



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

RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLARA DAİR KILAVUZ

İRD-KLVZ-03

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	20.12.2021
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	13.01.2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	18.11.2022
3. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.04.2026
4. Revizyon Yürürlük Tarihi	22.07.2026

İÇERİK

- Amaç** : Bu kılavuz, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak varyasyon başvurularında uygulanacak kuralları ve uygulama esaslarını belirleyen 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin 17 nci maddesine dayanılarak, anılan Yönetmelik ile birlikte uygulanmak üzere ve bu Yönetmeliğin uygulanışını kolaylaştırmak için düzenlenmiştir.
- Kapsam** : Kılavuz, varyasyon bildirim veya başvurusu yapılmasından başvuru değerlendirme prosedürünün sonuna kadar ilgili tüm adımların tanımı da dâhil olmak üzere, ilgili prosedürlerin uygulanışına ilişkin detaylı bilgi içermekte olup, kılavuzun ekinde varyasyon başvurusunun nasıl sınıflandırılacağı ve başvuru ekinde sunulması gereken belgeler yer almaktadır.
- Dayanak** : 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik”
- Tanımlar ve Kısaltmalar** : Bu kılavuzda geçen “Yönetmelik” ifadesi, 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliği” ifade eder. Bu kılavuzda geçen “ambalaj örneği” ifadesi gerektiğinde kesme ve katlamanın ardından, ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan ambalaj bilgileri metninin üç boyutlu sunumunun net olmasını sağlayacak şekilde iç ve dış ambalajın kopyasını sunan, tam renkli iki boyutlu çizimin bir kopyasını ifade eder. Bu kılavuzda geçen “satış numunesi” ifadesi ruhsata esas bilgiler ile hazırlanan, iç ve dış ambalaj malzemeleri ve kullanma talimatından oluşan piyasaya verilmeye hazır satış sunumudur.
- ATC Sınıflandırma Sistemi: Anatomik Terapötik Kimyasal sınıflandırma sistemi
CEP: Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası
CTD: Ortak Teknik Doküman
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EDQM: Avrupa İlaç Kalitesi Direktörlüğü
EMAD: Etkin Madde Ana Dosyası
ICH: Uluslararası Harmonizasyon Konseyi
PMF: Plazma Ana Dosyaları
TSE: Bulaşıcı süngerimsi ensefalopati
VAMF: Aşı Antijeni Ana Dosyaları

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	2/82

1. GİRİŞ

Bu kılavuz, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak varyasyon başvurularında uygulanacak kuralları ve uygulama esaslarını belirleyen 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin 17 nci maddesine dayanılarak, anılan Yönetmelik ile birlikte uygulanmak üzere ve bu Yönetmeliğin uygulanışını kolaylaştırmak için düzenlenmiştir. Kılavuz, varyasyon bildirim veya başvurusu yapılmasından başvuru değerlendirme prosedürünün sonuna kadar ilgili tüm adımların tanımını da dâhil olmak üzere, ilgili prosedürlerin uygulanışına ilişkin detaylı bilgi içermekte olup, kılavuzun ekinde varyasyon başvurusunun nasıl sınıflandırılacağı ve başvuru ekinde sunulması gereken belgeler yer almaktadır.

Bu kılavuzda geçen “Yönetmelik” ifadesi, 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliği” ifade eder.

Elektronik başvuruların ilgili birime doğru şekilde yapılması gerekir.

Başvurularda, “yerine getirilmesi gereken şartlar” bölümünde belirtilen hususların sağlandığına ilişkin belgeler Kurumun talep etmesi halinde, “sağlanması gereken belgeler” bölümünde talep edilen belgeler ise mutlaka sırası ile ve ayrı ayrı sunulur.

Bu kılavuz, 15/04/2026 tarihinden itibaren geçerli olacaktır. Bu tarihten önce yapılan başvurular, ruhsat sahibi tarafından aksi talep edilmedikçe başvurunun yapıldığı tarihte yürürlükte olan mevzuat “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz (İRD-KLVZ-03)” hükümlerine göre değerlendirilir.

Bu Varyasyon Kılavuzu, beşeri tıbbi ürünlere yönelik sınıflandırılması ve prosedürüne ilişkin pratik iyileştirmeler ve daha fazla netlik sağlamaktadır. Amaç, sınıflandırma kriterlerini (IA, IB, II) daha netleştirmek, prosedürleri modernize etmek ve özellikle EMA ve ICH olmak üzere uluslararası yaklaşımlarla daha uyumlu hale getirmektir.

Bu Kılavuz, öngörülebilirliği artırmak ve sonraki aşamalarda ortaya çıkabilecek düzenleyici yükü azaltmak amacıyla, “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik” gibi mevzuatın uygulanmasını teşvik ederek proaktif yaşam döngüsü planlamasını desteklemeyi amaçlamaktadır.

2. VARYASYONLARIN SUNULMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu kılavuz, Yönetmeliğin 4 üncü maddesinde tanımlanan aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

- Tip IA küçük varyasyonlar
- Tip IB küçük varyasyonlar

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	3/82

- Tip II büyük varyasyonlar
- Çeşitlemeler
- Acil güvenlik kısıtlamaları

Ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan, kısa ürün bilgileriyle bağlantısı bulunmayan değişiklikler Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğe tabi değildir. Bu tür değişiklikler, 25/02/2017 tarih ve 30048 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği kapsamında Kuruma bildirilir.

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

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

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

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

2.1. Tip IA Küçük Varyasyonlar

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

2.1.1. Tip IA Küçük Varyasyonların Sunulması

Tip IA küçük varyasyonların uygulamaya geçirilmesinden önce Kurumun inceleme yapması ve onay vermesi zorunlu değildir. Ancak, ruhsat sahibi bu tip varyasyonun uygulamaya konulma tarihini müteakip en geç 12 ay içerisinde Kuruma söz konusu varyasyonlar hakkında bildirimde bulunmak zorundadır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	4/82

Ruhsat sahibinin, derhâl bildirim gerektirmeyen bir Tip IA küçük varyasyonu, derhâl bildirim gerektiren Tip IA küçük varyasyon ya da diğer varyasyonlarla sunması mümkündür. Bunun için Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (a), (b) ve (c) bentlerinde belirtilen koşullar yerine getirilir.

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

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

2) Ruhsat sahibi, birden fazla ruhsat için yapılan bir veya birden fazla Tip IA küçük varyasyonu, hepsi tüm ruhsatlarda aynı olmak ve Kuruma aynı anda sunmak şartıyla gruplandırabilir.

Tip IA küçük varyasyonların bildirilmesi için tanınan 12 aylık süre, ruhsat sahibinin yıl içerisinde gruplandırma kriterlerine uyan Tip IA küçük varyasyonları bir arada bildirmesini mümkün kılar. Bu varyasyonların tek bildirim dâhilinde sunulması, ancak gruplandırma kriterlerinin yerine getirildiği durumlarda (ilgili tüm beşeri tıbbi ürünlerde aynı varyasyonların yapıyor olması) mümkündür. Bu nedenle, 12 aylık dönemde uygulamaya geçilen varyasyonlara ilişkin bildirimlerin (“yıllık rapor” olarak adlandırılan) birden fazla sunum halinde yapılması gerekebilir (örneğin, tek bir Tip IA küçük varyasyonla ilgili ya da tek bir ruhsat için yapılan bir grup Tip IA küçük varyasyonla ilgili ya da birden fazla ruhsatta yapılan bir grup Tip IA küçük varyasyonla ilgili olması).

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

- **Üst yazı.**

- **Başvuru formu:** İlgili ruhsatlara ait bilgileri ve sunulan tüm varyasyonların uygulamaya geçilme tarihleriyle birlikte tanımlarını içeren varyasyon başvuru formu (Bir varyasyonun diğer bir varyasyondan kaynaklandığı ya da bağlantılı olduğu durumlarda bu varyasyonlar arasındaki ilişki başvuru formunun ilgili bölümünde açıklanmalıdır).

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

- Bu kılavuz ekinde belirtilen tüm belgeler.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	5/82

- Varyasyonun kısa ürün bilgilerini, ambalaj bilgilerini ya da kullanma talimatını etkilediği durumlarda; güncellenen kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj bilgileri uygun formatta sunulur. Tip IA küçük varyasyonun iç ya da dış ambalajın ya da kullanma talimatının genel tasarımını ve okunabilirliğini etkilediği durumlarda ambalaj örneği ya da satış numunesi sunulur.

Yönetmeliğin 7 nci maddesi gereğince aynı ruhsat sahibine ait birden fazla ruhsatı ilgilendiren gruplandırılmış Tip IA küçük varyasyonlarda ortak bir üst yazı ve başvuru formu, ilgili beşeri tıbbi ürünlerin her birine ait ayrı ayrı destekleyici belgeler ve güncellenen kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri ile (uygulanabilir olduğunda) birlikte sunulabilir. Böylelikle, grupta yer alan ruhsatların her birine ait dosyaların ilgili varyasyonlarla ya da yeni bilgilerle güncellenmesi sağlanır.

2.1.2. Tip IA Küçük Varyasyonların Değerlendirilmesi

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

- Tip IA küçük varyasyonlarda gerekli tüm belgelerin bildirimle birlikte sunulmaması durumunda, Kurumun talebi üzerine eksiklikler derhal giderilmelidir. Belirli durumlarda Tip IA küçük varyasyonların reddedilebileceği ve bunun sonucu olarak başvuru sahibinin hali hazırda uygulamaya konulan varyasyonları derhâl durdurması gerektiği hususu göz ardı edilmemelidir.

- Tek bildirim kapsamında bir veya birden fazla Tip IA küçük varyasyonun sunulduğu durumlarda Kurum yürüteceği incelemenin ardından ruhsat sahibine varyasyonların hangilerinin onaylandığını, hangilerinin reddedildiğini bildirir. Ruhsat sahibi reddedilen varyasyonları uygulamaya devam etmemelidir.

2.2. Tip IB Küçük Varyasyonlar

Tip IB küçük varyasyon olarak değerlendirilmesi gereken varyasyonların listesi Yönetmelikte ve bu kılavuz ekinde verilmektedir. Bu tür varyasyonları uygulamadan önce bildirimde bulunulması zorunludur. Yönetmeliğin 9 uncu maddesinde belirtildiği üzere, Kurum tarafından geçerli bir bildirim alındığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra otuz gün içinde ruhsat sahibine olumsuz bir görüş bildirilmez ise ruhsat sahibi uygulamaya geçebilir. (“Bildir, Bekle, Uygula” prosedürü).

2.2.1. Tip IB Küçük Varyasyonların Sunulması

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

Yönetmelik Ek-3’te tanımlanan durumlardan birine uyması ya da Kurumla önceden yazılı mutabakata varılmış olması şartıyla; ruhsat sahibi, aynı ruhsata ilişkin birden fazla Tip

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	6/82

IB küçük varyasyonu ya da bir Tip IB küçük varyasyonu diğer küçük varyasyonlarla birlikte tek bildirim altında gruplandırabilir.

Ayrıca;

(i) varyasyonların ilgili tüm ruhsatlar için aynı olması,

(ii) varyasyonların Kuruma aynı anda sunulması,

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

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

- **Üst yazı.**

- **Başvuru formu:** İlgili ruhsatlara ait bilgileri içeren, varyasyon başvuru formu (Bir varyasyonun diğer bir varyasyondan kaynaklandığı ya da bağlantılı olduğu durumlarda bu varyasyonlar arasındaki ilişki başvuru formunun ilgili bölümünde açıklanmalıdır. Varyasyonun sınıflandırılmadığı durumlarda, neden Tip IB başvuruda bulunduğu detaylı gerekçesiyle birlikte açıklanmalıdır).

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

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

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

- Varyasyonun kısa ürün bilgilerini, ambalaj bilgilerini ya da kullanma talimatını etkilediği durumlarda; güncellenen kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj bilgileri uygun formatta sunulur. Tip IB küçük varyasyonun iç ya da dış ambalajın ya da kullanma talimatının genel tasarımını ve okunabilirliğini etkilediği durumlarda ambalaj örneği ya da satış numunesi sunulur.

2.2.2. Tip IB Varyasyonların Değerlendirilmesi

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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	7/82

- Önerilen Tip IB küçük varyasyon bildiriminin doğru ve eksiksiz olup olmadığı değerlendirme prosedürü başlamadan önce Kurum tarafından kontrol edilir (“ön değerlendirme”). Önerilen değişikliğin geçerli bir bildirim olduğunun ve tip IB küçük varyasyon olarak kabul edilip edilemeyeceğinin kontrolü 7 gün içinde Kurum tarafından sağlanarak ön değerlendirme sonucu ruhsat sahibine bildirilir.

- Önerilen varyasyonun bu kılavuz eki uyarınca Tip IB küçük varyasyon kabul edilmediği ya da Yönetmeliğin 5 inci maddesi kapsamında Tip IB küçük varyasyon olarak sınıflandırılmadığı ve Kurumun görüşüne göre beşeri tıbbi ürünün kalitesini, güvenliliğini ve etkililiğini önemli ölçüde etkileyebilir nitelikte olduğu durumlarda ruhsat sahibinden varyasyon bildirimini Tip II büyük varyasyon başvurusu gerekliliklerini yerine getirecek şekilde yenilemesi istenir. Yenilenen başvurunun alınmasının ardından Tip II değerlendirme prosedürü başlatılır (bkz. Bölüm 2.3.2).

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

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

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

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

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

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

2.3. Tip II Büyük Varyasyonlar

Hangi varyasyonların Tip II kapsamında değerlendirilmesi gerektiği Yönetmelikte ve bu kılavuz ekinde belirtilmektedir. Bu tür varyasyonlar ancak başvurunun Kurum tarafından onaylandığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra uygulanabilir. Ancak Kurum, halk sağlığını

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	8/82

etkileyen pandemi ve benzeri durumlarda, beşeri tıbbi ürünün halka erişimini kolaylaştırmak amacı ile Tip II büyük varyasyon başvurularının uygulamaya geçilmesi hususunda ek düzenlemeler getirebilir.

2.3.1. Tip II Varyasyon Başvuruların Sunulması

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

Ayrıca;

(i) varyasyonların ilgili tüm ruhsatlar için aynı olması,

(ii) varyasyonların Kuruma aynı anda sunulması,

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

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

- **Üst yazı**

- **Başvuru formu:** İlgili ruhsatlara ait bilgileri içeren, varyasyon başvuru formu (Bir varyasyonun diğer bir varyasyondan kaynaklandığı ya da bağlantılı olduğu durumlarda bu varyasyonlar arasındaki ilişki başvuru formunun ilgili bölümünde açıklanmalıdır).

- **Beyan:** Tüm koşulların ve belge gerekliliklerinin yerine getirildiğine dair beyan (Bu kılavuzun ekinde belirtilen varyasyon kodu ve ilgili varyasyon için tüm koşulların ve belge gerekliliklerinin yerine getirildiğine dair beyan. İlgili olduğunda, ilgili başvuru için kullanılan Yönetmeliğin 5 inci maddesinde belirtilen sınıflara atıfta bulunulmalıdır).

- **Destekleyici belgeler:** Önerilen varyasyonu/varyasyonları destekleyen belgeler.

- İlgili olduğu durumlarda; kalite özetlerinin, klinik dışı genel özetlerin ve klinik genel özetlerin gerekli güncelleme ve ekleri. Klinik dışı ya da klinik çalışma raporlarının sunulması durumunda, tek bir rapor sunuluyor olsa bile, bunların özetleri Modül 2'de verilir.

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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	9/82

- Varyasyonun kısa ürün bilgilerini, kullanma talimatını ya da ambalaj bilgilerini etkilediği durumlarda; güncellenen kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri uygun formatta sunulur. Tip II büyük varyasyonun iç ya da dış ambalajın ya da kullanma talimatının genel tasarımını ve okunabilirliğini etkilediği durumlarda ambalaj örneği ya da satış numunesi sunulur.

2.3.2. Tip II Varyasyonların Değerlendirilmesi

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

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

- Genel kural olarak, Tip II büyük varyasyonlarda uygulanan değerlendirme süresi 60 gündür. Kurum; özellikle de güvenlik açısından konunun ivediliğini dikkate alarak bu süreyi kısaltabileceği gibi Yönetmelik Ek-5’te belirtilen durumlarda veya Yönetmeliğin 7 nci maddesine göre gruptandırılmış varyasyonlarda bu süreyi 90 güne uzatabilir.

