ICH koşulları altında ilgili stabilite parametreleri için en az iki pilot veya endüstriyel ölçekli seri üzerinde yürütülen ve minimum üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan tekrar test döneminin sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilir.
6. Uygun olan durumlarda, mevcut ve önerilen iç ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırması.

B.I.c.2 Etkin madde iç ambalajının spesifikasyon parametreleri ve/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 eklenmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin silinmesi (örn. eski bir parametrenin silinmesi)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Güvenilirlik veya kalite sorunu nedeniyle bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 6	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Daha önce değerlendirilip takip önleminin bir parçası olarak kararlaştırılmadığı sürece, değişiklik spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. pazarlama izni başvurusu veya bir tip II değişiklik prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.			
2. Değişiklik, ambalaj materyalinin imalatı sırasında veya etkin maddenin saklanması sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.			
3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylanmış limitler aralığı dahilinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynıdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.			
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.			
3. Uygun olan durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ayrıntıları ve validasyon verileri.			
4. Tüm spesifikasyon parametreleri için iç ambalajın iki serisi üzerinde seri analizi verileri.			
5. Pazarlama izni sahibinin veya EMAD Sahibinin, hangisi uygunsa, parametrenin önemli olmadığını gösteren doğrulaması/risk değerlendirmesi.			
6. Yeni spesifikasyon parametresi ve limitler için pazarlama izni sahibinin veya EMAD Sahibinin, hangisi uygunsa, doğrulaması.			

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 (değiştirilmesi veya silinmesi dahil)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün silinmesi	5	1	IA
<b>Şartlar</b>			
1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu ortaya konmuştur.			
2. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır).			
3. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
4. Etkin madde/bitmiş ürün biyolojik/immünolojik değildir.			

5. Spesifikasyon parametresi için halen tescil edilmiş bir test prosedürü vardır ve bu prosedür, IA/IA(IN) bildirim yoluyla eklenmemiştir.
<b>Belgeler</b>
1. Analitik metodoloji tanımı ve validasyon verilerinin özeti dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik
2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, bir yeni test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir.

#### B.I.d) Stabilite

B.I.d.1 Onaylanmış dosyada tekrar test dönemini kapsayan bir Ph. Eur. Uygunluk Sertifikasının bulunmadığı durumlarda, etkin maddenin tekrar test dönemindeki/saklama dönemindeki veya saklama koşullarındaki değişiklikler.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
<b>a) Tekrar test dönemi/saklama dönemi</b>			
1. Kısaltma	1	1, 2, 3	IA
2. ICH kılavuzlarına uygun olmayan stabilite verilerinin ekstrapolasyonuna dayanılarak tekrar test döneminin uzatılması (*)			II
3. Onaylanmış stabilite protokolüne uygun olmayan bir biyolojik/immünolojik etkin maddenin saklama döneminin uzatılması.			II
4. Gerçek zamanlı verilerle desteklenen bir tekrar test döneminin/saklama döneminin uzatılması veya dahil edilmesi		1, 2, 3	IB
<b>b) Saklama koşulları</b>			
1. Etkin maddenin daha kısıtlayıcı saklama koşullarındaki değişiklikler	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
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite kaygılarından kaynaklanmamalıdır			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik. Buna, ilgili stabilite kılavuzlarına uygun şekilde izin alınmış ambalaj materyali içindeki en az iki (biyolojik tıbbi ürünler için üç) pilot veya üretim ölçekli etkin madde serisi üzerinde yürütülen ve talep edilen tekrar test dönemi süresini veya talep edilen saklama koşullarını kapsayan ilgili gerçek zamanlı stabilite çalışmalarının sonuçları dahil edilmelidir.			
2. Stabilite çalışmalarının mevcut onaylanmış protokole uygun şekilde gerçekleştirildiğine dair doğrulama. Çalışmalar, karşılaştırılan ilgili spesifikasyonların karşılandığını göstermelidir.			
3. Etkin maddenin onaylanmış spesifikasyonlarının kopyası.			
(*) Not: tekrar test dönemi biyolojik/immünolojik etkin maddeler için uygulanamaz.			

#### B.II BİTİMİŞ ÜRÜN

##### B.II.a) Tanım ve bileşim

B.II.a.1 Ürün işaretlerinde kullanılan mürekkeplerin değiştirilmesi veya eklenmesi dahil olmak üzere, baskı, kabartma veya diğer işaretlerin değiştirilmesi veya eklenmesi.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
<b>a) Baskı, kabartma veya diğer işaretlerdeki değişiklikler</b>	1, 2, 3	1, 2	IA <sub>DB</sub>
<b>b) Eşit dozlara bölmek için kullanılan</b>		1, 2, 3	IB

<b>çentik/ayırma çizgilerindeki değişiklikler</b>			
<b>Şartlar</b>			
1. Bitmiş ürün serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonları değiştirilmemiştir (görünüm hariç).			
2. Tüm mürekkepler, ilgili farmasötik mevzuatına uygun olmalıdır.			
3. Çentik/ayırma çizgileri, eşit dozlara bölmeyi amaçlamamıştır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Mevcut ve yeni görünümün ayrıntılı bir çizimi veya yazılı açıklaması ve revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Uygun olan durumlarda, bitmiş ürünün numuneleri			
3. Özellikler/doğru dozlama açısından eşdeğerliliği gösteren ilgili Ph. Eur testlerinin sonuçları.			

B.II.a.2 Farmasötik formun şeklindeki veya boyutlarındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Hızlı salımlı tabletler, kapsüller, supozituarlar ve ovüller	1, 2, 3, 4	1, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Enterik, değiştirilmiş veya uzatılmış salımlı farmasötik formlar ve eşit dozlara bölünmesi amaçlanan çentikli tabletler		1, 2, 3, 4, 5	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Uygun olan durumlarda, yeniden formüle edilen ürünün çözünme profili eskisine benzerdir. Çözünme testlerinin uygulanabilir olmayabileceği bitkisel tıbbi ürünler için, yeni ürünün parçalanma süresi eskisine benzerdir.			
2. Ürünün serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonları değiştirilmemiştir (boyutlar hariç).			
3. Kalitatif veya kantitatif bileşim ve ortalama kütle değişmemiştir.			
4. Değişiklik, eşit dozlara bölünmesi amaçlanan bir çentikli tabletle ilgili değildir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Mevcut ve önerilen durumun ayrıntılı bir çizimi ve revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Mevcut ve önerilen boyutlardaki en az bir pilot seri üzerinde elde edilen karşılaştırmalı çözünme verileri (karşılaştırılabilirlikle ilgili anlamlı bir farklılık yoktur. Biyoyararlanım hakkındaki ilgili kılavuza bakınız). Bitkisel tıbbi ürün için karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.			
3. Biyoyararlanım hakkındaki ilgili kılavuza uygun olarak yeni bir biyoeşdeğerlik çalışması sunulmamasının gerekçesi.			
4. Uygun olan durumlarda, bitmiş ürünün numuneleri			
5. Özellikler/doğru dozlama açısından eşdeğerliliği gösteren ilgili Ph. Eur testlerinin sonuçları.			

B.II.a.3 Bitmiş ürünün bileşimindeki (yardımcı maddeler) değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Aromalandırma veya renklendirme sistemi bileşenlerindeki değişiklikler			
1. Ekleme, silme veya değiştirme	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>DB</sub>
2. Artırma veya azaltma	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Hedef hayvan türleri tarafından alım için renklendirme veya aromalandırma ajanının önemli olduğu oral kullanıma yönelik biyolojik veteriner tıbbi ürünler			II
b) Diğer yardımcı maddeler			
1. Yardımcı maddeler açısından bitmiş ürünün kantitatif bileşimindeki tüm küçük ayarlamalar	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Tıbbi ürünün güvenilirliğini, kalitesi veya etkinliği üzerinde ciddi etki yaratabilecek bir veya birden çok yardımcı maddedeki kalitatif veya kantitatif değişiklikler			II
3. Bir biyolojik/immünolojik ürünle ilgili değişiklikler			II
4. Viral güvenilirlik verileri veya TSE riski için değerlendirme yapılması gereken, insan veya hayvan kökenli materyallerin kullanılmasını içeren tüm yeni yardımcı maddeler.			II
5. Bir biyoeşdeğerlik çalışmasıyla desteklenen değişiklikler.			II