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

- Talep edilen ek veriler sunulana kadar süreç beklemeye alınır. Ruhsat sahibinin bu eksiklikleri sağlaması için genellikle 30 günlük bekleme süresi uygulanır. Daha uzun süreli beklemelemlerde ruhsat sahibi onay için Kuruma gerekçeli talebini sunmalıdır.

- Cevapların değerlendirilmesi, ruhsat sahibinden talep edilen verilerin niteliğine göre 30 veya 60 gün sürebilir. Değerlendirme süresi başvurunun Kurum tarafından değerlendirme yaptığı süreyi kapsamakta olup firmanın talep edilen bilgi ve belgeleri sağlama süresi bu süreye dahil değildir.

2.3.3. Tip II Varyasyonlara İlişkin Değerlendirmenin Sonucu

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

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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	10/82

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

Beşeri tıbbi ürün için güvenlik özellikleri ile ilgili varyasyonlar Kurum ile ruhsat sahibi arasında kararlaştırılan takvim çerçevesinde uygulamaya geçirilir.

2.4. Çeşitlemeler

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

Çeşitleme başvuruları ile ilgili hususlar “Çeşitleme Başvuruları ile Varyasyon Başvurularının Sınıflandırılmasına Dair Kılavuz”da detaylı olarak belirtilmiştir.

2.5. İnsan İnfluenza (Grip) ve İnsan Koronavirüs Aşılarına İlişkin Yıllık Güncelleme

İnsan influenza (grip) ve insan koronavirüs aşılarının üretiminin doğasında bulunan özel faktörler nedeniyle; bir sonraki sezonun insan influenza (grip) ve insan koronavirüs aşılarında bulunması gereken virüs suşlarına ilişkin yıllık güncellenmeleri kapsamında gerçekleştirilen yıllık etkin madde değişiklikleri Kurum kapasitesi ile uyumlu olarak ivedilikle değerlendirilmektedir. Ayrıca, pandemi durumlarında Yönetmeliğin 14 üncü maddesinde özel bir acil durum prosedürü de öngörülmüştür.

İnsan influenza (grip) ve insan koronavirüs aşılarında yapılan varyasyonlarda bu kılavuzun diğer bölümlerinde öngörülen varyasyon değerlendirme prosedürleri uygulanır.

Bu başvuruların değerlendirme prosedürü iki adımdan oluşmaktadır:

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

- İkinci aşamada gerekiyorsa ek veriler değerlendirilir.

2.5.1. İnsan İnfluenza (Grip) ve İnsan Koronavirüs Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurularının Sunulması

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

- **Üst yazı.**

- **Başvuru formu:** Varyasyon başvuru formu.

- Kalite özetleri, klinik dışı genel özetler ve klinik genel özetlerde gerekli güncellemeler ve ekler. Klinik dışı ya da klinik çalışma raporlarının sunulduğu durumlarda bunlara ait özetler Modül 2’de yer almalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	11/82

- **Destekleyici belgeler:** Önerilen varyasyonu destekleyen veriler.

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

2.5.2. İnsan İnfluenza (Grip) ve İnsan Koronavirüs Aşılarının Yıllık Güncellemelerine İlişkin Varyasyon Başvurularının Değerlendirilmesi

Kurum, insan influenza (grip) ve insan koronavirüs aşılarının yıllık güncellenmelerine ilişkin varyasyon başvurusunu aldıktan sonra aşağıdaki şekilde işlem yapar:

- Geçerli bir başvurunun alındığını teyit eder ve ruhsat sahibini bu yönde bilgilendirir.
- Değerlendirme dönemi zarfında ruhsat sahibinden ek bilgi sunmasını talep edebilir (özellikle klinik veriler veya stabilite verileri). Bu durumda, talep edilen bilgiler ruhsat sahibi tarafından sunulana kadar 45 günlük süre durdurulur.
- Geçerli bir başvuruyu almasını takip eden 45 gün zarfında değerlendirmesini, başvuruya ilişkin kararını da içerecek şekilde sonuçlandırır ve varyasyonun onaylandığını ya da reddedildiğini (gerekçeleriyle birlikte) ruhsat sahibine bildirir.

2.6. Potansiyel veya kabul edilmiş bir ulusal halk sağlığı acil durumuna yönelik insan aşıları

Ruhsatlı insan influenza aşılarında, koronavirüs aşılarında veya ulusal bir halk sağlığı acil durumuna yönelik diğer insan aşılarında, etkin maddedeki değişikliklerle doğrudan bağlantılı olmayan diğer tüm varyasyonlar, bu kılavuzun diğer bölümlerinde belirtilen ilgili varyasyon prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirilir. Korumavirüs aşıları veya ulusal bir halk sağlığı acil durumuna yönelik insan aşıları için, ilgili otoritenin onayına tabi olmak kaydıyla, aynı pazarlama ruhsatı altında etkin maddenin eklenmesi mümkün olabilir. Bu durum, aşının farklı versiyonlarının (örneğin farklı serotipler, suşlar, antijenler veya kodlama dizileri ya da serotipler, suşlar, antijenler veya kodlama dizilerinin kombinasyonları) eş zamanlı olarak bulunması anlamına gelir.

Aşının farklı versiyonlarının uygun şekilde ayırt edilmesini sağlamak, izlenebilirliği ve farmakovijilans takibini kolaylaştırmak amacıyla ruhsat sahipleri ticari isimde niteleyiciler veya kısaltmalar kullanmalıdır. Ayrıca, yukarıda belirtilen eş zamanlı bulunma durumunda, aşının farklı versiyonlarının ambalajlarında ayırt edilebilirliğin sağlanması kritik önem taşımaktadır.

2.7. Acil Güvenlilik Kısıtlamaları

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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	12/82

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

Ruhsat sahibi, uygulamaya koyduğu kısıtlamaları Kuruma derhâl bildirmelidir.

Bilgi edinilmesini takip eden 24 saat içerisinde Kurum tarafından herhangi bir itirazda bulunulmaması halinde acil güvenlik kısıtlaması kabul edilmiş sayılır. Bu kısıtlamalar ruhsat sahibi ile Kurum arasında kararlaştırılan takvim dâhilinde uygulamaya geçilir.

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

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

3. Güven (Reliance)

Kurum, ruhsatlandırma sonrası varyasyonları değerlendirirken “güven” ilkesini uygulayabilir.

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

- Varyasyonlar ilgili olarak ICH (Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri, Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesi (MHRA) tarafından temin edilen onay yazısı.

- Varyasyona ilişkin gizli bilgilerin çıkarılmadığı değerlendirme raporu.

- Yapılan başvuruların kapsamının tümüyle aynı olduğuna dair ruhsat sahibinin beyanı.

4. “EK” bölümü ile ilgili açıklamalar

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

E) İdari değişiklikler,

Q) Kalite ile ilgili değişiklikler,

C) Güvenlilik, Etkililik ve Farmakovijilans ile ilgili değişiklikler ve

M) Plazma Ana Dosyaları (PMF) ve Aşı Antijen Ana Dosyalarındaki (VAMF) spesifik değişiklikler

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	13/82

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

Burada;

- X, bu ek içerisinde varyasyonun yer aldığı bölümün büyük harfini ifade eder (örn A, B, C veya D)
- N, varyasyonu içeren bölümün içindeki kısmın roma rakamını ifade eder (örn. I, II, III vb.)
- x, varyasyonu içeren kısmın içindeki alt kısmın harfini ifade eder (örn. a, b, c vb.)
n, bu Ek içerisinde belirli bir varyasyona karşılık gelen numarayı ifade eder (örn. 1, 2, 3 vb.)

Bu ekin bölümlerinin her biri aşağıdakileri içerir:

- Yönetmeliğin 4 üncü maddesinde ve Ek-2’de verilen tanımlar doğrultusunda Tip IA küçük varyasyon veya Tip II büyük varyasyon olarak sınıflandırılması gereken varyasyonların listesi. Tip IA küçük varyasyonlardan hangilerinin Yönetmeliğin 8 inci maddesi uyarınca derhâl başvuru gerektiği de belirtilmektedir.
- Tip IB küçük varyasyon olarak değerlendirilmesi gereken varyasyonların listesi. Yönetmeliğin 5 inci maddesi uyarınca, bu kategori uygulanır. Dolayısıyla, bu kılavuz ekinde söz konusu varyasyon kategorisinin tam bir listesi yer almamaktadır.

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

Bu ek içerisinde Tip IA küçük varyasyon için belirlenen koşullardan birinin veya birden fazlasının karşılanmadığı durumlarda, söz konusu varyasyon bu kılavuz eki içerisinde ya da Yönetmeliğin 5 inci maddesi kapsamında Kurum tarafından özellikle Tip II büyük varyasyon olarak sınıflandırılmadıkça ya da tıbbi ürünün kalitesini, güvenliğini ya da etkililiğini önemli ölçüde etkilemiyorsa Tip IB küçük varyasyon olarak sunulmalıdır.

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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	14/82

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

Aynı anda, örneğin aynı yöntemde veya proste veya materyalde birden fazla küçük değişiklik yapıldığında veya etkin madde veya bitmiş ürün için kalite bilgilerinde büyük bir güncelleme yapıldığında, ruhsat sahibi sunacağı varyasyonun sınıfını belirlerken bu değişikliklerin tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerindeki genel etkisini dikkate almalıdır.

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

Güvenlilik ve etkililik kapsamında sunulan varyasyonlarda ek olarak kalite dokümantasyonunda ortaya çıkan herhangi bir değişiklik varsa (örneğin safsızlık limitlerinin değiştirilmesi ihtiyacı) bu Ek’in Q bölümü kapsamında uygun kalite varyasyonunun sunulması gerekmektedir.

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

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

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

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek-1, Bölüm III, 1 inci maddesi uyarınca Plazma Ana Dosyaları (PMF) ile Aşı Antijeni Ana Dosyaları (VAMF)’nda yapılan varyasyonlarda Yönetmelikte varyasyonlara ilişkin belirtilen değerlendirme prosedürü uygulanır. Bu nedenle, bu kılavuzun M Bölümünde söz konusu PMF ve VAMF’lere özgü varyasyonlar liste halinde verilmektedir. Plazmadan elde edilen bir tıbbi üründe başlangıç maddesi olarak kullanılan insan plazmasına ait belgelerin PMF olarak sunulmadığı

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	15/82

durumlarda ruhsat dosyasında tanımlanan bu başlangıç maddesine ilişkin varyasyonlar da bu ek kapsamında işleme konulmalıdır.

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

Yürürlük : Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme : Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
1	13.01.2022	Yürürlük maddesi eklendi (s.6) B.II.d.1 (s. 34) ve B.III.2 (s. 45) maddesi için not kısmı düzenlendi.
2	18.11.2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.
3	15.04.2026	Kılavuzda genel güncelleme yapılmıştır
4	22.07.2026	Tip IB varyasyonlar için ön değerlendirme süresi 7 gün olarak revize edilmiştir. Q.II.e.4, Q.IV.2, Q.III.1, C.6 ve C.8 maddelerinde editoryal düzeltmeler yapılmıştır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	16/82

EK

Değişikliklere ilişkin başlıklar ve kapsamları

E. İDARİ DEĞİŞİKLİKLER

Q. KALİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

Q.I. Etkin madde

- a) Üretim
- b) Etkin Maddenin Kontrolü
- c) Kap-Kapak Sistemi
- d) Stabilité
- e) Ek düzenleyiciler

Q.II. Bitmiş Ürün

- a) Tanım ve Bileşim
- b) Üretim
- c) Yardımcı Maddelerin Kontrolü
- d) Bitmiş Ürünün Kontrolü
- e) Kap-Kapak Sistemi
- f) Stabilité
- g) Ek düzenleyiciler
- h) Beklenmedik Ajanların Güvenliliği

Q.III. CEP/TSE/Monograflar

Q.IV. Tıbbi Cihazlar

Q.V. Ruhsatta Diğer Ruhsatlandırma Prosedürlerinden Kaynaklanan Değişiklikler

- a) PMF/VAMF

C. GÜVENLİLİK, ETKİLİLİK, FARMAKOVİJİLANS DEĞİŞİKLİKLERİ

M. PMF/VAMF

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	17/82

E. İDARİ DEĞİŞİKLİKLER

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

Şartlar

1. Piyasada mevcut beşeri tıbbi ürün isimleri veya uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN)* ile benzememeli ve karışıklığa yol açmamalıdır.

Belgeler

- İsim değişikliğinin gerekçesi.
- Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği

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

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

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

E.2 Etkin madde, yardımcı madde, tıbbi cihaz (ya da parçasının) veya ambalaj bileşeninin isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA _{DB}

Şartlar

- Etkin madde/yardımcı madde/tıbbi cihaz/ambalaj bileşeni değişmeden aynı kalmalıdır.

Belgeler

1. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul edildiğine dair kanıt veya uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN) listesinin kopyası. Uygulanabilir olduğu durumlarda, değişikliğin Farmakopeye uygun olduğunu gösteren kanıt. Bitkisel tıbbi ürün için, uygulanabilir olduğu durumlarda, ismin bitkisel tıbbi ürünlerdeki bitkisel maddeler ve bitkisel preparatlara ilişkin kılavuza uygun olduğunu belirten beyan.

- Revize edilmiş kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	18/82

E.3 ATC Kodunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA

Şartlar

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

Belgeler

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

2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri.

E.4 Aşağıdakilerin isminde veya adresinde değişiklik; -Ruhsat sahibi, -EMAD sahibi, -Ana hücre bankası veya çalışma hücre bankalarının saklama yeri, -Etkin madde ya da etkin madde ara ürün üretim yeri, -Yarı mamul veya bitmiş ürün üretim yeri, -İç veya dış ambalajlama tesisi, -Seri serbest bırakma yeri, -Kalite kontrol tesisi, -Ambalaj bileşenlerinin, tıbbi cihazın (ya da cihaz parçasının), etkin maddenin başlangıç maddesinin, reaktiflerin veya yardımcı maddenin (dosyada belirtilmişse) tedarikçisi - Lisansör firma unvan/adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) İsim veya adres değişikliği, ruhsat sahibiyle ilgilidir.	2	1, 2	IA _{DB}
b) İsim veya adres değişikliği, faaliyetleri arasında bitmiş ürünün seri serbest bırakılması bulunan üretici(ler) ile ilgilidir.	1	1, 2	IA _{DB}
c) İsim veya adres değişikliği, faaliyetleri arasında bitmiş ürünün seri serbest bırakılması bulunan üretici(ler) veya ruhsat sahibi ile ilgili değildir.	1	1, 2, 3	IA

Şartlar

1. İlgili tesisin fiziksel konumu ve tüm üretim faaliyetleri değişmeden aynı kalmalıdır.

2. Ruhsat sahibi aynı tüzel kişilik olarak kalmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	19/82

Belgeler

- İlgili resmî kuruluştan (örn. Ticaret Odası veya mevcut değilse yetkili makamdan) alınan yeni ismi veya yeni adresi içeren resmî bir belge veya varsa değiştirilmiş ruhsatın bir kopyası.
- Uygun olduğu hallerde, kısa ürün bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği de dâhil olmak üzere, revize edilmiş dosyanın ilgili bölümündeki/bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde).
- EMAD sahibinin isminde değişiklik olması halinde, güncellenmiş “erişim yazısı”.

E.5 Aşağıdakilerden birinin dosyadan çıkarılması; -Etkin madde, ara ürün veya bitmiş ürün üretim yeri, -Ana hücre bankası veya çalışma hücre bankalarının saklama yeri, -İç veya dış ambalajlama tesisi, -Seri serbest bırakma yeri, -Kalite kontrol tesisi, -Ambalaj bileşenlerinin, tıbbi cihazın (ya da cihaz parçasının), etkin maddenin başlangıç maddesinin, reaktiflerin veya yardımcı maddenin (dosyada belirtilmişse) tedarikçisi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	1	IA

Şartlar

- Önceden yetkilendirilmiş, çıkarılma ile ilgili olan(lar)la aynı görevi yerine getiren en az bir tesis/üretim yeri kalmalıdır.
- Çıkarılma işlemi üretimle ilgili kritik kusurlardan kaynaklanmamalıdır.