<b>6. Tek bir yardımcı maddenin aynı işlevsel özellikleri taşıyan ve aynı düzeydeki benzer bir yardımcı madde ile değiştirilmesi</b>		<b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</b>	<b>IB</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Farmasötik formun işlevsel özelliklerinde değişiklik yoktur, örn. parçalanma süresi, çözünme profili.			
2. Toplam ağırlığı korumak için formülasyonda yapılan tüm küçük ayarlamalar, bitmiş ürün formülasyonunun halihazırda büyük bir kısmını oluşturan bir yardımcı madde kullanılarak yapılmalıdır.			
3. Bitmiş ürün spesifikasyonu, yalnızca görünüm/koku/tat açısından ve uygun olan durumlarda, bir tanıma testinin silinmesi durumunda güncellenmiştir.			
4. ICH koşulları altında stabilite çalışmaları başlatılmıştır (söz konusu seri numaraları belirtilmelidir); en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride ilgili stabilite parametreleri değerlendirilmiştir, en az üç aylık tatmin edici stabilite verileri, başvuru sahibinin kullanımına sunulmuştur (IA Tipleri için uygulama anında ve IB Tipleri için bildirim anında) ve stabilite profili mevcut tescilli durumdaki profile benzerdir. Bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa verilerin (önerilen eylemler birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilir. Ayrıca, uygun olan durumlarda, fotostabilite testleri yapılmalıdır.			
5. Önerilen tüm yeni bileşenler ilgili mevzuata uygun olmalıdır (örn. Renklendiricilerle veya aromalarla ilgili mevzuat gibi)			
6. Yeni hiçbir bileşen, viral güvenilirlik veya geçerli <i>Hayvan Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünleri aracılığıyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye Yönelik Kılavuz Notu</i> 'na uyum açısından bir değerlendirmeye tabi tutulması gereken insan veya hayvan kökenli materyal kullanımını içermemektedir.			
7. Uygun olan durumlarda, değişiklik dozajlar arasındaki ayrımı etkilemez ve pediyatrik formülasyonlar için tat kabul edilebilirliği üzerinde olumsuz bir etkiye sahip değildir.			
8. Minimum iki pilot serisi üzerinde belirlenen yeni ürünün çözünme profili eskisine benzerdir (karşılaştırılabilirlikle ilgili anlamlı bir farklılık yoktur. Biyoyararlanım hakkındaki ilgili kılavuza bakınız). Çözünme testlerinin uygulanabilir olmayabileceği bitkisel tıbbi ürünler için, yeni ürünün parçalanma süresi eskisine benzerdir.			
9. Değişiklik stabilite sorunlarından kaynaklanmamaktadır ve/veya potansiyel güvenilirlik kaygılarına, örn. dozajlar arasında ayırım, neden olmamalıdır.			
10. Söz konusu ürün, bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün değildir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Uygun olan durumlarda, tüm yeni boyar maddeler için tanıma yöntemi ve revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. ICH koşulları altında ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (söz konusu seri numaraları belirtilmelidir), gerekli minimum tatmin edici stabilite verilerinin, uygulama anında başvuru sahibinin kullanımına sunulduğuna ve mevcut verilerin bir sorun göstermediğine dair beyan. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin (önerilen eylemler birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilmelidir.			
3. ICH koşulları altında ilgili stabilite parametreleri için en az iki pilot veya endüstriyel ölçekli seri üzerinde yürütülen ve minimum üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa verilerin (önerilen eylemler birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilir.			
4. Uygun olan durumlarda, yeni ürünün numunesi (bkz. Başvuru Sahiplerine Yönelik Bildirim, Üye Devletlerdeki numune gereklilikleri).			
5. TSE riskine duyarlı tüm yeni hayvan bileşenleri için bir Ph. Eur. Uygunluk Sertifikası ya da uygun olan durumlarda, TSE riskli materyalinin spesifik kaynağının yetkili makam tarafından daha önce değerlendirildiğini ve geçerli <i>Hayvan Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünleri aracılığıyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye Yönelik Kılavuz Notu</i> 'nun kapsamına uygun bulunduğunu gösteren belgelenmiş kanıt. Bu gibi her materyal için aşağıdaki bilgiler dahil edilmelidir: İmalatçının adı, materyalin üretildiği türler ve dokular, kaynak hayvanların menşe ülkesi ve kullanımı.			
6. Uygun olan durumlarda, yeni yardımcı maddenin bitmiş ürün spesifikasyonu test yöntemlerini etkilemediğini gösteren veriler.			
7. İlgili farmasötik geliştirme tarafından yardımcı madde değişikliği/seçimi vb. ile ilgili gerekçe verilmelidir (uygun olan durumlarda, stabilite hususları ve antimikrobiyal koruma dahil).			
8. Katı dozaj formları için, yeni ve eski bileşimdeki bitmiş ürünün en az iki pilot ölçekli serisinin karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.			
9. Geçerli <i>Biyoyararlanım ve Biyoefektürlük Araştırması ile İlgili Kılavuz Notu</i> 'na uygun olarak yeni bir biyoefektürlük çalışması sunulmamasının gerekçesi.			
10. Gıda üreten hayvan türlerinde kullanıma yönelik veteriner tıbbi ürünler için, hayvan kökenli gıdalarda farmakolojik olarak etkin maddelerin kalıntı limitlerinin saptanmasına yönelik mevzuatta yardımcı maddenin sınıflandırıldığına dair kanıt; ya da bu yoksa yardımcı maddenin, hedef hayvana uygulandığı dozda farmakolojik aktivitesi olmadığına dair doğrulama.			

<b>B.II.a.4 Oral dozaj formlarının kaplama ağırlığındaki değişiklikler veya kapsül kabuğu ağırlığındaki değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------	------------------------------------	----------------------

<b>a) Katı oral farmasötik formlar</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Kaplamanın salım mekanizması açısından kritik bir faktör olduğu enterik, değiştirilmiş veya uzatılmış salımlı farmasötik formlar.</b>			<b>II</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Minimum iki pilot ölçekli seri üzerinde belirlenen yeni ürünün çözünme profili eskisine benzerdir. Çözünme testlerinin uygulanabilir olmayabileceği bitkisel tıbbi ürünler için, yeni ürünün parçalanma süresi eskisine benzerdir.			
2. Kaplama, salım mekanizması açısından kritik bir faktör değildir.			
3. Bitmiş ürün spesifikasyonu, uygun olan durumlarda, yalnızca ağırlık ve boyutlar açısından güncellenmiştir.			
4. En az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seri üzerinde ilgili kılavuzlara uyumlu stabilite çalışmaları başlatılmıştır; en az üç aylık tatmin edici stabilite verileri, uygulama anında başvuru sahibinin kullanımına sunulmuştur ve bu çalışmaların tamamlanacağına dair güvence verilmiştir. Onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa veriler (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacaktır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. ICH koşulları altında ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (söz konusu seri numaraları belirtilmelidir), gerekli minimum tatmin edici stabilite verilerinin, uygulama anında başvuru sahibinin kullanımına sunulduğuna ve mevcut verilerin bir sorun göstermediğine dair beyan. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilmelidir. Ayrıca, uygun olan durumlarda, fotostabilite testleri yapılmalıdır.			

<b>B.II.a.5 Birim doz (dozaj) başına etkin madde miktarının aynı kaldığı tek doz, toplam kullanıma yönelik parenteral ürünün konsantrasyonundaki değişiklikler.</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
			<b>II</b>

<b>B.II.a.6 Çözücü/seyreltici kabının ambalajdan silinmesi</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>Belgeler</b>			
1. Tıbbi ürünün güvenilir ve etkili kullanımı için gerekli çözücü/seyrelticinin elde edilmesine yönelik alternatif yolların açıklanması dahil olmak üzere, silme işleminin gerekçesi.			
2. Revize edilmiş ürün bilgileri			

#### B.II.b) İmalat

<b>B.II.b.1 Bitmiş ürün imalat prosesinin tamamı veya bir kısmı için bir imalat tesisinin değiştirilmesi veya eklenmesi</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) Sekonder ambalaj tesisi</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 3, 8</b>	<b>IA<sub>DB</sub></b>
<b>b) Primer ambalaj tesisi</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 8, 9</b>	<b>IA<sub>DB</sub></b>
<b>c) Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için seri serbest bırakma, seri kontrolü ve sekonder ambalajlama dışındaki tüm imalat operasyonlarının gerçekleştirildiği tesis</b>			<b>II</b>
<b>d) Bir başlangıç denetimi veya ürüne özgü denetim gerektiren tesis</b>			<b>II</b>
<b>e) Steril olmayan tıbbi ürünler için seri serbest bırakma, seri kontrolü, primer ve sekonder ambalajlama dışındaki tüm imalat operasyonlarının gerçekleştirildiği tesis</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</b>	<b>IB</b>

<b>f) Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler hariç bir aseptik yöntem kullanılarak imal edilen steril tıbbi ürünler için seri serbest bırakma, seri kontrolü ve sekonder ambalajlama dışındaki tüm imalat operasyonlarının gerçekleştirildiği tesis</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 7, 8</b>	<b>IB</b>
<b>Şartlar</b>			
1. VTÜHY'in 8 inci maddesine uygun olmalı ve son 3 yıl içinde denetlenmiş olmalıdır.			
2. Tesis uygun şekilde (söz konusu farmasötik formun veya ürünün imalatı için) ruhsatlandırılmalıdır.			
3. Söz konusu ürün bir steril ürün değildir.			
4. Uygun olan durumlarda, örneğin süspansiyonlar ve emülsiyonlar için, validasyon planı mevcuttur veya yeni tesisin imalat validasyonu, en az üç üretim ölçekli seri üzerinde geçerli protokole uygun şekilde başarıyla gerçekleştirilmiştir.			
5. Söz konusu ürün bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün değildir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Önerilen tesisin söz konusu farmasötik form veya ürün için uygun şekilde ruhsatlandırıldığına dair VTÜHY'in 8 inci maddesine uygun olduğuna dair kanıt (son 3 yıl dahilinde)			
2. Uygun olan durumlarda, validasyon çalışmasında kullanılan serilerin seri numaraları, karşılık gelen seri boyutu ve imalat tarihi belirtilmelidir, validasyon verileri veya validasyon protokolü (planı) sunulmalıdır.			
3. Değişiklik başvuru formunda, başvuru formu (Bölüm IA) bölüm 2.5'te belirtildiği üzere bitmiş ürünün 'mevcut' ve 'önerilen' imalatçıları net olarak belirtilmelidir.			
4. Uygun olan durumlarda, onaylanan serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonlarının kopyası.			
5. Üretim prosesini simüle eden bir üretim serisi ve iki pilot ölçekli seri üzerindeki (veya iki üretim serisi) seri analizi verileri ve önceki tesisten alınan son üç seri üzerindeki karşılaştırmalı veriler; sonraki iki üretim serisi üzerindeki seri verileri talep üzerine sunulmalı veya verilerin spesifikasyon dışında çıkması durumunda rapor edilmelidir (önerilen eylemle birlikte).			
6. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı katı ve sıvı formülasyonlar için, partikül boyutu dağılımı ve morfolojisinin mikroskopik görüntüleri dahil olmak üzere uygun validasyon verileri.			
7. Yeni imalat tesisi etkin maddeyi bir başlangıç materyali olarak kullanıyorsa, seri serbest bırakmadan sorumlu tesis Yetkili Kişisinin (QP), etkin maddenin Avrupa Birliği tarafından kabul edilen başlangıç materyalleri için iyi imalat uygulamalarına ilişkin ayrıntılı kılavuzlara uygun şekilde üretildiğine dair beyanı.			
8. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
9. İmalat tesisi ve primer ambalaj tesisi farklıysa, nakliye ve bulk depolama koşulları belirtilmeli ve valide edilmelidir.			
<b>Notlar: Üretim yerleri değişikliklerinde yeni üretim yerine ait denetim tarihleri, denetlenen ürün kategorisi, denetim kurumu ve diğer ilgili bilgiler dahil olmak üzere, son 2-3 yıl içinde yapılan ve/veya planlanan tüm denetimler hakkında bilgi sağlanmalıdır.</b>			
<b>Etkin maddelere ilişkin QP Beyanları</b>			
Üreticiler, başlangıç materyalleri olarak sadece GMP'ye uygun şekilde üretilmiş etkin maddeleri kullanmak zorundadır. Bu nedenle, her bir üreticinin başlangıç materyali olarak GMP'ye uygun şekilde üretilmiş etkin maddelerin kullanıldığına dair bir beyanda bulunması gereklidir. Ayrıca, seri sertifikasyonundan sorumlu QP, her bir serinin genel sorumluluğunu üzerine aldığından, yukarıda anılandan farklı bir seri serbest bırakma tesisinin kullandığı durumlarda seri sertifikasyonundan sorumlu QP'den bir ilave beyanda bulunması gerekmektedir.			
Çoğu durumda, sadece bir üretici vardır ve dolayısıyla sadece bir beyan gereklidir. Bununla birlikte, birden çok üretici olduğu durumlarda, birden çok beyanda bulunmak yerine bir QP tarafından imzalanmış tek bir beyan kabul edilebilir. Bu, aşağıdaki koşullar karşılanmak kaydıyla kabul edilecektir:			
Beyanın ilgili tüm QP'ler adına imzalandığı beyanda net olarak görülmelidir.			
Düzenlemeler, GMP Kılavuzunun 7. Bölümünde açıklandığı üzere bir teknik anlaşma ile desteklenir ve beyanı sağlayan QP, bu anlaşmada etkin madde imalatçısının (imalatçıların) GMP uyumuyla ilgili spesifik sorumluluğu üstlenen kişi olarak tanımlanır.			
İmalat etkin maddenin hem toplam hem de kısmi imalatını, ithalatını ve tıbbi bir ürüne dahil edilmeden önce bölme, ambalajlama ya da sunma gibi çeşitli prosesleri ve bir distribütör tarafından gerçekleştirilen yeniden ambalajlama ya da yeniden etiketleme gibi prosesleri içerir.			

<b>B.II.b.2 Bitmiş ürünün seri serbest bırakma düzenlemelerindeki ve kalite kontrol testlerindeki değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) Seri kontrolü/testlerinin yapıldığı bir tesisin değiştirilmesi veya eklenmesi</b>	<b>2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>b) Seri serbest bırakmadan sorumlu bir imalatçının değiştirilmesi veya eklenmesi</b>			



<b>1. Seri kontrolü/testleri dahil değildir</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>DB</sub></b>
<b>2. Seri kontrolü/testleri dahildir</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>DB</sub></b>
<b>3. Bir biyolojik/immünolojik ürün için seri kontrolü/testleri dahildir ve bu tesiste gerçekleştirilen test yöntemlerinden biri bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntemdir.</b>			<b>II</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Seri serbest bırakmadan sorumlu imalatçı ülke sınırları içinde olmalıdır.			
2. Tesis uygun şekilde ruhsatlandırılmalıdır.			
3. Ürün, bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün değildir.			
4. Eski tesisten yeni tesise veya yeni test laboratuvarına yöntem başarıyla aktarılmıştır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Tesisin dair VTÜHY'in 8 inci maddesine uygun olduğuna dair kanıt (son 3 yıl dahilinde)			
2. Değişiklik başvuru formunda, başvuru formu (Bölüm IA) bölüm 2.5'te belirtildiği üzere bitmiş ürünün 'mevcut' ve 'önerilen' imalatçıları net olarak belirtilmelidir.			
3. Geri çekme için yeni irtibat görevlisinin iletişim bilgileri.			
4. Seri sertifikasyonundan sorumlu Yetkili Kişinin (QP), pazarlama izninde atıfta bulunulan etkin madde imalatçısının (imalatçılarının) başlangıç materyalleri için iyi imalat uygulamalarına ilişkin ayrıntılı kılavuzlara uygun şekilde faaliyet gösterdiğini belirten bir beyanı. Belirli koşullar altında tek bir beyan kabul edilebilir; B.II.b.1 no'lu değişiklik altında açıklanan nota bakınız			
5. Revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			

<b>B.II.b.3 Bitmiş ürünün imalat prosesindeki değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) Hızlı salımlı katı oral dozaj formlarının veya oral çözeltilerin imalat prosesindeki küçük değişiklikler.</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>1, 3, 4, 6, 7, 8</b>	<b>IA</b>
<b>b) Tıbbi ürünün kalitesi, güvenilirliğini ve etkinliği üzerinde ciddi etki yaratabilecek imalat prosesindeki önemli değişiklikler</b>			<b>II</b>
<b>c) Ürün, bir biyolojik/immünolojik tıbbi üründür ve değişiklik karşılaştırılabilirliğin değerlendirilmesini gerektirir.</b>			<b>II</b>
<b>d) Standart olmayan bir terminal sterilizasyon yönteminin eklenmesi</b>			<b>II</b>
<b>e) Etkin madde için kullanılan fazlalık miktarının eklenmesi veya artırılması</b>			<b>II</b>
<b>f) Bir sulu oral süspansiyonun imalat prosesindeki küçük değişiklikler</b>		<b>1, 2, 4, 6, 7, 8</b>	<b>IB</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerde hiçbir değişiklik olmamalıdır.			
2. Söz konusu ürün, bir biyolojik/immünolojik veya bitkisel tıbbi ürün değildir.			
3. Tek imalat adımları, örn. ara ürünlerin işlenmesi dahil olmak üzere imalat prensibi aynı kalmıştır ve proseste kullanılan imalat çözücü maddelerinde hiçbir değişiklik yoktur.			
4. Mevcut tescilli proses, ilgili in-proses kontrollerle kontrol edilmelidir ve bu kontroller için hiçbir değişiklik (limitlerin genişletilmesi veya silinmesi) gerekmemektedir.			
5. Bitmiş ürünün veya ara ürünlerin spesifikasyonları değişmeyecektir.			
6. Yeni proses, tüm kalite, güvenilirlik ve etkinlik hususları açısından aynı olan bir ürünü meydana getirmelidir.			
7. En az bir pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seri üzerinde ilgili kılavuzlara uyumlu ilgili stabilite çalışmaları başlatılmıştır ve en az üç aylık tatmin edici stabilite verileri, başvuru sahibinin kullanımına sunulmuştur. Bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Mevcut proses ile yeni prosesin bir doğrudan karşılaştırması dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı katı ve sıvı ürünler için: morfolojideki görünür değişiklikleri kontrol etmek amacıyla, partiküllerin mikroskopik görüntüleri dahil olmak üzere değişiklik için uygun validasyon; uygun bir yöntemle elde edilmiş karşılaştırmalı boyut dağılımı verileri.			

3. Katı dozaj formları için: bir temsili üretim serisi üzerindeki çözünme profili verileri ve önceki proseten alınan son üç seri üzerindeki karşılaştırmalı veriler; sonraki iki tam üretim serisi üzerindeki veriler talep üzerine sunulmalı veya verilerin spesifikasyon dışında çıkması durumunda rapor edilmelidir (önerilen eylemle birlikte). Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.
4. Biyoyararlanım hakkındaki ilgili kılavuza uygun olarak yeni bir biyodeşerlik çalışması sunulmamasının gerekçesi.
5. Sterilizasyon prosesinde bir değişiklik yapılması durumunda, validasyon verileri sağlanmalıdır.
6. Onaylanan serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonlarının kopyası.
7. Hem mevcut onaylanmış boyutlarda hem de önerilen prosesle imal edilmiş minimum bir seriye ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında). Talep üzerine sonraki iki tam üretim serisine ait seri verileri, pazarlama izni sahibi tarafından sunulmalı ve verilerin spesifikasyon dışında çıkması durumunda rapor edilmelidir (önerilen eylemle birlikte).
8. ICH koşulları altında stabilite çalışmalarının başlatıldığına (söz konusu seri numaraları belirtilmelidir), en az bir pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride ilgili stabilite parametrelerinin değerlendirildiğine, en az üç aylık tatmin edici stabilite verilerinin başvuru sahibinin kullanımına sunulduğuna ve stabilite profilinin mevcut tescilli duruma benzer olduğuna dair beyan. Bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabileceği durumda verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilir.