Belgeler

- Uygun olduğu hallerde, kısa ürün bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği de dâhil olmak üzere revize edilmiş dosyanın ilgili bölümündeki/bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	20/82

Q. KALİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

Q.I. Etkin Madde

Q.I.a) Üretim

Q.I.a.1 Etkin maddenin üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/ara ürünün üretim yerinde değişiklik veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol test yerleri dâhil) değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
---	------------------------------------	-----------------------------	---------------

Etkin madde veya başlangıç maddesi veya ara ürünün üretim yeri

a) Etkin madde veya ara ürünün üretim yerinin eklenmesi veya değiştirilmesi	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	IA _{DB}
b) Dosyanın ilgili etkin madde bölümünde önemli güncelleme gerektiren bir etkin madde veya ara ürünün üretim yerinin eklenmesi veya değiştirilmesi (örn. kalifikasyon gerektiren kalitatif veya kantitatif safsızlık profilini veya biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyeline sahip olabilen, önemli ölçüde farklı bir sentez yolu veya üretim koşulları kullanıldığında)			II
c) Dosyada belirtilmesi gereken etkin madde veya reaktifin üretiminde kullanılan başlangıç maddesinin üretim yerinin eklenmesi veya değiştirilmesi	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
d) -Bir biyolojik etkin madde veya -bir biyolojik etkin maddenin üretiminde kullanılan ve bitmiş ürünün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilecek bir biyolojik başlangıç maddesi/reaktif/ham madde/ara ürün veya -viral güvenlik veya TSE riski açısından değerlendirilmesi gereken bir madde için, üretim yerinin eklenmesi veya değiştirilmesi			II
e) Aynı ya da farklı bitkisel üretim yöntemine (kültüre alınmış veya doğadan toplanmış) dayalı olarak yeni bir bitkisel başlangıç maddesi tedarikçisinin veya bitkisel etkin madde üretim yerinin ilavesi ya da değiştirilmesi		1, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) EMAD ile desteklenen etkin maddenin üretim yerinin eklenmesi			II
g) Etkin madde için Farmakope yöntemi kullanan bir sterilizasyon tesisinin ilave edilmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 4, 9	IB
h) Etkin maddenin mikronizasyonundan sorumlu üretim yerinin eklenmesi veya değiştirilmesi	2, 4	1, 4, 5, 9	IA

Etkin madde veya başlangıç maddesi veya ara ürün için kalite kontrol test düzenlemeleri

i) Bir biyolojik etkin maddenin üretiminde kullanılan etkin madde veya başlangıç maddesi/ara ürün için, bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal analitik prosedürün uygulandığı, seri kontrolü/testlerin yapıldığı tesisinin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 9, 10	IB
---	--	----------	----

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	21/82

j) - Etkin madde veya - etkin maddenin ara ürünü veya - biyolojik etkin maddenin başlangıç maddesi için fizikokimyasal veya mikrobiyolojik analitik prosedürlerin uygulandığı seri kontrolü/testlerin yapıldığı tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi	5, 6	1	IA
<i>Diğer</i>			
k) Ana hücre bankası veya çalışma hücre bankalarının saklama yerinin eklenmesi veya değiştirilmesi	7	1	IA

Şartlar

1. Başlangıç maddeleri için spesifikasyonlar ve analitik prosedürler onaylanmış olanlarla aynı olmalıdır.

Ara ürünler ve etkin maddeler için spesifikasyonlar (in-proses kontroller, analitik prosedürler dâhil olmak üzere), hazırlama yöntemi (seri boyutu da dâhil olmak üzere) ve detaylı sentez yöntemi önceden onaylanmış olanlarla aynı olmalıdır.

Bitkisel etkin maddeler için, coğrafi kaynak, bitkisel başlangıç maddesi/bitkisel maddenin üretimi ve bitkisel etkin maddenin üretim prosesi, halihazırda onaylanmış olanlarla aynıdır.

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

3. Proseste insan veya hayvan orijinli materyaller kullanıldığı yerlerde üretici viral güvenlik veya mevcut uluslararası hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki ulusal veya uluslararası mevzuata uygunluk değerlendirmesinin gerekli olduğu herhangi yeni bir tedarikçi kullanmaz.

4. Etkin maddenin partikül büyüklüğü spesifikasyonu ve ilgili analitik prosedür aynı kalmaktadır.

5. Eski tesisten yeni tesise geçişte metod transferi başarıyla tamamlanmış olmalıdır.

6. Analitik prosedür biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir prosedür değildir.

7. Ana Hücre Bankası veya Çalışma Hücre Bankaları için saklama koşulları, onaylanmış olanlarla aynı olmalıdır.

Belgeler

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

2. Etkin maddenin ve etkin maddenin üretim metodundaki ara ürün için; başlangıç maddesi (spesifikasyonlar ve analitik prosedürler için), sentez yolu, kalite kontrol prosedürleri ve spesifikasyonlarının, önceden onaylanmış olanlarla aynı olduğuna dair ruhsat sahibinden (ve uygulanabilir olduğu durumda EMAD sahibinden) beyan.

Bitkisel etkin maddeler için, coğrafi kaynak, bitkisel başlangıç maddesi/bitkisel maddenin üretimi ve bitkisel etkin maddenin üretim prosesinin önceden onaylanmış olanlarla aynı olduğuna dair beyan.

3. Materyalin herhangi bir yeni kaynağı için bir Avrupa Farmakopesi TSE Uygunluk Sertifikası, ya da uygulanabilir olduğu durumda, TSE risk materyalinin spesifik kaynağının önceden yetkili otorite tarafından değerlendirildiğinin ve mevcut uluslararası hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirmesi hakkındaki ulusal veya uluslararası mevzuata uygunluğunu gösterir belgeler. Söz konusu bilgiler aşağıdakileri içermelidir: Üretim yeri ismi, materyalin elde edildiği tür ve dokular, kaynak hayvanların orijin ülkesi, kullanımı ve önceki onayı.

4. Mevcut ve önerilen üretim yerlerinde üretilen etkin madde/başlangıç maddesinin, minimum pilot ölçekli, en az ikişer serisine (veya biyolojik ürünler için aksi gerekçelendirilmedikçe 3 seri) ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo biçiminde).

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

6. İlgili olduğu durumlarda, etkin madde üreticisinin, etkin maddenin üretim prosesinde, spesifikasyonlarında ve analitik prosedürlerinde meydana gelen herhangi bir değişiklik hakkında ruhsat sahibini bilgilendireceğine dair taahhüdü.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	22/82

7. Bitkisel hammadde için, bitkisel hammaddenin özellikleri ve kritik kalite özellikleri ile ilgili ayrıntılı bir karşılaştırma.

Bitkisel etkin maddeler için, spesifikasyonlar ve kritik kalite özellikleri ile ilgili ayrıntılı bir karşılaştırma (örn. ekstraler için: bitkisel başlangıç maddesine atıf (bilimsel binominal adlandırma ve bitki kısmı dâhil), fiziksel durum, ekstraksiyon çözücüsü (doğası ve konsantrasyonu), drog ekstraksiyon oranı (DER) ve üretim prosesi (tablo formatında tüm üretim adımlarının karşılaştırması dâhil).

8. Bitkisel başlangıç maddesi tedarikçisi için, yeni tedarikçiden iyi tarım ve toplama uygulamalarına ilişkin bir beyan

9. Güncel ulusal ruhsatlandırma mevzuatına göre, yeni eklenen ya da değiştirilen ilgili üretim veya test faaliyetleri için iyi imalat uygulamalarına uygun üretim yaptığını gösterir Kurum tarafından kabul edilen bilgi, belge veya beyanlar.

10. Eski tesisten yeni tesise veya yeni test laboratuvarına transfer protokolleri, kabul kriterlerini önceden tanımlayacak şekilde olmalıdır. Buna göre transfer protokolleri aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere, şu parametreleri içermelidir;

- Gerçekleştirilecek testlerin ve transfer edilecek ilgili test yöntemlerinin belirlenmesi
- Ek eğitim gerekliliklerinin belirlenmesi,
- Test edilecek standart ve numunelerin belirlenmesi,
- Test edilecek örneklerin özel transport ve saklama koşullarının belirlenmesi,
- ICH gerekliliklerine ve mevcut yöntem için validasyon çalışmasına dayanan kabul kriterleri

Q.I.a.2 Etkin maddenin, etkin maddenin ara ürününün veya biyolojik etkin maddenin başlangıç maddelerinin üretim prosesindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Üretim prosesinde küçük değişiklik	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
b) Üretim prosesinde, bitmiş ürününün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek büyük değişiklik			II
c) Bitkisel başlangıç maddesinin coğrafi kaynağındaki veya bitkisel maddenin üretimindeki değişiklik		1, 2, 3, 4, 5	IB
d) EMAD'ın kapalı olan bölümünde küçük değişiklik		1, 2, 3, 6	IB
e) Bir üretim prosesinin çıkarılması	6, 7	1	IA

Şartlar

1. Kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerde olumsuz yönde bir değişiklik olmamalıdır.
2. Kimyasal etkin maddeler için: Sentez yolu değişmeden aynı kalmalıdır. Örneğin, ara ürünler değişmeden aynı kalmalıdır ve proseste kullanılan yeni bir reaktif, katalizör veya çözücü olmamalıdır.

Bitkisel etkin maddeler için: Coğrafi kaynak, bitkisel başlangıç maddesi/bitkisel maddenin üretimi ve bitkisel etkin maddenin üretim prosesi değişmeden aynı kalmalıdır.

Biyolojik etkin madde/başlangıç maddesi/ara ürün için: Üretim basamakları değişmeden aynı kalmalıdır ve üretim parametrelerinde (kritik ve kritik olmayan proses parametreleri ve in-proses kontroller) veya başlangıç maddelerinin, ara ürünlerin veya etkin maddenin spesifikasyonlarında herhangi bir değişiklik olmamalıdır.

Hepsi için: Bitmiş üründe herhangi bir değişiklik olmamalıdır.

3. Etkin madde veya ara ürünün spesifikasyonları değişmemelidir.

4. Bu değişiklik, uygulanabilir ise, EMAD'ın açık kısmında tam olarak açıklanmıştır.

5. Bu değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklanmamaktadır ve bir güvenlik veya kalite sorunundan ortaya çıkmamıştır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	23/82

6. Çıkarma işlemi üretimle ilgili kritik eksikliklerden kaynaklanmamalıdır.

7. Daha önce onaylanmış olan en az bir üretim prosesi kalmalıdır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
 2. Mevcut onaylı ve önerilen prosesle üretilen etkin madde/başlangıç maddesinin uygulanabilir olduğu durumda en az ikişer serisine (minimum pilot ölçekli) ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo biçiminde).
 3. Etkin maddenin onaylı spesifikasyonları
 4. Ruhsat sahibinden, bir değerlendirme yapıldığına ve küçük değişikliklerin etkin maddenin/bitmiş ürünün kalitesini, güvenliğini veya etkililiğini etkilemediğine dair bir beyan (proses değişikliği olmaksızın proses tanımında küçük değişiklikler gibi örn, reaktiflerin ayrıntıları (tamponlar, ortam hazırlama gibi). Bitkisel başlangıç maddeleri/etkin maddeler için bu değerlendirme, kaliteyi belirleyen proses özelliklerine ilişkin ayrıntılı bir karşılaştırmayı içermelidir (örn. ekstraktlar için: ekstraksiyon süresi, sıcaklık, basınç).
 5. Bitkisel başlangıç maddeleri söz konusu olduğunda, yeni tedarikçiden iyi tarım ve toplama uygulamalarına ilişkin güncel beyan ve ruhsat sahibinden bitkisel etkin maddenin üretim prosesinin aynı kaldığına dair bir beyan.
 6. Ruhsat sahibinden (ve uygulanabilir olduğu durumda EMAD sahibinden) kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerde herhangi bir değişiklik olmadığına, sentetik yolun aynı kaldığına ve etkin madde veya ara ürünlerin spesifikasyonlarının değişmediğine ilişkin beyan.
- Q.I.a.2.b) maddesi için not: Bu madde, kimyasal etkin maddeler için, kalifikasyon gerektiren kalitatif veya kantitatif safsızlık profili veya biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyeline sahip olabilecek, sentez yolu veya üretim koşullarındaki önemli değişiklikleri ifade eder.

Q.I.a.3 Etkin maddenin üretim prosesinde kullanılan etkin madde veya ara ürünün serinin boyutundaki değişiklik (seri boyutu aralıkları da dâhil olmak üzere)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ruhsatlandırma sırasında onaylanan seri boyutunda artış	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Onaylanan seri boyutunun küçültülmesi	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	1, 2, 3	IA
c) Bir biyolojik/immünolojik etkin maddenin karşılaştırılabilirliğinin değerlendirilmesini gerektiren seri boyutundaki değişiklik			II
d) Bir biyolojik/immünolojik etkin madde için proses değişikliği olmadan ölçek büyütülmesi/küçültülmesi (örn. hattın iki katına çıkarılması)		1, 2, 4	IB

Şartlar

1. Üretim yöntemlerinde yapılan tüm değişiklikler sadece ölçek büyütme veya küçültmeye bağlı olmalıdır. Örneğin, farklı büyüklükte ekipman kullanımı.
- 2.Önerilen seri boyutu için spesifikasyonlara uygun olarak yapılmış en az iki seriye ait seri analiz sonuçları bulunmalıdır.
3. Etkin madde biyolojik bir madde değildir.
4. Değişiklik, prosesin tekrarlanabilirliğini olumsuz etkilememektedir.
5. Bu değişiklik, uygulanabilir ise, EMAD'ın açık kısmında tam olarak açıklanmıştır.
6. Etkin madde/ara ürünler ile ilgili spesifikasyonlar aynı kalır. Safsızlıkların kontrol stratejisi gözden geçirilmiş ve uygunluğunu korumaktadır.
7. Etkin madde steril değildir.
8. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklanmamalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	24/82

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
2. Mevcut ve önerilen seri boyutlarının her ikisinde de üretilen etkin madde ya da ara ürünün en az iki serisine ait seri analizi verileri (karşılaştırmalı tablo biçiminde). Biyolojik etkin madde için aksi gerekçelendirilmedikçe 3 serinin seri analiz verileri önerilen seri boyutu için mevcut olmalıdır.
3. Ruhsat sahibinden veya uygulanabilir olduğu durumda EMAD sahibinden, üretim yöntemlerinde yapılan değişikliklerin sadece ölçek büyümeye veya küçültmeye (örn. farklı boyutlarda ekipman kullanımı) bağlı olduğuna, değişikliğin prosesin tekrarlanabilirliğini etkilemediğine, üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumlar sonucunda veya stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklı olmadığına ve etkin maddenin/ara ürünlerin spesifikasyonlarının aynı kaldığına dair beyan.
4. Biyolojik etkin madde için, karşılaştırılabilirlik değerlendirmesinin gerekli olmadığına dair gerekçelendirme.

Q.I.a.4 Etkin maddenin, etkin madde ara ürününün veya biyolojik etkin madde için başlangıç maddelerinin üretimi sırasında uygulanan in-proses kontrollerde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) İn-proses kontrol limitlerinde küçük değişiklik	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
b) Yeni in-proses kontrol ve limitlerinin ilişkili analitik prosedürleriyle birlikte eklenmesi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Anlamı olmayan veya artık kullanılmayan in-proses kontrolün çıkarılması	1, 2, 5, 7, 8	1, 2, 6	IA
d) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilecek, onaylı in-proses kontrol limitlerinin genişletilmesi			II
e) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir in-proses testinin çıkarılması			II
f) Bir in-proses kontrolün analitik prosedürünün değiştirilmesi	2, 4, 5, 9, 10	1	IA
g) Bir in-proses kontrolün ilişkili analitik prosedürüyle birlikte değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 5	IB

Şartlar

1. Değişiklik, in-proses kontrol limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan ve bir güvenlik veya kalite sorunu sonucundan kaynaklanmamalıdır (örn. kalifiye edilmemiş yeni bir safsızlık tespit edilmesi veya toplam safsızlık limitlerinde değişiklik).
3. Tüm değişiklikler mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.
4. Analitik prosedür aynı kalır veya analitik prosedürdeki değişiklikler önemli değildir (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında değişiklik yapılabilir, ancak farklı bir kolon türü veya yöntem kullanılamaz).
5. Bu değişiklik, uygulanabilir ise, EMAD'ın açık kısmında tam olarak açıklanmıştır.
6. Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	25/82

7. İn-proses kontrolü, kritik bir parametrenin kontrolü ile ilgili değildir. Örneğin:

- miktar tayini,
- saflık,
- safsızlıklar (etkin maddenin üretiminde artık çözücünün kullanılmadığı durumlar hariç),
- kritik bir fiziksel özellik (örn. partikül boyutu, görünür dansite veya vuruş dansitesi),
- tanıma testi,
- veya su içeriği.