B.II.b.4 Bitmiş ürünün seri boyutundaki (seri boyutu aralıkları dahil) değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Mevcut onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 kata kadar	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) 10 kata kadar ölçek küçültme	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Değişiklik, biyolojik/immünolojik tıbbi ürünün karşılaştırılabilirliğinin değerlendirilmesini gerektirir.			II
d) Değişiklik, karmaşık imalat prosesleriyle üretilen diğer tüm farmasötik formlarla ilişkilidir.			II
e) Hızlı salım için mevcut onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 katın üzerinde artış		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürünün ölçeği, proses değişikliği olmadan büyütülür/küçültülür (örn. hat çoğaltımı).		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik ürünün tekrar elde edilebilirliğini ve/veya tutarlılığını olumsuz yönde etkilemez.			
2. Değişiklik, standart hızlı salımlı oral farmasötik formlarla veya steril olmayan sıvı bazlı farmasötik formlarla ilişkilidir.			
3. İmalat yöntemindeki ve/veya in-proses kontrollerdeki değişiklikler, yalnızca seri boyutundaki değişikliğin yani farklı boyutta ekipman kullanımının gerekli kıldığı değişikliklerdir.			
4. Validasyon şeması mevcuttur veya ilgili kılavuzlara uygun olarak önerilen yeni seri boyutundaki en az üç seri üzerinde imalat validasyonu mevcut protokole uygun şekilde başarıyla gerçekleştirilmiştir.			
5. Söz konusu ürün, bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün değildir.			
6. Değişiklik, imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite kaygılarından kaynaklanmamalıdır.			
7. Mevcut onaylanmış seri boyutu, bir Tip IA değişiklik yoluyla onaylanmamıştır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Hem mevcut onaylanmış boyutlarda hem de önerilen proses boyutlarında imal edilmiş minimum bir üretim serisine ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında). Talep üzerine sonraki iki tam üretim serisine ait seri verileri MAH tarafından sunulmalı ve verilerin spesifikasyon dışında çıkması durumunda rapor edilmelidir (önerilen eylemle birlikte).			
3. Onaylanan serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonlarının kopyası.			
4. Uygun olan durumlarda, validasyon çalışmasında kullanılan serilerin seri numaraları, karşılık gelen seri boyutu ve imalat tarihi (≥3) belirtilmelidir veya validasyon protokolü (planı) sunulmalıdır.			
5. Validasyon sonuçları sağlanmalıdır.			
6. ICH koşulları altında ilgili stabilite parametreleri için en az bir pilot veya endüstriyel ölçekli seri üzerinde yürütülen ve minimum üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabileceği durumda verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilir. Biyolojik/immünolojik ürünler için: karşılaştırılabilirlik değerlendirmesinin gerekli olmadığına dair bir beyan.			

B.II.b.5 Bitmiş ürün imalatı sırasında uygulanan in-proses testlerde veya limitlerdeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------	---------------

a) İn-proses limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Yeni testlerin ve limitlerin eklenmesi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Önemli olmayan bir in-proses testinin silinmesi	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde anlamlı bir etki yaratabilecek bir in-proses testinin silinmesi			II
e) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde anlamlı bir etki yaratabilecek onaylanmış IPC limitlerinin genişletilmesi			II
f) Güvenilirlik veya kalite sorunu nedeniyle bir in-proses testinin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. pazarlama izni başvurusu veya bir tip II değişiklik prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.			
2. Değişiklik, yeni kalifiye edilmemiş safsızlık, toplam safsızlık limitlerinde değişiklik gibi imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.			
3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylanmış limitler aralığı dahilinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynıdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.			
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
6. Yeni test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez).			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Mevcut ve önerilen in-proses testler ve limitler için karşılaştırmalı tablo.			
3. Uygun olan durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ayrıntıları ve validasyon verileri.			
4. Tüm spesifikasyon parametreleri için bitmiş ürünün iki üretim serisine (aksi gerekçeleriyle birlikte ortaya konmadığı sürece, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.			
5. Uygun olan durumlarda, mevcut ve yeni in-proses testler kullanılarak üretilmiş en az bir pilot serisi üzerinde bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözüme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.			
6. Parametrenin önemli olmadığını gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.			
7. Yeni in-proses testinin ve limitlerin gerekçesi.			

#### B.II.c) Yardımcı maddelerin kontrolü

B.II.c.1 Bir yardımcı maddenin spesifikasyon parametreleri ve/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 eklenmesi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin silinmesi (örn. eski bir parametrenin silinmesi)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Onaylanan spesifikasyon limitleri aralığının dışındaki değişiklikler			II
e) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde anlamlı bir etki yaratabilecek bir spesifikasyon parametresinin silinmesi			II
f) Güvenilirlik veya kalite sorunu nedeniyle bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik ürün hariç)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

<b>Şartlar</b>
1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. pazarlama izni başvurusu veya bir tip II değişiklik prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
2. Değişiklik, yeni kalifiye edilmemiş safsızlık, toplam safsızlık limitlerinde değişiklik gibi imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.
3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylanmış limitler aralığı dahilinde olmalıdır.
4. Test prosedürü aynıdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.
6. Test yöntemi, bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir (standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez).
7. Değişiklik bir genotoksik safsızlıkla ilgili değildir.
<b>Belgeler</b>
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.
3. Uygun olan durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ayrıntıları ve validasyon verileri.
4. Tüm spesifikasyon parametreleri için yardımcı maddenin iki üretim serisine (biyolojik yardımcı maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.
5. Uygun olan durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyona uyumlu yardımcı maddeyi içeren en az bir pilot serisi üzerinde bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.
6. Uygun olan durumlarda, ilgili <i>Biyoyararlanım</i> Kılavuzuna uygun olarak yeni bir biyo eşdeğerlik çalışması sunulmamasının gerekçesi.
7. Parametrenin önemli olmadığını gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.
8. Yeni spesifikasyon parametresinin ve limitlerin gerekçesi.

<b>B.II.c.2 Yardımcı madde için test prosedüründeki değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün silinmesi</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>c) Bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntemin veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntemin değiştirilmesi</b>			<b>II</b>
<b>d) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (değiştirilmesi veya silinmesi dahil)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

<b>Şartlar</b>
1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu ortaya konmuştur.
2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamıştır; yeni kalifiye edilmemiş safsızlık saptanmamıştır.
3. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. 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 (standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez).
5. Spesifikasyon parametresi için önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürü vardır ve bu prosedür IA/IA(IN) bildirim yoluyla eklenmemiştir.
<b>Belgeler</b>
1. Analitik metodoloji tanımı, validasyon verilerinin özeti ve safsızlıklar (varsa) için revize edilmiş spesifikasyonlar dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik
2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, bir yeni test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir

<b>B.II.c.3 TSE riskli bir yardımcı madde veya reaktif kaynağındaki değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) TSE riskli materyalden sebze veya sentetik kökenli materyale</b>			
<b>1. Bir biyolojik/immünolojik etkin madde imalatında veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi üründe kullanılmayan yardımcı maddeler veya reaktifler için</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>2. Bir biyolojik/immünolojik etkin madde imalatında veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi üründe kullanılan yardımcı maddeler veya</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

<b>reaktifler için</b>			
<b>b) Bir TSE riskli materyalin değiştirilmesi veya eklenmesi ya da bir TSE riskli materyalin TSE uygunluk sertifikası bulunmayan farklı bir TSE riskli materyalle değiştirilmesi</b>			<b>II</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Yardımcı madde ve bitmiş ürün serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonları aynı kalır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Materyalin saf sebze veya sentetik kökenli olduğuna dair materyal imalatçısının veya pazarlama izni sahibinin beyanı			
2. Materyallerin eşdeğerliği, nihai materyalin üretimi üzerindeki etkiler ve bitmiş ürünün davranışı (örn. Çözünme özellikleri) üzerindeki etkiler ile ilgili çalışma.			

<b>B.II.c.4 Farmakopeyle ilgili olmayan bir yardımcı maddenin sentezindeki veya geri kazanımındaki değişiklikler (dosyada açıklanıyorsa)</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) Farmakopeyle ilgili olmayan bir yardımcı maddenin sentezindeki veya geri kazanımındaki küçük değişiklikler</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>b) Spesifikasyonlar etkilenmektedir veya yardımcı maddenin fizikokimyasal özelliklerinde, bitmiş ürünün kalitesini etkileyebilecek bir değişiklik vardır.</b>			<b>II</b>
<b>c) Yardımcı madde, bir biyolojik/immünolojik madde değildir.</b>			<b>II</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Sentez yolu ve spesifikasyonlar aynıdır ve kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde ((V)ICH limitlerine uygun şekilde kontrol edilmeleri kaydıyla, kalıntı çözücüler hariç) veya fizikokimyasal özelliklerde değişiklik yoktur.			
2. Adjuvanlar hariçtir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Eski ve yeni prosese göre imal edilmiş en az iki seri (minimum pilot ölçek) yardımcı maddeye ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında).			
3. Uygun olan durumlarda, en az iki seri (minimum pilot ölçek) bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.			
4. Yardımcı maddenin onaylanmış ve yeni (varsa) spesifikasyonlarının kopyası.			

#### **B.II.d) Bitmiş ürün kontrolü**

<b>B.II.d.1 Bir bitmiş ürünün spesifikasyon parametreleri ve/veya limitlerindeki değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Resmi Seri Serbest Brakma prosedürüne tabi tıbbi ürünlerin spesifikasyon limitlerinin daraltılması</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>DB</sub></b>
<b>c) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi</b>	<b>1, 2, 5, 6, 7</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>IA</b>
<b>d) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin silinmesi (örn. eski bir parametrenin silinmesi)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 6</b>	<b>IA</b>
<b>e) Onaylanan spesifikasyon limitleri aralığının dışındaki değişiklikler</b>			<b>II</b>
<b>f) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde anlamlı bir etki yaratabilecek bir spesifikasyon parametresinin silinmesi</b>			<b>II</b>
<b>g) Güvenilirlik veya kalite sorunu nedeniyle bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik ürün hariç)</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>IB</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. pazarlama izni başvurusu veya bir tip II değişiklik prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.			

2. Değişiklik, yeni kalifiye edilmemiş safsızlık, toplam safsızlık limitlerinde değişiklik gibi imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.
3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylanmış limitler aralığı dahilinde olmalıdır.
4. Test prosedürü aynıdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.
6. Test yöntemi bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal yöntem veya biyolojik etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem değildir.
7. Değişiklik bir genotoksik safsızlıkla ilgili değildir.
<b>Belgeler</b>
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.
3. Uygun olan durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ayrıntıları ve validasyon verileri.
4. Tüm spesifikasyon parametreleri için bitmiş ürünün iki üretim serisine (aksi gerekçeleriyle birlikte ortaya konmadığı sürece, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.
5. Uygun olan durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyona uyumlu en az bir pilot serisi üzerinde bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.
6. Parametrenin önemli olmadığını gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.
7. Yeni spesifikasyon parametresinin ve limitlerin gerekçesi.

B.II.d.2 Bitmiş ürün için 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) Önceden izin alınmış bir alternatif yöntemin olduğu durumlarda bir test prosedürünün silinmesi	4	1	IA
c) Bir biyolojik/immünolojik /immünokimyasal yöntemin veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntemin değiştirilmesi			II
d) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (değiştirilmesi veya silinmesi dahil)		1, 2	IB
<b>Şartlar</b>			
1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu ortaya konmuştur.			
2. Toplam safsızlık limitlerinde bir değişiklik olmamıştır; yeni kalifiye edilmemiş safsızlık saptanmamıştır.			
3. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. 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 (standart farmakopeye ilişkin mikrobiyolojik yöntemleri içermez).			
<b>Belgeler</b>			
1. Analitik metodoloji tanımı, validasyon verilerinin özeti ve safsızlıklar (varsa) için revize edilmiş spesifikasyonlar dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, bir yeni test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir.			

B.II.d.3 Bitmiş ürün imalatına gerçek zamanlı salım veya parametrik salımın eklenmesiyle ilişkili değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II
<b>Belgeler</b>			



T.C.  
GIDA TARIM ve HAYVANCILIK BAKANLIĞI  
Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü



SAYI : B.12.0.GKG.0.04.02-010-07-01 -4840  
KONU : Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak  
Değişikliklerle İlgili Kılavuz Talimatı

ANKARA  
18.06.2012\* 21711

Talimat: 16

Bilindiği üzere Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Yönetmelik 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu Yönetmeliğin altınca maddesinde "değişiklik kategorilerinin ayrıntıları, değişikliklerin uygulanması ile ilgili prosedürler ve sunulması gereken belgelerle ilgili Bakanlık internet sayfasında kılavuz yayınlar." hükmü yer almakta olup, bu hükmü göre hazırlanan "Veteriner Tıbbi Ürünlerde Yapılacak Değişikliklerle İlgili Kılavuz", Genel Müdürlüğümüz internet sitesinde yer almaktadır.

Bakanlığımızdan izinli veya izin almak üzere başvurusu yapılmış ürünlerde yapılacak tüm değişikliklerde, yukarıda adı geçen yönetmelikle birlikte, bahsedilen kılavuz hükümlerinin dikkate alınması, başvuruların değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof. Dr. İrfan EROL  
Bakan a.  
Genel Müdür V.

DAĞITIM  
Veteriner Tıbbi Ürün İzin Sahipleri  
VİSAD

Eskişehir Yolu 9. Km. Lodumlu- Çankaya/ANKARA İnternet Sitesi : www.gkgm.gov.tr  
Ayrıntılı bilgi için Vet. Hekim Mustafa YIKILMAZ Tel : (312) 258 75 73 Faks : (312) 258 75 72  
E-posta : mustafa.yikilmaz@tarim.gov.tr

**Kap- kapak sistemi**

**B.II.e)**

B.II.e.1 Bitmiş ürün iç ambalajındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kalitatif ve kantitatif bileşimi			
1. Katı farmasötik formlar	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik formlar		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Steril tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler.			II

<b>4. Değişiklik, saklama koşullarında değişikliklerin ve/veya raf ömrünün kısılmasının söz konusu olduğu, daha az koruyucu bir ambalajla ilişkilidir.</b>			<b>II</b>
<b>b) Kap türü</b>			
<b>1. Katı, yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik formlar</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6, 7</b>	<b>IB</b>
<b>2. Steril tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler.</b>			<b>II</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, yalnızca aynı ambalaj/kap tipiyle (örn. blister-blişter) ilişkilidir.			
2. Önerilen ambalaj materyali, ilgili özellikleri bakımından onaylanmış materyale en azından eşdeğer olmalıdır.			
3. ICH koşulları altında ilgili stabilite çalışmaları başlatılmıştır; en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride ilgili stabilite parametreleri değerlendirilmiştir ve en az üç aylık tatmin edici stabilite verileri, uygulama anında başvuru sahibinin kullanımına sunulmuştur. Bununla birlikte, önerilen ambalaj mevcut ambalajdan daha dirençliyse (örn. daha kalın blister ambalaj), üç aylık stabilite verilerinin henüz hazır bulunması gerekmez. Bu çalışmalar tamamlanmalıdır ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa veriler (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacaktır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Yeni ambalajla ilgili veriler (örn. geçirgenlik, O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> ve nemle ilgili karşılaştırmalı veriler).			
3. Uygun olan durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıdalarla temas eden plastik materyaller ve nesnelere ilişkin ülke mevzuatına uygun olduğuna dair onay dahil olmak üzere içerik ile ambalaj materyali arasında hiçbir etkileşim meydana gelmediğine (örn. önerilen materyal bileşenlerinin içeriğe karışmaması ve ambalaj içinde ürün bileşeni kaybı olmaması) dair kanıt sağlanmalıdır.			
4. ICH koşulları altında ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (söz konusu seri numaraları belirtilmelidir), gerekli minimum tatmin edici stabilite verilerinin, uygulama anında başvuru sahibinin kullanımına sunulduğuna ve mevcut verilerin bir sorun göstermediğine dair beyan. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilmelidir.			
5. ICH koşulları altında ilgili stabilite parametreleri için en az iki pilot veya endüstriyel ölçekli seri üzerinde yürütülen ve minimum üç aylık bir dönemi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilir.			
6. Uygun olan durumlarda, mevcut ve önerilen iç ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırmalı tablosu.			
7. Talep edildiğinde, yeni kap/kapak numuneleri			
<i>Not:</i> B.II.e.1.b) ile ilgili olarak, başvuru sahipleri, 'yeni farmasötik form' meydana getiren tüm değişikliklerin, bir Genişletme başvurusu sunulmasını gerektirdiğini unutmamalıdır.			

<b>B.II.e.2 Bitmiş ürün iç ambalajının spesifikasyon parametreleri ve/veya limitlerindeki değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>c) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin silinmesi (örn. eski bir parametrenin silinmesi)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>d) Güvenilirlik veya kalite sorunu nedeniyle bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. pazarlama izni başvurusu veya bir tip II değişiklik prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.			
2. Değişiklik, imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamaktadır.			
3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylanmış limitler aralığı dahilinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü ayırdır veya test prosedüründeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.			
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
<b>Belgelere</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.			
3. Uygun olan durumlarda, tüm yeni analitik yöntemlerin ayrıntıları ve validasyon verileri.			
4. Tüm spesifikasyon parametreleri için iç ambalajın iki serisi üzerinde seri analizi verileri.			
5. Parametrenin önemli olmadığını gösteren gereç/risk değerlendirmesi.			



6.Yeni spesifikasyon parametresinin ve limitlerin gerekçesi.

B.II.e.3 Bitmiş ürün 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 (değiştirilmesi veya silinmesi dahil)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün silinmesi	5	1	IA
<b>Şartlar</b>			
1.İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve validasyon çalışmaları, güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğunu göstermektedir.			
2.Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında bir değişiklik olabilir, ancak kolon tipi veya yöntem farklı olmamalıdır).			
3.Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
4.Etkin madde/bitmiş ürün biyolojik/immünolojik değildir.			
5.Spesifikasyon parametresi için önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürü vardır ve bu prosedür IA/IA(IN) bildirim yoluyla eklenmemiştir.			
<b>Belgeler</b>			
1.Analitik metodoloji tanımı ve validasyon verilerinin özeti dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2.Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, bir yeni test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir.			

B.II.e.4 Kap veya kapağın (iç ambalaj) şeklindeki veya boyutlarındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Steril olmayan tıbbi ürünler	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Şekil veya boyut değişiklikleri, bitmiş ürünün teslimatı, kullanımı, güvenilirliğini veya stabilitesi üzerinde ciddi etki yaratabilecek ambalaj materyalinin temel bir bileşeniyle ilişkilidir.			II
c) Steril tıbbi ürünler		1, 2, 3, 4	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Kabin kalitatif veya kantitatif bileşiminde değişiklik yoktur.			
2. Değişiklik, bitmiş ürünün teslimatını, kullanımını, güvenilirliğini veya stabilitesini etkileyen ambalaj materyalinin temel bir bileşeniyle ilişkili değildir.			
3. Bir headspace (ürün ile iç ambalaj başlığı arasında kalan boşluk) değişikliği veya yüzey/hacim oranı değişikliği durumunda, ilgili kılavuzlara uygun stabilite çalışmaları başlatılmıştır ve en az iki (biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için üç) pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride ilgili stabilite parametreleri değerlendirilmiştir ve en az üç aylık (biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için altı aylık) stabilite verileri başvuru sahibinin kullanımına sunulmuştur. Bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Kap veya kapak materyalinin açıklaması, ayrıntılı çizimi ve bileşimi ile revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Talep edildiğinde, yeni kap/kapak numuneleri			
3. Terminal olarak sterilize edilmiş steril ürünler için yeniden validasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Uygun olan durumlarda, yeniden validasyon çalışmalarında kullanılan serilerin seri numaraları belirtilmelidir.			
4. Bir headspace (ürün ile iç ambalaj başlığı arasında kalan boşluk) değişikliği veya yüzey/hacim oranı değişikliği durumunda, ICH koşulları altında ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (söz konusu seri numaraları belirtilmelidir), Tip IA bildirim için uygulama anında ve Tip IB bildirim için başvuru sunma anında, gerekli minimum tatmin edici stabilite verilerinin başvuru sahibinin kullanımına sunulduğuna ve mevcut verilerin bir sorun göstermediğine dair beyan. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin (önerilen eylemle birlikte) derhal yetkili makamlara sunulacağına dair güvence verilmelidir.			