8. Değişiklik, kritik veya kritik olmayan parametrelerin veya özelliklerin test edilmesini en aza indirmek amacıyla yapılan kontrol stratejisinin revizyonu ile ilgili değildir.

9. Yeni analitik prosedür biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir prosedür değildir.

10. Uygun çalışmalar ilgili kılavuzlar gereğince gerçekleştirilmiş olup güncellenen analitik prosedürün önceki analitik prosedüre en azından eşdeğer olduğunu göstermektedir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
2. Mevcut ve önerilen in-proses kontrolleri ve limitlerinin karşılaştırmalı tablosu.
3. İlgili olduğu durumlarda, farmakopede yer almayan yeni analiz metodunun ayrıntıları ve validasyon verileri.
4. Tüm spesifikasyon özellikleri için etkin maddenin iki üretim serisine ait seri analiz verileri.
5. Yeni in-proses kontrol ve limitler için uygun olan şekilde, ruhsat sahibi veya EMAD sahibinden gerekçelendirme.
6. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin, in-proses kontrollerin anlamlı olmadığına veya in-proses kontrollerin artık kullanılmadığına dair gerekçesi/risk değerlendirmesi.

Q.I.a.5 İnsan influenzası için karşı mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik bir grip aşısının etkin maddesinde yapılan değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) İnsan influenzasına karşı mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik bir aşısındaki suşların değiştirilmesi			II

Q.I.a.6 Bir koronavirüs aşısı veya ulusal halk sağlığı acil durumuna yanıt verebilecek başka bir aşının etkin maddesinde yapılacak değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bir insan koronavirüs aşısı veya ulusal halk sağlığı acil durumuna yanıt verebilecek başka bir aşı için serotip, suş, antijen veya kodlama dizisinin ya da serotip, suş, antijen veya kodlama dizilerinin kombinasyonunun değiştirilmesi veya eklenmesi			II
b) Bir insan koronavirüs aşısı veya ulusal halk sağlığı acil durumuna yanıt verebilecek başka bir aşı için bir serotip, suş, antijen veya kodlama dizisi veya serotipler, suşlar, antijenler veya kodlama dizileri kombinasyonunun kaldırılması		1, 2, 3, 4	IB

Belgeler

1. Kalan ürün sunumlarının, kısa ürün bilgisinde belirtilen dozaj talimatları ve süre için yeterli olduğu ve çıkarılmasının Kurum ile prensipte mutabık kalındığına dair beyan.
2. Uygun olduğu şekilde, dosyanın değiştirilmiş bölümü/bölmeleri.
3. Söz konusu insan virüsünün epidemiyolojik evrimine ilişkin olarak serotip, suş, antijen veya kodlama dizisinin artık uygun olmadığına dair beyan.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	26/82

4. Revize edilmiş ürün bilgileri.

Q.I.b) Etkin Madde Kontrolü

Q.I.b.1 Etkin maddenin üretim prosesinde kullanılan etkin maddenin, başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün spesifikasyonlarında veya kabul kriterlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Aşular, kan ürünleri ve plazmadan elde edilen beşeri tıbbi için ürünler için spesifikasyon kabul kriterlerinde değişiklik	1, 2, 3	1, 2	IA _{DB}
b) Spesifikasyon kabul kriterleri dâhilinde değişiklik	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) İlgili analitik prosedür ve kabul kriterleri ile birlikte yeni bir spesifikasyonun eklenmesi	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
d) Anlamli olmayan veya artık kullanılmayan bir spesifikasyonun çıkarılması	1, 2, 4, 7, 8	1, 2, 6	IA
e) Etkin maddenin veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyonun çıkarılması			II
f) Etkin maddenin spesifikasyon kabul kriterleri dışında kalan değişiklik			II
g) Etkin maddenin veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilecek başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün için spesifikasyon kabul kriterlerinin dışında kalan değişiklik			II
h) Başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün için spesifikasyon kabul kriterlerinin dışında kalan değişiklik		1, 2, 4, 5	IB
i) Etkin madde monografının farmakopeye bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki bir farmakopeye spesifikasyonuna değişiklik		1, 2, 3, 4, 5	IB
j) Bitkisel etkin madde için analitik markerın değiştirilmesi veya analitik markerın kabul kriterlerinin genişletilmesi (diğer ekstraktlar için)		1, 2, 3, 4, 5	IB
k) Etkin madde spesifikasyonu için, rutin test edilme sıklığından test sıklığında azaltmaya/periodyk teste veya tersi yönde değişiklik		1, 2, 7	IB
l) Bir spesifikasyonun analitik prosedürüyle birlikte değiştirilmesi		1, 2, 3, 4	IB

Şartlar

- Değişiklik, spesifikasyon kabul kriterlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
- Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan ve bir güvenlik veya kalite sorunu sonucundan kaynaklanmamalıdır (örn. kalifiye edilmemiş yeni bir safsızlık, toplam safsızlık limitlerinde değişiklik).
- Analitik prosedür değişmeden kalır.
- Bu değişiklik, uygulanabilir ise, EMAD'ın açık kısmında tam olarak açıklanmıştır.
- Herhangi bir materyal için, değişiklik genotoksik safsızlıklarla (nitrozaminler dâhil) ilgili değildir. Son etkin madde ile

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	27/82

ilgili ise, ICH limitlerine uygun olması gereken kalıntı çözücüler dışında, herhangi bir yeni safsızlık kontrolü farmakope ile uyumlu olmalıdır.

6. Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.
7. Değişiklik, kritik veya kritik olmayan parametrelerin veya özelliklerin test edilmesini en aza indirmek amacıyla yapılan kontrol stratejisinin revizyonu ile ilgili değildir.
8. Spesifikasyon, kritik bir parametrenin kontrolü ile ilgili değildir. Örneğin:
 - tanıma testi,
 - miktar tayini,
 - saflık,
 - safsızlıklar (etkin maddenin üretiminde artık çözücünün kullanılmadığı durumlar hariç),
 - kritik bir fiziksel özellik (örn. polimorfizm, parçacık boyutu, görünür dansite veya vuruş dansitesi),
 - veya su içeriği.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu
3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik prosedürlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.
4. Tüm spesifikasyonlar için etkin maddenin iki üretim serisine ait seri analizi verileri (Biyolojik etkin madde için aksi gerekçelendirilmedikçe 3 serinin seri analiz verileri) sunulmalıdır.
5. Ruhsat sahibi veya EMAD sahibinin yeni spesifikasyon ve kabul kriterlerinin uygunluğu hakkında gerekçelendirmesi.
6. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin spesifikasyonun anlamlı olmadığını veya artık kullanılmadığını gösteren gerekçelendirmesi/risk değerlendirmesi.
7. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin spesifikasyonda yapılan değişiklik için gerekçelendirmesi. Rutin testlerden test sıklığında azaltmaya/periodyk testlere geçiş, üretim prosesi kontrol altında olduğunda ve spesifikasyonlar dâhilinde, yeterli miktarda elde edilmiş verinin mevcudiyeti veya öngörüldüğü üzere ilgili kılavuzlarla desteklenebildiğinde yapılabilir.
Test sıklığında azaltma/periodyk testlerden rutin testlere geçiş, atlama yapılan spesifikasyon için onaylanmış kabul kriterlerinin karşılanmadığını gösteren analitik verilerle desteklenmelidir.

Q.I.b.2 Etkin madde veya etkin maddenin üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün için analitik prosedürde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
Etkin maddenin analitik prosedüründe değişiklik			
a) Etkin maddenin analitik prosedüründe küçük değişiklik	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Onaylı bir alternatif test prosedürünün mevcut olduğu durumda etkin maddenin bir analitik prosedürünün çıkarılması	4, 5	1	IA
c) Etkin madde için bir yeni bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal analitik yönteme geçilmesi veya yöntemin yenisiyle değiştirilmesi veya yöntemde önemli değişiklik			II
d) Etkin maddeye yönelik analitik prosedürdeki diğer değişiklikler (değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)		1, 2	IB
Etkin maddenin üretimin prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün için analitik prosedürde değişiklik			
e) Başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünün analitik prosedüründe küçük değişiklik	1, 2, 3, 4	1, 2	IA

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	28/82

f) Onaylı bir alternatif test prosedürünün mevcut olduğu durumda başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünün bir analitik prosedürünün çıkarılması	4, 5	1	IA
g) Etkin maddenin üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün için biyolojik/immünolojik/immünokimyasal analitik prosedüre geçilmesi, yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi		1, 2	IB
h) Bir başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün bir analitik prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	1, 2, 4, 6, 7	1, 2	IA

Şartlar

- İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılarak güncellenen test prosedürünün önceki test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu gösterilmelidir.
- Toplam safsızlık limitlerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır; yeni kalifiye edilmemiş safsızlık tespit edilmemiştir.
- Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında değişiklik yapılabilir, ancak farklı bir kolon türü veya yöntem kullanılamaz).
- Bu değişiklik, uygulanabilir ise, EMAD'ın açık kısmında tam olarak açıklanmıştır.
- Spesifikasyon için alternatif bir analitik prosedür halihazırda onaylı olmalıdır.
- Yeni analitik prosedür standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.
- Analitik prosedür biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir prosedür değildir.

Belgeler

- Analitik metodların tanımını, özet validasyon verilerini ve revize edilmiş spesifikasyonları içeren dosyanın ilgili bölümündeki/bölümlerindeki değişiklikler (CTD biçiminde).
- Belirli bir spesifikasyon için mevcut analitik prosedürün yenisiyle değiştirilmesi ya da alternatif bir prosedür eklenmesi söz konusu ise mevcut ve önerilen analitik prosedürlerin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirildiyse, karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, tamamen yeni bir analitik prosedürün eklenmesi durumunda geçerli değildir.

Q.I.b.3 Biyolojik bir etkin madde için firma içi referans standardında/preparatta değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı bir kalifikasyon protokolü kapsamında olmayan bir firma içi standardın/preparatın değiştirilmesi ⁽¹⁾			II
b) Mevcut ve önerilen referans standart/preparat kullanılarak yapılan karşılaştırılabilirlik test sonuçlarının mevcut olduğu durumlarda, onaylı bir kalifikasyon protokolü kapsamında olmayan firma içi bir referans standardının/preparat değiştirilmesi		1, 2	IB
c) Firma içi referans standardının veya preparatın hazırlanması/değiştirilmesi için bir kalifikasyon protokolünün sunulması ⁽²⁾			II
d) Etkin maddenin kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilecek, firma içi referans standardının veya preparatın hazırlanması/değiştirilmesi için kalifikasyon protokolünde yapılan önemli değişiklikler			II

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	29/82

e) Firma içi referans standardın veya preparatın hazırlanması/değiştirilmesi için kalifikasyon protokolünde yapılan diğer değişiklik		1	IB
--	--	---	----

Belgeler

1. Yeni firma içi referans standardının üretimi ve kalifikasyonunun tanımı dâhil olmak üzere dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde)

2. Mevcut firma içi referans standardı ile önerilen standardın eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı test sonuçları.

(1) Not: Onaylanmış bir protokol kapsamında olmayan, firma içi referans standartları/preparatları ile ilgili diğer değişiklikler, biyolojik etkin maddeyi/bitmiş ürünü etkileyen ilgili değişikliklere benzer şekilde sınıflandırılmalıdır.

(2) Not: Kalifikasyon protokolü için varyasyonun onaylanmasının ardından, onaylanan kalifikasyon protokolüne göre biyolojik etkin madde/bitmiş ürün için yeni bir referans standardının tanıtılması veya yeniden test süresinin/depolama süresinin uzatılması mevcut kalite güvence sistemi kapsamında değerlendirilmekte olup onaylanan tüm kabul kriterleri karşılandığı sürece ayrı bir varyasyon başvurusuna gerek bulunmamaktadır.

Q.I.c) Kap-Kapak Sistemi

Q.I.c.1 Etkin maddenin iç ambalajındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Sıvı olmayan etkin maddenin iç ambalajındaki değişiklik	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
b) Steril, sıvı etkin maddenin iç ambalajındaki değişiklik			II
c) Steril olmayan sıvı etkin maddenin iç ambalajındaki değişiklik		1, 2, 4, 5	IB
d) Etkin maddenin onaylı iç ambalajlarından birinin çıkarılması	4	1	IA

Şartlar

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

2. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite çalışmaları başlatılmış olmalı ve en az iki pilot ölçekli seride veya endüstriyel ölçekli seride ilgili stabilite parametreleri değerlendirilmiş olmalıdır ve uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verisi elde edilmiş olmalıdır. Bununla birlikte, önerilen ambalaj mevcut ambalajdan daha dayanıklıysa, üç aylık stabilite verisinin bu aşamada hazır bulunması gerekmez. Bu çalışmalar tamamlanmalı ve raf ömrünün veya tekrar-test süresinin sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa, veri önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulmalıdır.

3. Etkin madde, bir steril etkin madde veya biyolojik etkin madde değildir.

4. Etkin maddenin onaylı koşullarda depolanması için yeterli en az bir ambalaj kalmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	30/82

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).
2. Yeni ambalaj hakkında bilgiler (örn. karşılaştırmalı geçirgenlik verileri örn. O₂, CO₂, nem hakkında). Uygun olduğu durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıda ile temas eden materyal ve nesneler hakkında ilgili mevzuata uygun olduğuna, 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.
3. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (ilgili seri numaralarının belirtilmesiyle birlikte), uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin elde edilmiş olduğuna ve mevcut verilerde bir sorun görülmediğine dair ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin beyanı. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa, verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.
4. Uygulanabilir olduğu durumda, mevcut ve önerilen iç ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırması
5. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite parametreleri üzerinde, en az iki pilot veya endüstriyel ölçekli seride, en az 3 aylık bir süreyi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçları sunulmalıdır. Bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanmış tekrar test süresi sonunda spesifikasyonların dışında veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında kalınması durumunda (önerilen eylem planı ile birlikte) verilerin derhal Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

Q.I.c.2 Etkin maddenin iç ambalajının spesifikasyonlarında veya kabul kriterlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon kabul kriterlerinde değişiklik	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Yeni bir spesifikasyonun ilişkili analitik prosedürüyle birlikte eklenmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Anlamlı olmayan veya artık kullanılmayan bir spesifikasyonun çıkarılması	1, 2, 6	1, 2, 5	IA
d) Bir spesifikasyonun karşılık gelen analitik prosedürüyle birlikte değiştirilmesi		1, 2, 3	IB

Şartlar

1. Daha önce değerlendirilip pazarlama sonrası takip çalışmasının bir parçası olarak kararlaştırılmadığı sürece, değişiklik spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
2. Bu değişiklik, ambalaj malzemesinin üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya etkin maddenin saklanması sırasındaki stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklanmamaktadır ve bir güvenlik veya kalite sorunundan ortaya çıkmamıştır.
3. Tüm değişiklikler mevcut onaylı kabul kriterleri aralığında olmalıdır.
4. Analitik prosedür değişmeden kalır veya analitik prosedürdeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.
5. Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.
6. Değişiklik, kritik veya kritik olmayan parametrelerin veya özelliklerin test edilmesini en aza indirmek amacıyla yapılan kontrol stratejisinin revizyonu ile ilgili değildir.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölümleri (CTD biçiminde).
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	31/82

3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik prosedürlerin detayları ve validasyon verileri.
4. Ruhsat sahibi veya EMAD sahibi tarafından yeni spesifikasyon ve kabul kriterlerinin uygunluğu hakkında gerekçe.
5. Ruhsat sahibinin veya EMAD sahibinin, uygun olduğu şekilde spesifikasyonun anlamlı olmadığını veya artık kullanılmadığını gösteren gerekçelendirmesi/risk değerlendirmesi.