B.II.e.5 Bitmiş ürün ambalaj boyutundaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bir ambalaj içindeki birim (örn. tablet,			

ampul, vb.) sayısındaki değişiklikler			
1. Mevcut onaylanmış ambalaj boyutları aralığı dahilindeki değişiklikler	1, 2	1, 3	IA <sub>DB</sub>
2. Mevcut onaylanmış ambalaj boyutları aralığı dışındaki değişiklikler		1, 2, 3	IB
b) Ambalaj boyutlarının silinmesi	3	1, 2	IA
c) Steril çok dozlu (veya tek dozlu, kısmi kullanıma yönelik) parenteral tıbbi ürünlerin ve biyolojik/immünolojik çok dozlu parenteral tıbbi ürünlerin dolun ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklikler.			II
d) Parenteral olmayan çok dozlu (veya tek dozlu, kısmi kullanıma yönelik) ürünlerin dolun ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklikler		1, 2, 3	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Yeni ambalaj boyutu, ürün özellikleri özetinde onaylandığı üzere, pozoloji ve tedavi süresiyle tutarlı olmalıdır.			
2. Primer ambalaj materyali aynı kalır.			
3. Geri kalan ürün takdimleri, ürün özellikleri özetinde belirtildiği gibi, dozlama talimatları ve tedavi süresi için yeterli olmalıdır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Yeni/kalan boyutun kısa ürün bilgilerinde belirtilen onaylandığı üzere, dozaj rejimiyle ve kullanım süresiyle tutarlı olduğunu gösteren yeni/kalan ambalaj boyutu gerekçesi			
3. Stabilite parametrelerinin etkilenebileceği durumlarda, ürünler için stabilite çalışmalarının ilgili kılavuzlara uygun şekilde yürütüleceğine dair beyan. Veriler, yalnızca spesifikasyon dışı durumlarda rapor edilecektir (önerilen eylemlerle birlikte).			
<i>Not: B.II.e.5.c) ve d) ile ilgili olarak, başvuru sahipleri, tıbbi ürünün gücünde yapılan tüm değişikliklerin, bir genişletme başvurusu sunulmasını gerektirdiğini unutmamalıdır.</i>			

B.II.e.6 (Primer) ambalaj materyalinin bitmiş ürün formülasyonu ile temas etmeyen herhangi bir bölümündeki değişiklikler (örn. geçme kapakların rengi, ampuller üzerindeki renk kodu halkaları, iğne kılıfının değiştirilmesi (farklı plastik kullanımı))	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ürün bilgilerini etkileyen değişiklikler	1	1	IA <sub>DB</sub>
b) Ürün bilgilerini etkilemeyen değişiklikler	1	1	IA
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, bitmiş ürünün teslimatını, kullanımını, güvenilirliğini veya stabilitesini etkileyen ambalaj materyalinin bir bileşeniyle ilişkili değildir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			

B.II.e.7 Ambalaj bileşenlerinin veya cihazlarının tedarikçisine ilişkin değişiklikler (dosyada belirtilmişse)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bir tedarikçinin silinmesi	1	1	IA
b) Bir tedarikçinin değiştirilmesi veya eklenmesi	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Ölçülü doz inhalerleri için hazne cihazlarının tedarikçilerindeki değişiklikler			II
<b>Şartlar</b>			
1. Hiçbir ambalaj bileşeni veya cihaz silinmemiştir.			
2. Ambalaj bileşenlerinin/cihazın kalitatif ve kantitatif bileşimi ve tasarım spesifikasyonları aynı kalmıştır.			
3. Spesifikasyonlar ve kalite kontrol yöntemi en azından eşdeğerdir.			
4. Uygun olan durumlarda, sterilizasyon yöntemi ve koşulları aynı kalmıştır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. İnsanlarda kullanım için tıbbi ürünlere yönelik cihazlarda, CE işaretinin kanıtı.			
3. Uygun olan durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.			

B.II.f) Stabilite

B.II.f.1 Bitmiş ürünün raf ömründeki veya saklama koşullarındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
<b>a) Bitmiş ürünün raf ömrünün kısalması</b>			
1. Satışa sunulan ambalajlı halde	1	1, 2, 3	IA <sub>DB</sub>
2. İlk kez açıldıktan sonra	1	1, 2, 3	IA <sub>DB</sub>
3. Dilüsyon veya rekonstitüsyondan sonra	1	1, 2, 3	IA <sub>DB</sub>
<b>b) Bitmiş ürünün raf ömrünün uzatılması</b>			
1. Satışa sunulan ambalajlı halde (gerçek zamanlı veriler ile desteklenir)		1, 2, 3	IB
2. İlk kez açıldıktan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenir)		1, 2, 3	IB
3. Dilüsyon veya rekonstitüsyondan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenir)		1, 2, 3	IB
4. ICH kılavuzlarına uygun olmayan stabilite verilerinin ekstrapolasyonuna dayanılarak raf ömrünün uzatılması (*)			II
5. Onaylanmış stabilite protokolüne uygun bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürünün saklama döneminin uzatılması		1, 2, 3	IB
<b>c) Stabilite çalışmalarının onaylanmış bir stabilite protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmediği durumlarda, biyolojik tıbbi ürünlerin saklama koşullarındaki değişiklikler</b>			II
<b>d) Bitmiş ürünün veya seyreltilmiş/rekonstitüe ürünün saklama koşullarındaki değişiklikler</b>		1, 2, 3	IB
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite kaygılarından kaynaklanmamalıdır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik, buna ilgili stabilite kılavuzlarına uygun şekilde izin alınmış ambalaj materyali içindeki en az iki pilot ölçekli bitmiş ürün serisi üzerinde ve/veya ilk kez açıldıktan ya da rekonstitüsyondan sonra, hangisi uygunsa, yürütülen ilgili gerçek zamanlı stabilite çalışmalarının (tüm raf ömrünü kapsayan) sonuçları dahil edilmelidir; uygun olan durumlarda, ilgili mikrobiyolojik testlerin sonuçları dahil edilmelidir. <sup>1</sup> Pilot ölçekli seriler, üretim ölçekli serilerin raf ömrünü doğrulamaya yönelik bir taahhülle birlikte kabul edilebilir.			
2. Revize edilmiş ürün bilgileri.			
3. Onaylanmış raf ömrü sonu bitmiş ürün spesifikasyonunun ve uygun olan durumlarda, dilüsyon/rekonstitüsyon veya ilk kez açmadan sonraki spesifikasyonların kopyası.			
(*) Not: Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için ekstrapolasyon uygulanamaz.			

B.III CEP/TSE/MONOGRAFLAR

B.III.1 Yeni veya güncellenmiş bir Ph. Eur. uygunluk sertifikasının sunulması	Yerine getirilmesi gereken koşullar	Verilmesi gereken dokümantasyon	Prosedür tipi
- Bir etkin madde için, - Etkin madde imalat prosesinde kullanılan bir başlangıç materyali/reaktif/ara ürün için, - Bir yardımcı madde için			
<b>a) İlgili Ph. Eur. Monografi için Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası.</b>			
1. Önceden onaylanmış bir imalatçıdan alınan yeni sertifika	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>DB</sub>
2. Önceden onaylanmış bir imalatçıdan alınan güncellenmiş sertifika	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA

<b>3. Yeni bir imalatçıdan (değiştirilen veya eklenen) alınan yeni sertifika</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 8</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>DB</sub></b>
<b>b) Bir etkin madde/başlangıç materyali/reaktif/ara ürün veya yardımcı madde için Avrupa Farmakopesi TSE Uygunluk Sertifikası</b>			
<b>1. Yeni veya önceden onaylanmış bir imalatçıdan alınan etkin madde için yeni sertifika</b>	<b>3, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>DB</sub></b>
<b>2. Yeni veya önceden onaylanmış bir imalatçıdan alınan başlangıç materyali/reaktif/ara ürün veya yardımcı madde için yeni sertifika</b>	<b>3, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>3. Önceden onaylanmış bir imalatçıdan alınan güncellenmiş sertifika</b>	<b>7</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Bitmiş ürün serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonları aynı kalır.			
2. Uygun olan durumlarda, değişmemiş (daraltma hariç) ilave (Ph. Eur.'ya) safsızlık spesifikasyonları (ICH/VICH ile uyumlu olmak kaydıyla, kalıntı çözücüler hariç) ve ürüne özgü gereklilikler (örn. partikül boyutu profilleri, polimorfik form).			
3. Etkin madde, başlangıç materyali/reaktif/ara ürün imalat prosesi, viral güvenilirlik verilerinin değerlendirilmesini gerektiren insan veya hayvan kökenli materyal kullanımını içermez.			
4. Yalnızca etkin madde için geçerli olmak kaydıyla, Ph. Eur. Uygunluk Sertifikasına bir tekrar testi dönemi dahil edilmemişse veya bir tekrar testi dönemini destekleyen veriler dosyada daha önce sunulmuşsa, etkin madde kullanımdan hemen önce test edilecektir.			
5. Etkin madde/başlangıç materyali/reaktif/ara ürün/yardımcı madde steril değildir.			
6. Madde, TSE'ye duyarlı hayvan türlerinde kullanıma yönelik bir veteriner tıbbi ürüne eklenmemiştir.			
7. Veteriner tıbbi ürünler için: materyal kaynağında hiçbir değişiklik olmamıştır.			
8. Bitkisel etkin maddeler için: imalat yolu, fiziksel form, ekstraksiyon çözücüsü ve ilaç ekstre oranı (DER) aynı kalmalıdır.			
<b>Belgeler</b>			
1. Mevcut (güncellenmiş) Ph. Eur. Uygunluk Sertifikasının kopyası.			
2. Bir imalat tesisinin eklenmesi durumunda, değişiklik başvuru formunda, başvuru formu (Bölüm IA) bölüm 2.5'te belirtildiği üzere 'mevcut' ve 'önerilen' imalatçılar net olarak belirtilmelidir.			
3. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
4. Uygun olan durumlarda, etkin madde/yardımcı madde imalatında kullanılanlar dahil olmak üzere <i>Hayvan Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünleri aracılığıyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye Yönelik Kılavuz Notu</i> kapsamına giren tüm materyallerle ilgili bilgi sağlayan bir belge. Bu gibi her materyal için aşağıdaki bilgiler dahil edilmelidir: İmalatçının adı, materyalin üretildiği türler ve dokular, kaynak hayvanların menşe ülkesi ve kullanımı.			
5. Etkin madde için; etkin maddenin bir başlangıç materyali olarak kullanıldığı durumlarda, başvuruda listelenen üreticilerden her birinin Yetkili Kişisinin (QP) beyanı ve başvuruda listelenen üreticilerden her birinin seri serbest bırakmadan sorumlu QP'sinin beyanı. Bu beyanlar, başvuruda atıfta bulunulan etkin madde imalatçısının (imalatçılarının), başlangıç materyalleri için iyi imalat uygulamalarına ilişkin ayrıntılı kılavuzlara uygun şekilde faaliyet gösterdiğini belirtmelidir. Belirli koşullar altında tek bir beyan kabul edilebilir; B.II.b.1 no'lu değişiklik altında açıklanan nota bakınız. Ara ürün imalatı da bir QP beyanı gerektirmektedir. Bununla birlikte, etkin madde ve ara ürün sertifikaları için yapılan tüm güncellemeler söz konusu olduğunda, bir QP beyanı ancak fiili olarak listelenen imalat tesislerinde, sertifikanın önceki tescilli versiyonuna kıyasla bir değişiklik olduğunda gereklidir.			

<b>B.III.2 Ph. Eur.'ya veya bir ulusal farmakopeye uyum için yapılan değişiklikler</b>	<b>Yerine getirilmesi gereken şartlar</b>	<b>Sağlanması gereken belgeler</b>	<b>Prosedür tipi</b>
<b>a) Ph. Eur.'ya veya bir ulusal farmakopeye uyum için, farmakopeye uygun olmayan eski bir maddenin spesifikasyonlarında yapılan değişiklikler</b>			
<b>1. Etkin madde</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>DB</sub></b>
<b>2. Yardımcı madde/etkin madde/başlangıç materyali</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>b) Ph. Eur. veya bir ulusal farmakopenin ilgili monografındaki bir güncellemeye uyum için yapılan değişiklikler</b>	<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>c) Bir Ph. Eur. veya bir ulusal farmakopedeki spesifikasyonlarda yapılan değişiklikler</b>	<b>1, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, ancak farmakopeye uyumluluk amacıyla yapılır.			
2. Farmakopeye ürüne özgü özelliklerle ilgili ilave edilen spesifikasyonlar değiştirilmemiştir (örn. partikül boyutu profilleri,			

polimorfik form veya biyolojik miktar tayinleri, agregatlar).
3. Spesifikasyonlar daraltılmadığı sürece, kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde önemli bir değişiklik olmamalıdır.
4. Yeni veya değiştirilmiş bir farmakope yöntemi için ilave validasyon gerekmez.
5. Bitkisel etkin maddeler için: imalat yolu, fiziksel form, ekstraksiyon çözücüsü ve ilaç ekstre oranı aynı kalmalıdır.
<b>Belgeler</b>
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.
3. Yeni spesifikasyondaki tüm testler için ilgili maddenin iki üretim serisi üzerindeki seri analizi verileri.
4. Monografin maddeyi kontrol etmek için uygunluğunu gösteren veriler, örn. monografin şeffaflık notu ile potansiyel safsızlıkların karşılaştırması.
5. Uygun olan durumlarda, mevcut ve önerilen spesifikasyona uygun madde içeren bitmiş ürünün iki üretim serisine ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo formatında) ve buna ek olarak, uygun durumlarda, en az bir pilot serisi üzerinde bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı parçalanma verileri kabul edilebilir.
<i>Not:</i> Güncellenen monografa uyumun yayınlanma tarihinden itibaren altı ay içinde sağlanması ve izinli bir tıbbi ürünün dosyasında 'güncel baskı'ya referans verilmesi durumunda, Avrupa farmakopesindeki veya bir ulusal farmakopedeki güncellenen bir monografin yetkili makamlara bildirilmesi gerekmez.

#### B.IV TIBBİ CİHAZLAR

B.IV.1 Ölçüm veya uygulama cihazındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
<b>a) Primer ambalajın entegre bir parçası olmayan bir cihazın eklenmesi veya değiştirilmesi</b>			
1. CE işaretli cihaz	1, 2, 3	1, 2, 4	IA <sub>DB</sub>
2. Yalnızca veteriner tıbbi ürünlere yönelik CE işareti olmayan cihaz		1, 3, 4	IB
3. Ölçülü doz inhalerleri için hazne cihazı			II
<b>b) Bir cihazın silinmesi</b>	4, 5	1, 5	IA <sub>DB</sub>
<b>c) Primer ambalajın entegre bir parçası olan bir cihazın eklenmesi veya değiştirilmesi</b>			II
<b>Şartlar</b>			
1. Önerilen ölçüm 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. Tıbbi ürün, doğru olarak verilmeye devam etmelidir.			
5. Veteriner tıbbi ürünler için, cihaz, ürünü uygulayan kişinin güvenilirliğini açısından risk teşkil etmez.			
<b>Belgeler</b>			
1. Uygun olan durumlarda, cihaz materyalinin açıklaması, ayrıntılı çizimi ve bileşimi, tedarikçisi ve revize edilmiş ürün bilgileri dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. CE işareti kanıtı.			
3. Cihaz doğruluğunu, hassasiyetini ve uyumluluğunu gösteren veriler.			
4. Talep edildiğinde yeni cihazın numuneleri			
5. Cihazın silinme gerekçesi.			
<i>Not:</i> B.IV.1.c) ile ilgili olarak, başvuru sahipleri, 'yeni farmasötik form' meydana getiren tüm değişikliklerin, bir Genişletme başvurusu sunulmasını gerektirdiğini unutmamalıdır.			

B.IV.2 Veteriner tıbbi ürünlere yönelik bir ölçüm veya uygulama cihazının spesifikasyon parametreleri ve/veya limitlerindeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
<b>a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması</b>	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<b>b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi</b>	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
<b>c) Cihazın genel kalitesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olan, onaylanmış spesifikasyon limitlerinin genişletilmesi</b>			II
<b>d) Cihazın genel kalitesi üzerinde anlamlı</b>			II

bir etkiye sahip olan bir spesifikasyon parametresinin silinmesi			
e) Güvenilirlik veya kalite sorunu nedeniyle bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Önemli olmayan bir spesifikasyon parametresinin silinmesi (örn. eski bir parametrenin silinmesi)		1, 2, 5	IA
<b>Şartlar</b>			
1. Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. pazarlama izni başvurusu veya bir tip II değişiklik prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.			
2. Değişiklik, imalat sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmamalıdır.			
3. Tüm değişiklikler, mevcut onaylanmış limitler aralığı dahilinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalır.			
5. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
<b>Belgeler</b>			
1. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonlar için karşılaştırmalı tablo.			
3. Tüm yeni analitik yöntemlerin ayrıntıları ve validasyon verilerinin özeti.			
4. Yeni spesifikasyondaki tüm testler için iki üretim serisi üzerindeki seri analizi verileri.			
5. Parametrenin önemli olmadığını gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.			
6. Yeni spesifikasyon parametresinin ve limitlerin gerekçesi.			

B.IV.3 Veteriner tıbbi ürünlere yönelik bir ölçüm veya uygulama cihazının test prosedüründeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler	1, 2	1, 2	IA
b) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (değiştirilmesi veya silinmesi dahil)	1, 3	1, 2	IA
c) Önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün silinmesi	4	1	IA
<b>Şartlar</b>			
1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır ve güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu ortaya konmuştur.			
2. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır.			
3. Hiçbir yeni test yöntemi, standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan bir standart teknik içermez.			
4. Spesifikasyon parametresi için önceden izin alınmış bir alternatif test prosedürü vardır ve bu prosedür IA/IA(IN) bildirim yoluyla eklenmemiştir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Analitik metodoloji tanımı ve validasyon verilerinin özeti dahil olmak üzere, dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirilmişse, mevcut test ile önerilen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, bir yeni test prosedürünün eklendiği durumlar için geçerli değildir.			

## B.V BİR PAZARLAMA İZİNİNDE DİĞER RUHSATLANDIRMA PROSEDÜRLERİNDEN KAYNAKLANAN DEĞİŞİKLER

### B.V.a) Yönetim protokolü değişikliği

B.V.a.1 Değişiklik yönetim protokolünün değerlendirilmesinin ardından, EMEA/Ulusal Yetkili Makam tarafından talep edilen, değişikliklerin uygulanması amacıyla kalite dosyasının güncellenmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Değişiklik uygulanması hiçbir ek destekleyici veri gerektirmez	1	1, 2, 4	IA <sub>DB</sub>
b) Değişiklik uygulanması ek destekleyici veri gerektirir		1, 2, 3, 4	IB
c) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün		1, 2, 3, 4, 5	IB

<b>İçin Değişikliğin Uygulanması</b>			
<b>Şartlar</b>			
1. Önerilen değişiklik, onaylanan değişiklik yönetim protokolüne uygun şekilde tam olarak gerçekleştirilir ve uygulamanın ardından derhal bildirilir.			
<b>Belgeler</b>			
1. Onaylanmış değişiklik yönetim protokolüne referans.			
2. Değişikliğin onaylanmış değişiklik yönetim protokolüne uygun olduğuna ve çalışma sonuçlarının protokole belirtilen kabul kriterlerini karşıladığına dair beyan. Ayrıca, biyolojik/immünolojik ürünler için bir karşılaştırılabilirlik değerlendirmesinin gerekli olmadığına dair beyan.			
3. Onaylanan değişiklik yönetim protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları.			
4. Dosyanın ilgili bölümündeki (bölümlerindeki) değişiklik			
5. Etkin maddenin veya bitmiş ürünün onaylanmış spesifikasyonlarının kopyası.			