Q.I.c.3 Etkin madde iç ambalajının test prosedüründeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir analitik prosedürdeki küçük değişiklikler	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Analitik prosedürdeki diğer değişiklikler (değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	1, 3	1, 2	IA
c) Onaylı bir alternatif prosedürün mevcut olduğu durumda bir analitik prosedürün çıkarılması	4	1	IA

Şartlar

1. İlgili kılavuzlara uygun şekilde gerekli validasyon çalışmaları yapılmış olmalı ve güncellenen test prosedürünün mevcut test prosedürüne en azından eşdeğer olduğu gösterilmelidir.
2. Analitik prosedür aynı kalmalıdır (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında değişiklik yapılabilir, ancak farklı bir kolon türü veya yöntem kullanılamaz)
3. Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart teknik ile ilgili değildir.
4. Spesifikasyon parametresi için halen onaylı bir test prosedürü bulunmalıdır.

Belgeler

1. Analitik metodların tanımı ve validasyon verilerinin özeti dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
2. Belirli bir spesifikasyon için mevcut analitik prosedürün yenisiyle değiştirilmesi ya da alternatif bir prosedür eklenmesi söz konusu ise mevcut ve önerilen analitik prosedürlerin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirildiyse, karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, tamamen yeni bir analitik prosedürün eklenmesi durumunda geçerli değildir.

Q.I.c.4 Dosyada belirtildiği takdirde, etkin maddenin dış ambalaj bileşeninde değişiklik (değiştirme, ilave veya çıkarma dâhil)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2, 3, 4	1	IA

Şartlar

1. Dış ambalajın, etkin maddenin stabilitesi üzerinde işlevsel bir rolü yoktur veya varsa, onaylanmış ambalajdan daha az koruyucu değildir.
2. Değiştirilen ambalaj bileşeni, etkin maddenin onaylı saklama koşullarında saklanması için uygun olmalıdır.
3. Değişiklik önceki ambalaj bileşeninin kritik kusurlarından kaynaklanmamalıdır.
4. Bu değişiklik, üretim sırasında meydana gelen beklenmedik olayların veya etkin maddenin depolanması sırasında stabiliteyle ilgili durumların bir sonucu değildir.

Belgeler

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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	32/82

Q.I.d) Stabilité

Q.I.d.1 Bir etkin maddenin veya bir biyolojik etkin maddenin üretiminde kullanılan ara ürünün re-test süresi/saklama süresi veya saklama koşullarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Tekrar-test süresi/saklama süresi			
1. Tekrar test süresinin/saklama süresinin azaltılması	1	1, 2, 3, 4	IA
2. Tekrar test süresinin/saklama süresinin dosyaya eklenmesi		1, 2, 3	IB
3. İlgili stabilite kılavuzlarına uygun olmayan ekstrapolasyon veya stabilite modellemesine dayalı olarak yeniden test süresinin/saklama süresinin uzatılması			II
4. Onaylanmış bir stabilite protokolüne uygun olmayan gerçek zamanlı verilerle desteklenen tekrar test süresinin/saklama süresinin uzatılması veya ilgili stabilite kılavuzlarına uygun stabilite verilerinin ekstrapolasyonuna dayalı uzatılması		1, 3	IB
5. Stabilite protokolüne tamamen uygun, gerçek zamanlı verilerle desteklenen tekrar test süresi/saklama süresinin uzatılması	2	1, 2, 3	IA
b) Saklama koşulları			
1. Saklama koşullarının daha kısıtlayıcı şekilde değişmesi	1, 3	1, 2, 3	IA
2. Saklama koşullarındaki değişiklikler		1, 2, 3	IB
c) Onaylanmış stabilite protokolünde değişiklik	1, 4	1, 4	IA

Şartlar

- Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklanmamalıdır.
- Stabilite çalışmaları güncel olarak onaylanmış bir stabilite protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Gerçek zamanlı veriler sunulur. Tüm seriler tüm zaman noktalarında önceden tanımlanmış spesifikasyonları karşılar. Hiçbir beklenmedik trend gözlemlenmemiştir.
- Etkin maddenin fiziksel hali değişmemiştir.
- Değişiklikler, test edilen parametrelerin kabul kriterlerinde genişletme, stabilite göstergeli bir parametrenin çıkarılması veya test sıklığının azaltılmasıyla ilgili değildir.

Belgeler

- Dosyanın ilgili bölümünün/bölmelerinin değişikliği (CTD biçiminde). Bu, onaylı ambalaj materyali içerisindeki etkin madde veya ara ürünün üç pilot veya üretim serisi üzerinde ilgili stabilite kılavuzlarına uygun olarak yürütülen uygun gerçek zamanlı stabilite çalışmalarının sonuçlarını içermelidir.
- Stabilite çalışmalarının mevcut onaylanmış protokole uygun şekilde gerçekleştirildiğine dair beyan. Çalışmaların, ilgili spesifikasyonları karşıladığı gösterilmelidir.
- Etkin maddenin onaylı spesifikasyonları
- Önerilen değişikliklere ilişkin gerekçe.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	33/82

Q.I.e) Ek düzenleyiciler

Q.I.e.1 Yeni bir tasarım alanının (yöntemle uygulanabilir tasarım aralığı, Ing: <i>method operable design range, MODR</i>) dosyaya eklenmesi veya etkin madde için onaylanmış bir tasarım alanının genişletilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sunulması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ortaya çıkan in proses kontroller veya analitik prosedürler dâhil olmak üzere, etkin maddenin üretim prosesindeki bir veya birden çok unit operasyon için yeni tasarım alanı		1, 2, 3	II
b) Başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün ve/veya etkin maddeye yönelik analitik prosedür için yeni tasarım alanı		1, 2, 3	IB
c) Etkin madde için onaylanmış tasarım alanının ve/veya başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün için analitik prosedürün değiştirilmesi veya genişletilmesi		1, 2, 3	IB

Belgeler

1. Tasarım alanı ilgili uluslararası bilimsel kılavuzlara uygun olarak geliştirilmiştir. Materyal özellikleri ve proses parametrelerinin etkin maddenin kritik kalite özelliklerini nasıl etkilediğine dair sistematik bir anlayışı gösteren, uygun olduğu hallerde risk değerlendirmesi ve çok değişkenli çalışmalar veya proses modelleme dâhil olmak üzere ürün, proses ve analitik geliştirme çalışmalarının sonuçları.
2. Tasarım alanının tablo formatında veya matematiksel denklem şeklinde, uygun olduğu şekilde, önerilen aralıkları ve limitleri ile birlikte değişkenleri (uygun olduğu şekilde malzeme özellikleri ve proses parametreleri) içeren açıklaması.
3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).

Q.I.e.2 Etkin maddeyle ilgili olarak onay sonrası değişiklik yönetim protokolünün dosyaya eklenmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3	II

Belgeler

1. Önerilen değişikliğe ilişkin detaylı açıklama.
2. Etkin maddeyle ilgili onay sonrası değişiklik yönetim protokolü.
3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölmeleri (CTD biçiminde).

Q.I.e.3 Etkin maddeyle ilgili olarak onay sonrası değişiklik yönetim protokolünün dosyadan çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA

Şartlar

1. Etkin maddeyle ilgili onaylı değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması, protokolde açıklanan değişikliğin /değişikliklerin uygulanması sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya spesifikasyon dışı sonuçlardan kaynaklanmamalıdır ve dosyadaki daha önceden onaylanmış bilgiler üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Belgeler

1. Önerilen çıkarma işleminin gerekçesi.
2. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	34/82

Q.I.e.4. Onay sonrası değişiklik yönetim protokolünde yapılan değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onay sonrası değişiklik yönetimi protokolünde yapılan büyük değişiklikler			II
b) Protokolde tanımlanan stratejiyi değiştirmeyen, onay sonrası değişiklik yönetim protokolünde yapılan küçük değişiklikler		1	IB

Belgeler

1. Değişikliklerin protokolde tanımlanan genel stratejiyi değiştirmediği ve şu anda onaylanmış protokolden daha geniş kapsamlı olmadığına dair beyan.

Q.I.e.5 Onay sonrası değişiklik yönetim protokolünde (Ing: <i>post-approval change management protocol, PACMP</i>) öngörülen değişikliklerin uygulanması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) PACMP'de öngörülen değişikliklerin Tip IA bildirimiyle uygulanması	1	1, 2, 3	IA
b) PACMP'de öngörülen değişikliklerin Tip IADB bildirimiyle uygulanması	2	1, 2, 3, 4	IADB
c) PACMP'de öngörülen değişikliklerin Tip IB bildirimiyle uygulanması		1, 2, 3, 4	IB

Şartlar

- Önerilen değişiklik, uygulama sonrasında 12 ay içinde bildirimde bulunulmasını gerektiren onay sonrası değişiklik yönetimi protokolüne tam olarak uygun olarak gerçekleştirilmiştir.
- Uygulama sonrasında derhal bildirimde bulunulmasını gerektiren, önerilen değişiklik, onay sonrası değişiklik yönetimi protokolüne tamamen uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Belgeler

- Onay sonrası değişiklik yönetimi protokolüne atıf.
- Değişikliğin onay sonrası değişiklik yönetim protokolüne uygun olduğuna ve çalışma sonuçlarının protokolde(*) belirtilen kabul kriterlerini karşıladığına dair beyan.
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).
- Onay sonrası değişiklik yönetim protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları.

(*) Protokolde belirtilen kabul kriterleri veya diğer koşullar karşılanmadığında, değişiklik bu kategoride bir varyasyon olarak uygulanamaz ve bunun yerine PACMP olmadan ilgili kategoride bir varyasyon olarak sunulmalıdır.

Q.I.e.6 Etkin maddeyle ilgili ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinin (Ing: <i>product lifecycle management document, PLCM</i>) eklenmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3	II

Belgeler

- Ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinin içeriği, ilgili uluslararası bilimsel kılavuzlara uygun olarak geliştirilmiştir. Materyal özellikleri ve proses parametrelerinin etkin maddenin kritik kalite özelliklerini nasıl etkilediğine dair sistematik bir anlayışı gösteren ürün, proses ve analitik geliştirme çalışmalarının sonuçları (örn. uygun olduğu hallerde risk değerlendirmesi ve çok değişkenli çalışmalar dâhil farklı parametrelerin etkileşimi).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	35/82

2. Ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesi, malzeme özellikleri, kalite özellikleri ve proses parametreleri (veya analitik prosedür parametreleri), bunların önerilen limitleri ve aralıkları ile gelecekteki varyasyon raporlama kategorilerinin tablo formatında bir açıklamasını içerir.

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

Q.I.e.7 Onaylanmış ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesine (Ing: <i>product lifecycle management document, PLCM</i>) uygun olarak etkin maddeyle ilgili değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı bir PLCM doğrultusunda etkin maddede yapılan büyük değişiklik		1, 2, 3	II
b) Onaylı bir PLCM doğrultusunda etkin maddede yapılan küçük değişiklik	1	1, 2, 3	IA
c) Onaylı bir PLCM doğrultusunda etkin maddede yapılan küçük değişiklik	2	1, 2, 3	IA _{DB}
d) Onaylı bir PLCM doğrultusunda etkin maddede yapılan küçük değişiklik		1, 2, 3	IB

Şartlar

- Değişiklik, ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinde, uygulamadan sonraki 12 ay içinde bildirim gerektiren Tip IA varyasyonu olarak öngörülmüştür.
- Değişiklik, ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinde, uygulamadan sonra derhal bildirim gerektiren Tip IA varyasyonu olarak öngörülmüştür.

Belgeler

- Önerilen değişikliklerin özeti ve gerekçesi, mevcut ve önerilen durumu açıkça tanımlayan ve destekleyici belgeler.
- İlgili bölümleri değiştirilmiş, güncellenmiş bir ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesi (PLCM).
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde)..

Q.I.e.8 Etkin madde ile ilgili onaylanmış ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinde (Ing: <i>product lifecycle management document, PLCM</i>) yapılan değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir PLCM'de yapılan büyük değişiklikler			II
b) Onaylanmış bir PLCM'de yapılan küçük değişiklikler		1, 2, 3	IB

Belgeler

- Önerilen değişikliklerin özeti ve gerekçesi, mevcut ve önerilen durumu açıkça tanımlayan ve destekleyici belgeler.
- İlgili bölümleri değiştirilerek güncellenmiş bir ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesi (PLCM).
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölmeleri (CTD biçiminde)..

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	36/82

Q.II. Bitmiş Ürün

Q.II.a) Tanım ve Bileşim

Q.II.a.1 Ürün işaretleme için kullanılan mürekkeplerin yenisiyle değiştirilmesi veya ilavesi dâhil baskı, kabartma (kabartma/oyma) veya diğer işaretlemelerin değiştirilmesi veya ilave edilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Baskı, kabartma (kabartma/oyma) veya diğer işaretlemelerde değişiklikler	1, 2, 3, 4	1	IA _{DB}
b) Eşit doza bölmek için kullanılan çentik/kırma çizgisinde değişiklikler		1, 2	IB

Şartlar

- Bitmiş ürünün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmemelidir (görünüş haricinde).
- Mürekkep için, 3/4/2017 tarihli ve 30027 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddelerinin Spesifikasyonları Hakkında Yönetmelikte yer alan "E" ile kodlanmış olan renklendiriciler kullanılır. Buna ek olarak, aynı Yönetmelikte belirtilen kriterleri karşılaması gerekir.
- Çentik/kırma çizgisi, eşit dozlara bölme amaçlı değildir.
- Farklı yitilikleri ayırt etmeye yarayan her türlü ürün işaretleme tamamen silinmemelidir.

Belgeler

- Mevcut ve yeni görünüşün detaylı bir çizimi veya yazılı tarifi ve uygun olduğu durumda revize edilmiş kullanma talimatı dâhil olmak üzere dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde),.
- Ürün özelliklerinin eşdeğer, dozlamının doğru olduğunu gösteren farmakope testlerinin ya da uluslararası kılavuzlarda yer alan ilgili testlerin sonuçları.

Q.II.a.2 Farmasötik şekil şekil veya boyutlarındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Hemen salım sağlayan tabletler, kapsüller, supozituarlar ve ovüller	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{DB}
b) Gastro-rezistan, modifiye veya uzatılmış salım sağlayan farmasötik şekiller ve eşit dozlara bölme amaçlı çentiğe sahip tabletler		1, 2, 3, 4	IB
c) Başka bir dolum hacmi olan radyofarmasötik bir preparata yönelik yeni bir kitin ilave edilmesi			II

Şartlar

- Uygun olduğu durumlarda, yeniden formüle edilmiş ürünün çözünme profili eskisi ile karşılaştırılabilir nitelikte olmalıdır. Çözünme testi yapılamayan bitkisel tıbbi ürünler için, yeni ürünün dağılma süresi eski ürünle karşılaştırılabilir olmalıdır.
- Beşeri tıbbi ürünün seri serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmemiştir (şekil ve boyutlar haricinde).
- Kalitatif ve kantitatif bileşim ve ortalama kütle değişmeden aynı kalır.
- Değişiklik eşit dozlara bölmeye yönelik çentikli bir tablet ile ilgili değildir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	37/82

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde) ve mevcut ve önerilen durumun detaylı bir çizimi ve uygun olduğu şekilde revize edilmiş kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj bilgileri.
2. Mevcut ve önerilen boyutların en az bir pilot serisine ait karşılaştırmalı çözünme verileri (biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel mevzuata göre karşılaştırılabilirlik açısından anlamlı fark bulunmamalıdır). Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.
3. Mevcut biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel mevzuata göre yeni bir biyoeşdeğerlik çalışması sunulmamasının gerekçesi.
4. Özellikler açısından eşdeğerliği/doğru dozlama sağlandığını gösteren uygun farmakope testlerinin ya da uluslararası kılavuzlarda yer alan ilgili testlerin sonuçları.

Not: Q.II.a.2.c'de beşeri tıbbi ürünün "yitiliği"ndeki her türlü değişikliğin bir Çeşitleme başvurusu olarak sunulması gerekmektedir.