### C. GÜVENİLİRLİK, ETKİNLİK, FARMAKOVİJİLANS İLGİLİ DEĞİŞİKLİKLER

#### C.I. Güvenilirlik, Etkinlik, Farmakovijilans İlgili Değişiklikler

C.I.1 Aynı değişikliğin referans ürün için değerlendirilmesinin ardından genel/hibrid/biyobenzer tıbbi ürünlerin ürün özellikleri özeti veya etiketinde yapılan değişiklikler.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Pazarlama izni sahibi tarafından hiçbir yeni ilave veri sunulmayan değişikliklerin uygulanması		1, 2	IB
b) Pazarlama izni sahibi tarafından sunulacak yeni ilave verilerle (örn. karşılaştırılabilirlik) desteklenmesi gereken değişikliklerin uygulanması			II
<b>Belgeler</b>			
1. Uygun olan durumlarda, yetkili makamın talebi değişiklik başvurusu ön yazısına eklenmelidir.			
2. Revize edilmiş ürün bilgileri.			

C.I.2 Acil Güvenilirlik Kısıtlaması, sınıf etiketi, Periyodik Güvenilirlik Güncelleme raporu, Risk Yönetim Planı, Takip Önlemi/Spesifik Yükümlülük kapsamında sunulan veriler veya bir yetkili makamın ürün özellikleri özetindeki değişikliklerle ilgili değerlendirmenin ardından Yetkili Makam tarafından talep edilen değişikliklerin uygulanması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Pazarlama izni sahibi tarafından hiçbir yeni ilave veri sunulmayan kararlaştırılmış ifade değişikliklerinin uygulanması		1, 2	IB
b) Pazarlama izni sahibi tarafından sunulacak yeni ilave verilerle desteklenmesi gereken değişikliklerin uygulanması			II
<b>Belgeler</b>			
1. Varsa, ilgili değerlendirme raporu ekini içeren yetkili makam talebi, değişiklik başvurusu ön yazısına eklenmelidir.			
2. Revize edilmiş ürün bilgileri.			
<i>Not:</i> Pazarlama izni sahipleri, değişiklik yapılmasını gerektiren yeni bilgiler elde edildiğinde, bu verilerin yukarıda açıklanan prosedürlerden biri yoluyla değerlendirilmesini beklemek yerine derhal bir değişiklik olarak yetkili makamlara sunulması gerektiğini unutmamalıdır.			

C.I.3 Kısmen yeni kalite, klinik öncesi, klinik veya farmakovijilans verileri nedeniyle ürün özellikleri özetinde önemli değişikliklerin yapılmasıyla ilgili değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

C.I.4 Terapötik endikasyonlardaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Yeni bir terapötik endikasyonun eklenmesi veya onaylanmış bir endikasyonun			II

<b>değiştirilmesi</b>			
<b>b) Terapötik endikasyonun silinmesi</b>			<b>IB</b>
Not: Bir terapötik endikasyonun eklenmesi veya değiştirilmesi işlemlerinin bir başvuru prosedürünün sonucu bağlamında gerçekleştirildiği veya referans ürün için aynı değişikliğin değerlendirilmesinin ardından genel/hibrid/biyobenzer ürünün ürün bilgilerindeki değişikliklerin uygulanması bağlamında gerçekleştirildiği durumlarda, sırasıyla C.I.1 değişikliği geçerlidir.			

C.I.5 Yeni bir Farmakovijilans sisteminin eklenmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) aynı pazarlama izni sahibi başka bir ürünü için ilgili ulusal yetkili makam tarafından değerlendirilmemiş olanlar			II
b) aynı pazarlama izni sahibi başka bir ürünü için ilgili ulusal yetkili makam tarafından değerlendirilmiş olanlar (*)		1	IB
<b>Belgeler</b>			
1. Yeni Farmakovijilans Sisteminin Ayrıntılı Açıklaması (FSAA).			
( ) Not: Bu değişiklik, önceden değerlendirilmiş bir Farmakovijilans Sisteminin uygulanabilirliğinin söz konusu yeni pazarlama izinleri için (örn. iznin devredilmesi sırasında) değerlendirilmesinin gerekeceği durumları kapsar.			

C.I.6 FSAA'da açıklanan mevcut bir farmakovijilans sistemindeki değişiklikler.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Farmakovijilans sorumlusundaki değişiklikler	1	1	IA <sub>DB</sub>
b) Farmakovijilans sorumlusunun iletişim bilgilerindeki değişiklikler	1	2	IA <sub>DB</sub>
c) Farmakovijilans sorumlusunun vekilindeki değişiklikler	1	2	IA <sub>DB</sub>
d) Güvenilirlik veri tabanındaki değişiklikler (örn. Güvenilirlik verisi toplama işleminin aktarılmasını ve/veya analiz edilmesini ve yeni sisteme rapor edilmesini kapsayan yeni bir güvenilirlik veri tabanının eklenmesi)	1, 2, 3	2	IA <sub>DB</sub>
e) Özellikle elektronik bireysel vaka güvenilirlik raporlaması, ana veri tabanları, sinyal saptaması veya Periyodik güvenilirlik güncelleme raporlarını derleme için alt sözleşmelerle dış kaynaklardan hizmet tedarik edilen durumlarda, farmakovijilans yükümlülüklerinin yerine getirilmesinde görev alan ve FSAA'da tanımlanan diğer kişiler veya kuruluşlar ile yapılan ana sözleşme düzenlemelerindeki değişiklikler	1	2	IA <sub>DB</sub>
f) Farmakovijilans faaliyetlerini tanımlayan yazılı prosedürler kapsamındaki konuların silinmesi	1	2	IA <sub>DB</sub>
g) Farmakovijilans faaliyetlerini üstlenen tesisin değişmesi	1	2	IA <sub>DB</sub>
h) Farmakovijilans sisteminin çalışmasını etkilemeyen FSAA'daki diğer değişiklikler (örn. ana saklama/arşivleme konumunun değişmesi, idari değişiklikler, kısaltmaların güncellenmesi, fonksiyon/prosedür adlarının değişmesi).	1	2	IA
i) Bir FSAA'nın aynı Pazarlama izni sahibinin başka bir ürününe göre değerlendirilmesinin ardından aynı FSAA'da yapılan değişiklikler	4	2,3	IA <sub>DB</sub>
<b>Şartlar</b>			
1. Farmakovijilans sisteminin kendisi değişmeden kalır.			
2. Veri tabanı sistemi valide edilmiştir.			
3. Diğer veri tabanı sistemlerinden veri aktarımı valide edilmiştir.			
4. Aynı Pazarlama izni sahibi tüm tıbbi ürünleri için FSAA'dakiler ile aynı değişiklikler uygulanır (aynı nihai FSAA versiyonu)			
<b>Belgeler</b>			
1. VTÜHY'nin 17 nci maddesindeki yeni sorumluya ait belgeler, örn. organizasyon şeması gibi diğer tüm dolaylı değişiklikleri yansıtan FSAA'nın en son versiyonu.			
2. Uygun olan durumlarda, FSAA'nın en son versiyonu ve/veya ürüne özgü eklerin en son versiyonu. b) maddesi ile ilgili olarak, sorumlunun iletişim bilgileri başlangıçta FSAA'ya dahil edilmemişse, revize edilmiş bir FSAA versiyonunun sunulması gerekmez/yalnızca başvuru formu/bildirim sunulmalıdır.			



3. Değişikliklerin kabul edildiği referans başvuru/prosedür ve ürün <i>i) maddesi ile ilgili not:</i> Yeni başvuru/Genişletme/Değişiklik ile birlikte sunulan bir FSAA'nın değerlendirilmesi, ulusal yetkili makam/EMEA talebi doğrultusunda bu FSAA'da değişiklik yapılmasına neden olabilir. Bu durumda, aynı değişiklikler bir (gruplandırılmış) Tip IA <sub>DB</sub> değişiklik sunularak aynı Pazarlama izni sahibi diğer pazarlama izinlerindeki FSAA'larada uygulanabilir.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

C.I.7 Gıda üretmeyen bir hedef türün değiştirilmesi veya eklenmesiyle ilgili değişiklikler.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

C.I.8 Gıda üreten veya gıda üretmeyen bir hedef türün silinmesi.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Güvenilirlik sorunundan kaynaklanan silme			II
b) Güvenilirlik sorunundan kaynaklanmayan silme		1, 2	IB
<b>Belgeler</b>			
1. Hedef türün silinme gerekçesi			
2. Revize edilmiş ürün bilgileri			

C.I.9 Kalıntı arınma süresinin değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

C.I.10 Avian influenza, şap hastalığı veya mavidil hastalıklarına karşı kullanılan aşılarda serotip, suş, antijen veya bunların kombinasyonlarının eklenmesi veya değiştirilmesi ile ilgili değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

C.I.11 Equine influenza'ya yönelik bir aşı suşunun değiştirilmesiyle ilgili değişiklikler.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

C.I.12 Ürün özellikleri özeti ile ilişkili olmayan etiket veya broşürdeki değişiklikler.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			IB

### 3. TİP II DEĞİŞİKLİKLERDE SUNULACAK BELGELER

- 1) VTÜHY'nin 8 ve 9 uncu maddesindeki bilgi, belge ve destekleyici dokümanlar,
- 2) Başvurulan değişikliği destekleyen dokümanlar,
- 3) Başvurunun sonucu olarak düzeltme yapılmış tüm dokümanlar,
- 4) Başvurulan değişikliği destekleyici veriler,

Tip II değişikliklerde sunulacak bilgi, belge ve destekleyici dokümanlar, değişikliğin niteliğine göre farklılık arz edebilir. Başvuru sahibi değişikliğin, sadece sunulan bilgi, belge ve dokümanlarda ilgili bölümlerde değişikliğe neden olduğunu, diğer bölümlere bir etkisi olmadığını ispatlamalıdır.

### 4. KILAVUZ METNİNDE KULLANILAN BAZI KISALTMALARIN AÇIKLAMALARI

- EMAD : Etken Madde Ana Dosyası  
VTÜHY : Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik  
IA<sub>DB</sub> : Derhal Bildirim gerektiren Tip IA değişiklik  
FSAA : Farmakovijilans sisteminin ayrıntılı açıklaması  
TSE : Transmissible spongiform encephalopathies

VICH : International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.

ICH : The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

CEP : Certificates Of Suitability

INN : International Nonproprietary Names