Q.II.a.3 Bitmiş ürünün bileşimindeki (yardımcı maddeler) değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Tatlandırıcı/aromatizan veya renklendiricilerin bileşenlerindeki değişiklikler			
1. İlave etme, çıkarma veya yenisiyle değiştirme	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5	IA _{DB}
2. Artış veya azalma	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Diğer yardımcı maddeler			
1. Bitmiş ürünün kantitatif bileşiminde yardımcı maddelerle ilgili olarak yapılan her türlü küçük ayarlama niteliğindeki değişiklikler	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 6	IA
2. Bir veya daha fazla yardımcı maddede bitmiş ürünün güvenlik, kalite veya etkililiğinde önemli bir etkisi olabilecek kantitatif veya kantitatif değişiklikler (örn. biyolojik yardımcı maddeler veya viral güvenlik verileri veya TSE riskinin değerlendirilmesi gereken insan veya hayvan kaynaklı materyallerin kullanımını içeren yeni bir yardımcı madde)			II
3. Biyoeşdeğerlik çalışmasıyla desteklenen değişiklik			II
4. Yardımcı maddelerin, aynı işlevsel özelliklere sahip benzer yardımcı maddelerle değiştirilmesi		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Şartlar

1. Farmasötik şeklin işlevsel özelliklerinde değişiklik olmamalıdır (örn. dağılma süresi, çözünme profili).
2. Toplam ağırlığı korumak için formülasyonda yapılacak herhangi bir küçük değişiklik, mevcut durumda bitmiş ürün formülasyonunun büyük bir bölümünü oluşturan bir veya daha fazla yardımcı madde ile yapılmalıdır.
3. Bitmiş ürün spesifikasyonu sadece görünüm/koku/tat ve eğer ilgiliyse, tanıma testinin kaldırılması açısından güncellenmiştir.
4. Stabilitate çalışmaları Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak (seri numaraları belirtilerek) başlatılmış olup, ilgili stabilite parametreleri en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride değerlendirilmiş ve başvuru sahibinin elinde en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verileri bulunmalıdır (Tip IA varyasyonlar için uygulama sırasında ve Tip IB

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	38/82

varyasyonlar için için bildirim sırasında) ve stabilite profili, mevcut onaylı duruma benzer olmalıdır. Bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin taahhüt verilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda ek olarak foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.

5. Önerilen tüm yeni bileşenler, farmasötik ürünlerde kullanımları ile ilgili mevzuata uygun olmalıdır (örn. renklendiricilere yönelik mevzuat).

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

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

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

9. Bu değişiklik, stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklanmamaktadır veya potansiyel güvenlik sorunlarına yol açmamalıdır, örneğin yitilikler arasında farklılık.

10. Söz konusu ürün biyolojik bitmiş ürün değildir.

Belgeler

1. İlgili olduğu durumlarda tüm yeni renklendiriciler için tanıma metodu ve uygun şekilde değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).

2. Gerekli stabilite çalışmalarının, Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak başlatıldığına (ilgili seri numaralarının belirtilmesiyle birlikte) ve ilgili durumlarda uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin elde edilmiş olduğuna ve mevcut verilerde bir sorun görülmediğine dair beyan. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise çalışmaların tamamlanacağı ve bu verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

3. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilen ve ilgili stabilite parametreleri için en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride gerçekleştirilen en az 3 aylık stabilite çalışmalarına ilişkin veriler sunulmalıdır. Bu çalışmaların tamamlanacağına, onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin taahhüt verilmelidir..

4. Herhangi bir yeni bileşen için Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası ya da uygulanabilir olduğu durumda, TSE risk materyalinin spesifik kaynağının yetkili otorite tarafından önceden değerlendirildiğini ve ilgili hayvan süngerimsi ensefalopati ajanlarının tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirilmesi hakkındaki ulusal veya uluslararası mevzuata uygunluğunu gösterir belgeler. Belirtilen bilgiler, söz konusu her bir materyal için sunulmalıdır: Üreticinin ismi, materyalin elde edildiği tür ve dokular, kaynak hayvanların orijin ülkesi ve kullanımı.

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

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

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

8. Mevcut biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik ile ilgili mevzuata göre biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair gerekçe.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	39/82

Q.II.a.4 Oral dozaj şekillerinin kaplama ağırlıklarındaki veya kapsül kılıfı ağırlığında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Katı oral farmasötik şekiller	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Kaplama veya kapsül kabuğunun salım mekanizması için kritik bir faktör olduğu gastro-rezistan farmasötik şekiller		1, 3, 4, 5, 6	IB
c) Kaplama veya kapsül kabuğunun salım mekanizması için kritik bir faktör olduğu modifiye veya uzatılmış salım farmasötik şekiller			II

Şartlar

1. Yeni ürünün, en az iki pilot ölçekli seri üzerinde belirlenen çözünme profili, eski ürünle karşılaştırılabilir olmalıdır. Çözünme testi yapılamayan bitkisel tıbbi ürünlerde, yeni ürünün dağılma süresi eski ürünle karşılaştırılabilir olmalıdır.
2. Kaplama, salım mekanizması veya diğer kalite özelliklerinin kontrolü için kritik bir faktör değildir.
3. Uygulanabilir olduğu durumlarda, bitmiş ürün spesifikasyonu yalnızca ağırlık ve varsa boyutlar açısından güncellenmiştir.
4. Stabilité çalışmaları, Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak, en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seri ile başlatılmış ve uygulama sırasında başvuru sahibinin elinde en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verileri elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların tamamlanacağına dair taahhüt verilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu veriler önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma derhâl sunulmalıdır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).
2. Gerekli stabilite çalışmalarının Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak başlatıldığına (ilgili seri numaraları belirtilerek) ve ilgili durumlarda uygulamaya geçildiğinde başvuru sahibi tarafından gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin elde edilmiş olduğuna ve elde edilen bu verilerde bir sorun görülmediğine dair beyan. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise çalışmaların tamamlanacağı ve bu verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda ek olarak foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.
3. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak, ilgili stabilite parametreleri üzerinde, en az iki pilot veya endüstriyel ölçekli seride, en az 3 aylık bir süreyi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçları ve bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanmış raf ömrü sonunda spesifikasyonların dışında veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında kalınması durumunda önerilen eylemle birlikte verilerin derhal Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.
4. Mevcut ve önerilen formülasyondaki bitmiş ürünün en az iki pilot ölçekli serisine ait karşılaştırmalı seri analizi verileri ve karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Çözünme testinin yapılamayacağı bitkisel tıbbi ürünler için karşılaştırmalı dağılma verileri sağlanmalıdır.
5. Mevcut biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik ile ilgili mevzuata göre biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair gerekçe.
6. Bitmiş ürün spesifikasyonunun yalnızca ağırlık ve boyutlar açısından güncellendiği beyanı.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	40/82

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

Q.II.a.6 Çözücünün/seyrelticiinin ambalajdan çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2	IB

Belgeler

1. Bitmiş ürünün güvenli ve etkili kullanımı için gerekli olan çözücü/seyrelticiyi elde etmenin alternatif yollarına ilişkin bir açıklama da dâhil olmak üzere, söz konusu çıkarma işleminin gerekçesi.
2. Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği.

Q.II.b) Üretim

Q.II.b.1 Bitmiş ürünün üretim prosesinin bir kısmı veya tamamı için üretim yerinin değiştirilmesi (seri serbest bırakma ve seri kontrol test yerleri hariç)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Dış ambalajlamadan sorumlu bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi	1, 2	1, 7	IA_{DB}
b) İç ambalajlamadan sorumlu bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA_{DB}
c) Yeni veya karmaşık üretim prosesleriyle üretilen bitmiş ürünün üretim işlemlerinden sorumlu bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi			II
d) İlk defa veya ürüne özel GMP denetimi gerektiren bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi			II
e) Bitmiş bir ürünün herhangi bir üretim işleminden sorumlu bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
f) Bütünleşik bir tıbbi cihaz içeren bitmiş ürünün bir araya getirilmesinden sorumlu bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 7	IB

Şartlar

1. Güncel ulusal ruhsatlandırma mevzuatına göre, yeni eklenen ya da değiştirilen üretim tesisinin iyi imalat uygulamalarına uygun üretim yaptığını gösterir Kurum tarafından kabul edilen bilgi, belge veya beyanlar hazır bulunmalıdır.
2. İlgili farmasötik şekli ya da ürünü üretmek için üretim yeri izin belgesi bulunmalıdır.
3. İlgili ürün bir steril ürün değildir.
4. İlgili olduğu durumlarda, validasyon şeması mevcuttur veya yeni tesisteki üretimin validasyonu, en az üç üretim ölçekli seri ile mevcut protokole göre başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	41/82

Belgeler

1. Güncel ulusal ruhsatlandırma mevzuatına göre, yeni eklenen ya da değiştirilen ilgili üretim veya test faaliyetleri için iyi imalat uygulamalarına uygun üretim yaptığını gösterir Kurum tarafından kabul edilen bilgi, belge veya beyanlar. Bu doğrultuda;
 - Kurumun denetim kapsamına giren üretim tesisleri için, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren belge,
 - Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge veya ülkemizle karşılıklı tanıma anlaşması olan ülkelerin resmî otoritelerince verilmiş, iyi imalat uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir belge,
 - Türkiye’de imal edilecek beşeri tıbbi ürünlerde üretim yeri izin belgesi sunulmalıdır.
 2. İlgili olduğu durumlarda, en az üç seride yapılmış validasyon çalışmasında kullanılan serilerin seri numaraları, ilgili seri boyutu ve serinin üretim tarihi belirtilmeli ve validasyon verileri sunulmalıdır. Validasyon verilerinin bildirim esnasında sunulmadığı ve Kurumca uygun bulunan durumlarda validasyon protokolü/planı sunulmalıdır. Validasyon protokolü/planı ile kabul edilen bildirimlerde bildirimin uygun bulunarak onaylanmasından sonra validasyon verileri sunulmalıdır.
 3. İlgili olduğu durumlarda, onaylı serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları
 4. Bir üretim serisine ve üretim prosesini yansıtan iki pilot ölçekli seriye (veya iki üretim serisine) ilişkin seri analizi verileri ve önceki tesisten alınan son üç seriye ilişkin karşılaştırmalı veriler; sonraki iki üretim serisine ilişkin seri analiz verileri Kurumun talebi üzerine temin edilmelidir. Elde edilen veriler spesifikasyonların dışında ise önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma derhal bildirilmelidir. Biyolojik bitmiş ürün için, mevcut ve önerilen üreticilerde/tesislerde üretilen bitmiş ürünün 3 serisinin (aksi gerekçelendirilmedikçe) seri analiz verileri sunulmalıdır.
 5. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı katı ve sıvı formülasyonlar için, partikül büyüklüğü dağılımını ve morfolojisini gösteren mikroskopik görüntüleme veya başka herhangi bir uygun görüntüleme tekniği ile elde edilen verileri içeren uygun validasyon verileri sağlanmalıdır.
 6. Kullanılan etkin madde(ler) için etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda sunulan yazılı beyan. Türkiye’de imal edilecek beşeri tıbbi ürünlerde başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı fason üretim sözleşmesi ve taraflara ait ticaret sicil tasdiknamesi.
 7. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
 8. Üretim yeri ve birincil ambalajlama yeri farklıysa, nakliye ve bulk depolama koşulları belirlenmeli ve valide edilmelidir.
-

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	42/82

Q.II.b.2 Bitmiş ürünün seri serbest bırakma ve kalite kontrol tesisindeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bitmiş ürün için fizikokimyasal veya mikrobiyolojik analiz prosedürlerin uygulandığı bir seri kontrol/test tesisinin ilave edilmesi veya değiştirilmesi	1, 2, 3	1, 3	IA
b) Biyolojik bir son ürün için biyolojik/immünolojik/immünokimyasal analitik prosedürlerin uygulandığı bir seri kontrol/test tesisinin ilave edilmesi veya değiştirilmesi		1, 3, 4	IB
c) Seri serbest bırakmadan sorumlu bir tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir sorumlu tesisin ilave edilmesi			
1. Seri kontrolünü/testlerini içermeyen	1	1, 2, 3	IA_{DB}
2. Bitmiş ürün için fizikokimyasal veya mikrobiyolojik analiz prosedürlerinin uygulandığı seri kontrolü/testlerini içeren	1, 2, 3	1, 2, 3	IA_{DB}
3. Biyolojik bir son ürün için biyolojik/immünolojik/immünokimyasal analitik bir prosedürün uygulandığı seri kontrolü/testlerini içeren		1, 2, 3, 4	IB

Şartlar

1. Bu üretim yeri yetkili sağlık otoritesi tarafından uygun bir şekilde onaylanmış olmalıdır.
2. Analitik prosedür biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir prosedür değildir.
3. Eski tesisten yeni tesise veya yeni test laboratuvarına geçişte metod transferi başarıyla tamamlanmış olmalıdır.

Belgeler

1. Güncel ulusal ruhsatlandırma mevzuatına göre, yeni eklenen ya da değiştirilen ilgili üretim veya test faaliyetleri için iyi imalat uygulamalarına uygun üretim yaptığını gösterir Kurum tarafından kabul edilen bilgi, belge veya beyanlar.
2. Kullanılan etkin madde(ler) için etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda sunulan yazılı beyan.
3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
4. Eski tesisten yeni tesise veya yeni test laboratuvarına transfer protokolleri, kabul kriterlerini önceden tanımlayacak şekilde olmalıdır. Buna göre transfer protokolleri aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere, şu parametreleri içermelidir;
 - Gerçekleştirilecek testlerin ve transfer edilecek ilgili test yöntemlerinin belirlenmesi
 - Ek eğitim gerekliliklerinin belirlenmesi,
 - Test edilecek standart ve numunelerin belirlenmesi,
 - Test edilecek örneklerin özel transport ve saklama koşullarının belirlenmesi,
 - ICH gerekliliklerine ve mevcut yöntem için validasyon çalışmasına dayanan kabul kriterleri

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	43/82

Q.II.b.3 Bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün de dâhil olmak üzere bitmiş ürünün üretim prosesinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Üretim prosesinde küçük değişiklik	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IA
b) Bitmiş ürünün kalitesi, güvenilirliği ve etkililiği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilecek, bitmiş ürünün üretim prosesinde yapılan büyük değişiklik			II
c) Standart olmayan bir terminal sterilizasyon yönteminin dosyaya eklenmesi			II
d) Etkin madde için eksez doz kullanılması ya da eksez doz miktarının değiştirilmesi			II
e) Son ürünün üretiminde kullanılan ara ürün veya bulk ürünün bekletme süresinde veya saklama koşullarında değişiklik		1, 6, 10	IB

Şartlar

1. Kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerde herhangi bir değişiklik yoktur.
2. Değişiklik, hemen salım sağlayan oral farmasötik şekiller veya steril olmayan çözeltilerle ilgilidir veya Değişiklik, kritik olmayan proses parametreleriyle ilgilidir; yani, Kurum tarafından daha önce yapılan bir değerlendirme kapsamında, bitmiş ürünün kalitesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı düşünülen proses parametreleriyle (ürün tipi veya dozaj biçiminden bağımsız olarak) ilgilidir.
3. Üretim prensibi, her bir üretim aşaması da dâhil olmak üzere aynı kalmaktadır (örn. ara ürünlerin işlenmesi ve proseste kullanılan üretim çözücülerinde herhangi bir değişiklik yoktur).
4. Mevcut onaylı proses, ilgili in-proses kontrollerle kontrol edilmelidir ve bu kontrollerde herhangi bir değişiklik (sınırların genişletilmesi veya kontrolün çıkarılması) yapılmamalıdır.
5. Bitmiş ürünün veya ara ürünlerin spesifikasyonları değişmemiştir.
6. Yeni proses, kalite, güvenilirlik ve etkililik açısından tüm yönleriyle aynı ürünün elde edilmesini sağlamalıdır.
7. İlgili kılavuzlara uygun olarak, Kurum stabilite kılavuzu doğrultusunda en az bir pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seri ile ilgili stabilite çalışmaları başlatılmıştır. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu çalışmaların tamamlanacağı ve bu verilerin önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma en kısa sürede sunulacağına ilişkin de bir taahhüt verilmelidir.
8. Bu değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ilgili durumlardan kaynaklanmamaktadır ve bir güvenlik veya kalite sorunundan ortaya çıkmamıştır.

Belgeler

1. Mevcut proses ile önerilen prosesin doğrudan karşılaştırılması da dâhil olmak üzere dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
2. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı-katı ve sıvı ürünler için: morfolojideki görünür değişiklikleri kontrol etmek amacıyla partiküllerin mikroskopik görüntülerini içeren değişikliğe ait validasyon çalışmaları ve uygun bir yöntem ile yapılan karşılaştırmalı partikül büyüklüğü dağılımı verileri.
3. Katı dozaj formları için: bir temsili üretim (üretim serisini yansıtan) serisinin çözünme profili verileri ve önceki prosesten son üç seriye ait karşılaştırmalı veriler; sonraki iki tam üretim serisine ait veriler Kurumun talebi üzerine sunulmalı. Ayrıca verilerin spesifikasyon dışı olması durumunda önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma derhal sunulmalıdır. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılım verileri kabul edilebilir.
4. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel mevzuata göre biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılmasına gerek olmadığına dair gerekçe.
5. Bitmiş ürünün kalitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı düşünülen proses parametrelerinde yapılan değişiklikler

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	44/82

için, önceden Kurumca onaylanmış risk değerlendirmesi kapsamında beyan sunulmalıdır.

6. Onaylanmış serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları

7. Mevcut onaylı ve önerilen proseslere göre üretilen en az iki seriye ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında).

8. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite çalışmalarının başlatıldığına (ilgili seri numaraları belirtilerek) ve ilgili stabilite parametrelerinin en az bir pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride değerlendirildiğine dair beyan. Ayrıca bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise veya spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu verilerin önerilen faaliyet planı ile birlikte Kuruma derhâl sunulacağı taahhüt edilmelidir.

9. Ruhsat sahibinden, ilgili üretim aşamasının/aşamalarının değerlendirildiğine ve sunulan küçük değişikliğin bitmiş ürünün kalitesini, güvenliğini veya etkililiğini etkilemediğine dair beyan.

10. Ara ürünün veya bulk ürünün bekletme süresinde veya saklama koşullarında önerilen değişikliğin validasyonu için gerekli veriler (pilot veya ticari ölçekte en az iki seride gerçekleştirilmiş).

Ara ürün veya bulk ürün için ambalajın bileşimi açıklanmalı ve spesifikasyonu belirtilmelidir.

Eğer veriler pilot ölçekli seriler için sağlanıyorsa, bu verilerin ticari ölçekli üretim serilerinde de doğrulanacağına dair bir taahhüt sunulmalıdır.

Bitmiş ürünün raf ömrünün, ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzlara (*Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form*) uygun olarak belirlendiğine dair beyan sunulmalı, bunun dışındaki durumlar gerekçelendirilmelidir.

Q.II.b.4 Bitmiş ürünün seri boyutundaki (seri boyutu aralıkları dâhil) değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ruhsat verilme sırasında onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 kata kadar artış	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 3	IA
b) 10 kata kadar ölçek küçültme	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3	IA
c) Biyolojik bir bitmiş ürünün karşılaştırılabilirliğinin değerlendirmesini gerektiren ya da seri boyutundaki değişiklik yeni bir biyoeşdeğerlik çalışması gerektiren değişiklik			II
d) Değişiklik, yeni veya karmaşık üretim prosesleriyle üretilen diğer tüm farmasötik şekiller ile ilgilidir			II
e) Ruhsat verilme sırasında onaylı seri büyüklüğüne kıyasla 10 kattan fazla artış/azalış		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için proses değişikliği olmadan ölçek büyütülmesi/küçültülmesi (örn. hattın iki katına çıkarılması)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Şartlar

- Söz konusu değişiklik, ürünün yeniden üretilebilirliğini veya tutarlılığını etkilemez.
- Değişiklik, hemen salım sağlayan oral farmasötik şekillerveya steril olmayan çözeltilerle ilgilidir.
- Üretim yönteminde veya in-proses kontrollerde yapılan değişiklikler yalnızca seri boyutundaki değişikliğin gerektirdiği değişikliklerdir (örn. farklı büyüklükte ekipman kullanımı).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	45/82

4. Validasyon planı mevcuttur veya üretimin validasyonu, ilgili kılavuzlara uygun olarak önerilen yeni seri boyutunda en az üç seri ile mevcut protokole göre başarıyla gerçekleştirilmiştir.
5. Söz konusu ürün biyolojik bitmiş ürün değildir.
6. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklanmamalıdır.
7. Seri boyutu, ruhsat verildiğinde veya daha sonra Tip IA varyasyon olarak kabul edilmeyen bir değişik ile önerilen seri boyutunun 10 katına kadar olan aralıktadır.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
2. Mevcut onaylı ve önerilen seri boyutlarında üretilen en az iki üretim serisine ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında) sunulmalıdır. Biyolojik bitmiş ürün için aksi gerekçelendirilmedikçe 3 serinin seri analiz verileri önerilen seri boyutu için mevcut olmalıdır.
3. İlgili durumlarda, validasyon çalışmasında kullanılan serilerin (≥ 3) seri numaraları, ilgili seri boyutu ve üretim tarihi belirtilmeli veya validasyon protokolü sunulmalıdır.
4. Validasyon sonuçları sunulmalıdır.
5. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak ilgili stabilite parametreleri üzerinde, en az bir pilot veya endüstriyel ölçekli seride, en az 3 aylık bir süreyi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçları ve bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanmış raf ömrü sonunda spesifikasyonların dışında veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında kalınması durumunda (önerilen eylemle birlikte) verilerin Kuruma derhal sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.
6. Biyolojik bitmiş ürünler için karşılaştırılabilirlik değerlendirmesinin gerekli olmadığına dair gerekçe.

Q.II.b.5 Bitmiş ürünün üretimi esnasında uygulanan in proses kontrollerde veya limitlerdeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) İn-proses kontrol limitlerinde küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Yeni in-proses kontrol ve limitlerinin ilişkili analitik prosedürleriyle birlikte eklenmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Anlamı olmayan veya artık kullanılmayan in-proses kontrolün çıkarılması	1, 2, 7, 9	1, 2, 5	IA
d) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli etkiye sahip olan bir in-proses kontrolün çıkarılması			II
e) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek onaylı in-proses kontrol limitlerinin genişletilmesi			II
f) Bir in-proses kontrole yönelik analitik prosedürün değiştirilmesi	2, 4, 6, 8	1, 7	IA
g) Bir in-proses kontrolün ilişkili analitik prosedürüyle birlikte değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 5	IB

Şartlar

1. Değişiklik, in-proses kontrolün incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan ve bir güvenlik veya kalite sorunu sonucundan kaynaklanmamalıdır (örn. kalifiye edilmemiş yeni bir safsızlık tespit edilmesi veya toplam safsızlık limitlerinde değişiklik).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	46/82

-
3. Tüm değişiklikler mevcut onaylı limitler aralığında olmalıdır.
 4. Analitik prosedür aynı kalır veya prosedürdeki değişiklikler küçük değişikliklerdir (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında değişiklik yapılabilir, ancak farklı bir kolon türü veya yöntem kullanılamaz).
 5. Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.
 6. Analitik prosedür biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir prosedür değildir.
 7. İn-proses kontrolü, kritik bir özelliğin kontrolü ilgili değildir, örneğin:
 - miktar tayini,
 - saflık,
 - safsızlıklar (üretimde artık çözücü kullanılmayan durumlarda)
 - kritik bir fiziksel özellik (örn. parçacık boyutu, görünür dansite ve vuruş dansitesi),
 - tanıma testi (hâlihazırda uygun bir alternatif kontrol mevcut değilse),
 - mikrobiyolojik kontrol (belirli dozaj formu için gerekli olmadığı durumlar hariç).
 8. Uygun çalışmalar ilgili kılavuzlar gereğince gerçekleştirilmiş olup güncellenen analitik prosedürün önceki analitik prosedüre en azından eşdeğer olduğunu göstermektedir.
 9. Bu değişiklik, parametrelerin ve kritik veya kritik olmayan özelliklerin test edilmesini azaltmak amacıyla kontrol stratejisinin revizyonu ile ilgili değildir.
-

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
 2. Mevcut ve önerilen in-proses kontrol ve limitlerinin karşılaştırmalı tablosu.
 3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik prosedürlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.
 4. Tüm spesifikasyon özellikleri için bitmiş ürünün iki üretim serisine ait seri analiz verileri.
 5. İn-proses kontrolün anlamlı olmadığını veya artık kullanılmadığını gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.
 6. Yeni in-proses kontrol ve limitlerinin gerekçelendirilmesi.
 7. Mevcut ve önerilen analitik prosedürlerin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı çalışma sonuçları veya karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, yeni bir analitik prosedürün eklenmesi durumunda geçerli değildir.
-

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	47/82

Q.II.c) Yardımcı Maddelerin Kontrolü

Q.II.c.1 Bir yardımcı maddenin spesifikasyon parametreleri veya kabul kriterlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı spesifikasyon kabul kriterleri dâhilinde değişiklik	1, 2, 4	1, 2	IA
b) Spesifikasyona, yeni bir spesifikasyonun ilişkili analitik prosedürüyle birlikte eklenmesi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Anlamli olmayan veya artık kullanılmayan bir spesifikasyonun çıkarılması	1, 2, 3, 7	1, 2, 6	IA
d) Onaylı spesifikasyon kabul kriterleri dışında değişiklik			II
e) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyonun çıkarılması			II
f) Yardımcı madde monografinin farmakopeye bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki bir farmakope spesifikasyonuna değişiklik		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
g) Bir spesifikasyonun ilişkili analitik prosedürüyle birlikte değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 7	IB

Şartlar

- Değişiklik, spesifikasyon kabul kriterlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
- Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan ve bir güvenilirlik veya kalite sorunu sonucundan kaynaklanmamalıdır (örn. kalifiye edilmemiş yeni bir safsızlık, toplam safsızlık limitlerinde değişiklik).
- Bu değişiklik, parametrelerin ve kritik veya kritik olmayan özelliklerin test edilmesini en aza indirmek amacıyla kontrol stratejisinin revizyonları ile ilgili değildir.
- Analitik prosedür değişmeden kalır veya analitik prosedürdeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.
- Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.
- Değişiklik genotoksik safsızlık ile ilgili değildir.
- Spesifikasyon, kritik bir parametrenin kontrolü ile ilgili değildir, örneğin:
 - miktar tayini,
 - saflık,
 - safsızlıklar (yardımcı maddenin üretiminde artık çözücü kullanılmadığı durumlar hariç),
 - kritik bir fiziksel özellik (örn. parçacık boyutu, görünür dansite ve vuruş dansitesi)
 - tanıma testi (hâlihazırda uygun bir alternatif kontrol uygulanmıyorsa),
 - su içeriği,
 - mikrobiyolojik kontrol (belirli dozaj formu için gerekli olmadığı durumlar hariç).

Belgeler

- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde)
- Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu
- İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik prosedürlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.
- Tüm spesifikasyonlar için yardımcı maddenin iki üretim serisine ait seri analiz verileri (aksi gerekçelendirilmedikçe)

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	48/82

biyolojik yardımcı maddeler veya yeni yardımcı maddeler için 3 üretim serisi sunulmalıdır).

5. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik hakkındaki güncel mevzuata göre biyoeşdeğerlik çalışması sunulmamasının gerekçesi.

6. Spesifikasyonun anlamlı olmadığını veya artık kullanılmadığını gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.

7. Yeni spesifikasyon ve kabul kriterlerinin gerekçesi.

Q.II.c.2 Yardımcı maddenin analitik prosedüründeki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir analitik prosedürdeki küçük değişiklik	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Bir analitik prosedürün çıkarılması	4	1	IA
c) Yardımcı madde için yeni bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal analitik yönteme geçilmesi veya yöntemin yenisiyle değiştirilmesi veya yöntemde anlamlı değişiklik			II
d) Analitik prosedürdeki diğer değişiklikler (değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)		1, 2	IB

Şartlar

- Uygun validasyon çalışmaları ilgili kılavuzlar gereğince gerçekleştirilmiş olup güncellenen analitik prosedürün önceki analitik prosedüre en azından eşdeğer olduğunu göstermektedir.
- Toplam safsızlık limitlerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır; kalifiye edilmemiş yeni bir safsızlık tespit edilmemiştir.
- Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında değişiklik yapılabilir, ancak farklı bir kolon türü veya yöntem kullanılamaz).
- Spesifikasyon için alternatif bir analitik prosedür halihazırda onaylanmıştır

Belgeler

- Analitik metodolojinin açıklaması, validasyon verilerinin özeti ve revize edilmiş spesifikasyonlar dâhil dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
- Mevcut ve önerilen analitik prosedürlerin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirildiyse, karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, yeni bir analitik prosedürün eklenmesi durumunda geçerli değildir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	49/82

Q.II.c.3 Bir etkin madde veya bitmiş ürünün üretiminde kullanılan, TSE (Bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riski taşıyan bir yardımcı madde veya reaktif kaynağındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) TSE riski taşıyan bir yardımcı madde veya reaktif kaynağından bitkisel veya sentetik kökenli materyale geçiş	1	1, 2, 3	IA
b) TSE kontaminasyonu riski taşımayan bir yardımcı madde veya reaktifin kaynağında değişiklik	1, 2	1, 3	IA
c) TSE riskli materyalin kaynağında değişiklik veya Avrupa Farmakopesi TSE uygunluk sertifikası kapsamına girmeyen bir TSE riskli materyalin eklenmesi			II

Şartlar

- Yardımcı madde ve bitmiş ürünün serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonları aynı kalır.
- Beşeri tıbbi ürünler yoluyla hayvan süngerimsi ensefalopati etkenlerinin bulaşma riskinin en aza indirilmesine ilişkin uluslararası mevzuatta belirtilen koşullara uyulması sağlanmalıdır.

Belgeler

- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
- Üretici veya ruhsat sahibi tarafından, materyalin tamamen bitkisel veya sentetik kaynaklı olduğuna dair beyan.
- Materyallerin eşdeğerliğinin ve bitmiş ürünün kalitesine herhangi bir etkisi olmadığına dair doğrulayıcı kanıtlar.

Q.II.c.4 Bir yardımcı maddenin (dosyada tanımlanmışsa) veya sentezindeki veya geri kazanımındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bir yardımcı maddenin sentezindeki veya geri kazanımındaki küçük değişiklik	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
b) Bitmiş ürünün kalitesini, güvenliğini veya etkililiğini etkileyebilecek, yardımcı maddenin üretim yeri, sentezi, üretimi veya geri kazanımında değişiklik			II
c) Yardımcı maddenin bir üretim prosesinin çıkarılması	4, 5	1	IA
d) Bir yardımcı maddenin üretimi veya testinden sorumlu bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi (dosyada belirtilmesi gerektiğinde)		1, 2	IB

Şartlar

- Sentez yolu/üretim prosesi ve spesifikasyonlar aynıdır ve kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde (ICH limitlerine uygun şekilde kontrol edilmesi koşuluyla kalıntı çözücüler hariç olmak üzere) veya fizikokimyasal özelliklerde değişiklik yoktur.
- Adjuvanlar hariçtir.
- Yardımcı madde biyolojik bir madde değildir.
- Çıkarma işlemi üretimle ilgili kritik kusurlardan kaynaklanmamalıdır.
- Daha önce onaylanan, en az bir üretim prosesi kalmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	50/82

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
2. Mevcut ve önerilen prosese göre veya mevcut ve önerilen üretici tarafından üretilen yardımcı maddenin minimum pilot ölçekli en az iki serisi (veya biyolojik yardımcı maddeler için aksi gerekçelendirilmedikçe 3 üretim serisi) için seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında).
3. Uygun olduğu durumda, bitmiş ürün için minimum pilot ölçekli en az iki seride karşılaştırmalı çözünme profili verileri sunulmalıdır. Bitkisel tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.
4. Yardımcı maddenin onaylı ve uygulanabildiği durumlarda yeni spesifikasyonları.

Q.II.d) Bitmiş Ürün Kontrolü

Q.II.d.1 Bitmiş ürünün spesifikasyonunda veya kabul kriterlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon kabul kriterleri dâhilinde değişiklik	1, 2, 4	1, 2	IA
b) Aşılar, kan ürünleri ve plazmadan elde edilen beşeri tıbbi için ürünler için spesifikasyon kabul kriterlerinde değişiklik	1, 2, 4	1, 2	IA _{DB}
c) İlgili analitik prosedür ve kabul kriterleri ile birlikte yeni bir spesifikasyonun eklenmesi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
d) Anlamli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örn. renklendirici veya tatlandırıcı bir maddenin koku ve tat veya tanıma testi gibi artık kullanılmayan bir parametresinin çıkarılması)	1, 2, 3, 7	1, 2, 5	IA
e) Bitmiş ürün spesifikasyon kabul kriterleri dışında kalan değişiklikler			II
f) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyonun çıkarılması			II
g) Avrupa Farmakopesi güncellenmiş genel monograf hükümlerine uyması için dosyanın güncellenmesi(*)	1, 2, 4, 6	1, 2	IA _{DB}
h) Mevcut onaylı yöntem olan Avrupa Farmakopesi 2.9.5 Kütle Tekdüzeliliği ya da Avrupa Farmakopesi 2.9.6 İçerik Tekdüzeliliği'nin Avrupa Farmakopesi 2.9.40 Dozaj Birimlerinin Tekdüzeliliği ile değiştirilmesi	1, 2, 8	1, 2, 4	IA
i) Spesifikasyon için, rutin test edilme sıklığından test sıklığında azaltmaya/periodyk teste ve tersi yönde değişiklik		1, 2, 7	IB
j) Bir spesifikasyonun analitik prosedürüyle birlikte değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 6	IB

Şartlar

1. Destekleyici dokümanlar başka bir prosedür dâhilinde değerlendirilip onaylanmadıkça, değişiklik, spesifikasyon kabul kriterlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan veya bir güvenlik veya kalite sorunu sonucundan kaynaklanmamalıdır (örn. kalifiye edilmemiş yeni bir safsızlık; toplam

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	51/82

safsızlık limitlerinde değişiklik).

3. Bu değişiklik, parametrelerin ve kritik veya kritik olmayan özelliklerin test edilmesini en aza indirmek amacıyla kontrol stratejisinin revizyonu ile ilgili değildir.

4. Analitik prosedür değişmeden kalır.

5. Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.

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

7. Belirli bir dozaj formu için spesifikasyon veya önerilen durum, kritik bir parametrenin kontrolü ile ilgili değildir. Örneğin:

- tanıma,
- miktar tayini,
- saflık,
- safsızlıklar (bitmiş ürünün üretiminde artık çözücünün kullanılmadığı durumlar hariç)
- kritik fiziksel özellikler (örn. sertlik, kaplanmamış tabletler için friyabilite, boyutlar)
- Avrupa Farmakopesi genel hükümlerine (İng: *general notices*) göre belli dozaj şekli için gerekli olan bir test;
- testin atlanması için herhangi bir talep.

8. Önerilen kontrol, Avrupa Farmakopesi 2.9.40 monografında yer alan Tablo 2.9.40-1 ile tamamen uyumludur ve Tablo 2.9.40.-1’de ilgili dozaj şekli için İçerik Tekdüzeligi testinin belirtildiği durumda, İçerik Tekdüzeligi testi yerine Kütle Değişkenliği testinin kullanılması şeklinde bir alternatif öneriyi içermez.

Belgeler

1. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
2. Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu
3. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik prosedürlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.
4. Tüm spesifikasyon özellikleri için bitmiş ürünün iki üretim serisine (aksi gerekçelendirilmedikçe, biyolojik maddeler için 3 üretim serisine) ait seri analizi verileri.
5. Spesifikasyonun anlamlı olmadığını veya geçersiz olduğunu gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.
6. Yeni spesifikasyonunve kabul kriterlerinin gerekçesi.
7. Spesifikasyonun test edilmesindeki değişiklik için ruhsat sahibinin gerekçesi.

Varyasyona konu spesifikasyon için test sıklığında azaltmaya/periodyk testlere geçiş, üretim prosesi kontrol altında olduğunda ve spesifikasyonlar dâhilinde, yeterli miktarda elde edilmiş verinin mevcudiyeti ile desteklenebildiğinde yapılabilir.

Test sıklığında azaltma/periodyk testlerden rutin testlere geçiş, atlama yapılan spesifikasyon için onaylanmış kabul kriterlerinin karşılanamadığını gösteren analitik verilerle desteklenmelidir.

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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	52/82

Q.II.d.2 Bitmiş ürünün analitik prosedüründe değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir analitik prosedürdeki küçük değişiklik	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Mevcut onaylı bir alternatif prosedürün olduğu durumlarda analitik prosedürün çıkarılması	4	1	IA
c) Bitmiş ürün için bir yeni bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal analitik yönteme geçilmesi veya yöntemin yenisiyle değiştirilmesi veya yöntemde yapılan önemli değişiklik			II
d) Bitmiş ürünün analitik prosedüründe diğer değişiklikler (yenisiyle değişiklik veya ilave edilmesi dâhil)		1, 2	IB
e) Farmakopenin güncellenmiş genel monografı ile uyumlu olması için analitik prosedürün güncellenmesi	2, 3, 5, 6	1	IA
f) Farmakopeye uygunluk amacıyla ruhsat dosyasında halihazırda yer alan ve artık kullanılmayan analitik prosedürün ve analitik prosedür numarasının dosyadan çıkarılması	2, 3, 5, 6	1	IA

Şartlar

1. Uygun validasyon çalışmaları ilgili kılavuzlar gereğince gerçekleştirilmiş olup güncellenen analitik prosedürün önceki prosedüre en azından eşdeğer olduğunu göstermektedir.
2. Toplam safsızlık limitlerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır (örn. kalifiye edilmemiş yeni bir safsızlık tespit edilmemiştir).
3. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında değişiklik yapılabilir, ancak farklı bir kolon türü veya yöntem kullanılamaz)
4. Spesifikasyon için alternatif bir analitik prosedür halihazırda onaylanmıştır.
5. Onaylı analitik prosedür halihazırda Farmakope genel monografına atıfta bulunmaktadır. Sunulan değişiklik, yapısı gereği küçük olan bir değişikliktir ve teknik dosyanın güncellenmesini gerektirmektedir.
6. Analitik prosedür biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir prosedür değildir

Belgeler

1. Analitik metodolojinin açıklaması, validasyon verilerinin özeti ve revize edilmiş spesifikasyonlar dâhil dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
2. Belirli bir spesifikasyon için mevcut analitik prosedürün yenisiyle değiştirilmesi ya da alternatif bir prosedür eklenmesi söz konusu ise mevcut ve önerilen analitik prosedürlerin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya gerekçelendirildiyse, karşılaştırmalı analiz sonuçları. Bu gereklilik, tamamen yeni bir analitik prosedürün eklenmesi durumunda geçerli değildir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	53/82

Q.II.d.3 Bitmiş ürünün üretiminde gerçek zamanlı serbest bırakma testleriyle ilişkili varyasyonlar	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
Gerçek zamanlı serbest bırakma test prosedürü eklenmesi, yenisiyle değiştirilmesi veya anlamlı değişikliği			II

Not: Biyolojik bitmiş ürünler için firma için referans standart/preparatlardaki değişiklikler için bkz. kategori Q.I.b.3 Biyolojik etkin maddeler için firma içi referans standart/preparatta değişiklik

Q.II.e) Kap- kapak Sistemi

Q.II.e.1 Bitmiş ürünün iç ambalajındaki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı bir ambalajın kalitatif ve kantitatif bileşiminde değişiklik			
1. Katı farmasötik şekiller	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 5	IA
2. Yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik şekiller		1, 2, 4, 5	IB
3. Steril sıvı bitmiş ürünler			II
4. Değişiklik, saklama koşullarında ilgili değişikliklerin ve/veya raf ömründe kısalmanın olduğu, daha az koruyucu bir ambalajla ilgilidir			II
b) Kap tipinde değişiklik veya yeni bir kap ilave edilmesi			
1. Katı, yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik şekiller		1, 2, 4, 5	IB
2. Steril bitmiş ürünler			II

Şartlar

- Değişiklik aynı ambalaj/kap tipi ile ilgilidir (örn. blisterden blistere)
- Önerilen ambalaj materyali, ilgili özellikleri bakımından onaylı materyale en azından eşdeğer olmalıdır.
- İlgili stabilite çalışmaları Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak başlatılmış ve ilgili stabilite parametreleri en az iki pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride değerlendirilmiş olup, uygulama sırasında başvuru sahibinin elinde en az üç aylık kabul edilebilir stabilite verisi elde edilmiş olmalıdır. Bununla birlikte, önerilen ambalaj mevcut ambalajdan daha dirençliyse (örn. daha kalın blister ambalaj), üç aylık stabilite verisinin hazır bulunması gerekmez. Bu çalışmalar tamamlanmalıdır ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa veriler önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulmalıdır.
- Bitmiş ürün biyolojik bitmiş ürün değildir.
- Bitmiş ürün steril değildir.

Belgeler

- Uygun şekilde değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölümleri (CTD biçiminde).
- Yeni ambalaj hakkında bilgiler (geçirgenlik, örn O₂, CO₂ nem hakkında karşılaştırmalı veriler). Uygun olduğu durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıda maddeleriyle temas eden plastik malzeme ve nesnelerle ilgili ulusal ve uluslararası mevzuata uygun şekilde olmak üzere içerik ile ambalaj materyali arasında hiçbir

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	54/82

etkileşim meydana gelmediğine (örn. önerilen materyal bileşenlerinin içeriğe karışmaması ve ambalaj içinde ürün bileşeni kaybı olmaması) dair kanıt sağlanmalıdır.

3. Gerekli stabilite çalışmalarının Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak (ilgili seri numaraları belirtilerek) ve ilgili olduğu hallerde, gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin elde edilmiş olduğuna ve mevcut verilerde herhangi bir sorun görülmediğine dair beyan. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

4. Stabilite kılavuzu doğrultusunda, ilgili stabilite parametreleri üzerinde, en az iki pilot veya endüstriyel ölçekli seride, en az 3 aylık bir süreyi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte bu çalışmaların tamamlanacağına ve değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışına çıkabilecek durumdaysa verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt sunulmalıdır..

5. Geçerliyse, mevcut ve önerilen iç ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırmalı tablosu.

Not: - Q.II.e.1.b ile ilgili olarak, ‘yeni farmasötik şekil’ meydana getiren herhangi bir değişikliğin bir çeşitleme başvurusu olarak sunulması gerekmektedir.

Q.II.e.2 Bitmiş ürünün kap veya kapak şeklinde veya boyutlarında değişiklik (iç ambalaj)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Steril olmayan bitmiş ürünler	1, 2, 3	1, 3	IA
b) Steril bitmiş ürünler		1, 2, 3	IB

Şartlar

- Kabın kalitatif ve kantitatif bileşiminde değişiklik yoktur.
- Değişiklik, bitmiş ürünün dağıtımını, kullanımını, güvenliğini veya stabilitesini etkileyen ambalaj materyalinin temel bir parçasını ilgilendirmez.
- Kabın ölü hacminde veya yüzey/hacim oranında bir değişiklik olması durumunda, ilgili kılavuzlara uygun olarak stabilite çalışmaları başlatılmış ve ilgili stabilite parametreleri en az bir pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seride değerlendirilmiş ve en az üç aylık stabilite verileri başvuru sahibi tarafından elde edilmiş olmalıdır. Ayrıca, çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

Belgeler

- Kap veya kapak materyalinin açıklaması, ayrıntılı çizimi ve bileşimi ile uygun olduğu durumlarda, kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/böümleri (CTD biçiminde).
 - Ürünün steril olması durumunda tekrar validasyon çalışmaları yapılmalıdır. Tekrar validasyon çalışmalarında kullanılan serilerin seri numaraları belirtilmelidir.
 - Kabın ölü hacminde bir değişiklik veya yüzey/hacim oranında bir değişiklik olması durumunda, gerekli stabilite çalışmalarının Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak başlatıldığına (ilgili seri numaraları belirtilerek) ve ilgili olduğu hallerde gerekli minimum kabul edilebilir stabilite verisinin (en az bir pilot ölçekli veya endüstriyel ölçekli seri için en az üç aylık stabilite verisi) başvuru sahibi tarafından Tip IA bildiriminin uygulanması ve Tip IB bildiriminin sunulması sırasında elde edilmiş olduğu ve elde edilen stabilite verisinde herhangi bir sorun olmadığına dair beyan sunulmalıdır..
- Çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanan raf ömrünün sonunda değerler spesifikasyonların dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir..

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	55/82

Q.II.e.3 Bitmiş ürün formülasyonu ile temas etmeyen iç ambalaj malzemesinin herhangi bir parçasında değişiklik (örn. flip-off kapakların rengi, ampullerdeki renk kodlu halkaları)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ürün bilgisilerini (kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği) etkileyen değişiklik	1	1	IA _{DB}
b) Ürün bilgilerini (kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği) etkilemeyen değişiklik	1	1	IA

Şartlar

1. Değişiklik, bitmiş ürünün dağıtımını, kullanımını, güvenliğini veya stabilitesini etkileyen ambalaj materyalinin bir parçasını ilgilendirmez.

Belgeler

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

Q.II.e.4 Bitmiş ürünün iç ambalajının spesifikasyonlarında veya kabul kriterlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Spesifikasyon kabul kriterlerinde değişiklik	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Bir spesifikasyonun ilişkili analitik prosedürüyle birlikte eklenmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 5	IA
c) Anlamı olmayan veya artık kullanılmayan bir spesifikasyonun çıkarılması	1, 2, 6	1, 2, 4	IA
d) Bir spesifikasyonun ilişkili analitik prosedürüyle değiştirilmesi		1, 2, 3	IB

Şartlar

- Değişiklik, spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün (örn. ruhsat başvurusu veya bir Tip II varyasyon prosedürü sırasında yapılmış) sonucu değildir.
- Bu değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklanmamaktadır ve bir güvenlik veya kalite sorunundan ortaya çıkmamıştır.
- Tüm değişiklikler mevcut onaylı kabul kriterleri aralığında olmalıdır.
- Analitik prosedür değişmeden kalır veya prosedürdeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.
- Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.
- Bu değişiklik, parametrelerin ve kritik veya kritik olmayan özelliklerin test edilmesini en aza indirmek amacıyla kontrol stratejisinin revizyonu ile ilgili değildir.

Belgeler

- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/böümleri (CTD biçiminde).
- Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu
- İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik prosedürlerin ve validasyon verilerinin ayrıntıları.
- Parametrenin anlamlı olmadığını veya artık kullanılmadığını olduğunu gösteren gerekçe/risk değerlendirmesi.
- Yeni spesifikasyonun ve kabul kriterlerinin gerekçesi.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	56/82

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

Şartlar

1. Uygun validasyon çalışmaları ilgili kılavuzlar gereğince gerçekleştirilmiş olup güncellenen analitik prosedürün önceki analitik prosedüre en azından eşdeğer olduğunu gösterilmelidir.
2. Analiz yöntemi aynı kalmalıdır (örn. kolon uzunluğu veya sıcaklığında değişiklik yapılabilir, ancak farklı bir kolon türü veya yöntem kullanılamaz).
3. Yeni analitik prosedür yeni bir standart olmayan teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili değildir.
4. Spesifikasyon için alternatif bir analitik prosedür halihazırda onaylanmıştır.

Belgeler

1. Analitik metodolojinin açıklaması ve validasyon verilerinin özeti dâhil dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).
2. Mevcut ve önerilen analitik prosedürlerin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı validasyon sonuçları (veya gerekçelendirildiyse, karşılaştırmalı analiz sonuçları). Bu gereklilik, yeni bir analitik prosedürün eklenmesi durumunda geçerli değildir.

Q.II.e.6 Bitmiş ürünün ambalaj boyutunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Yeni bir ambalaj boyutunun piyasaya sürülmesi veya bir ambalajdaki birim sayısında (örn. tabletler, ampuller vb.) değişiklik			
1. Mevcut onaylı ambalaj boyutları aralığındaki değişiklik	1, 2	1, 3	IA _{DB}
2. Mevcut onaylı ambalaj boyutları aralığı dışındaki değişiklik		1, 2, 3	IB
b) Ambalaj boyutu/boyutlarının çıkarılması	3	1, 2	IA
c) Steril çok dozlu (veya kısmi kullanıma yönelik tek dozlu) parenteral beşeri tıbbi ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklik			II
d) Parenteral olmayan çok dozlu (veya kısmi kullanıma yönelik tek dozlu) ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklik		1, 2, 3	IB

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	57/82

e) Dosyada halihazırda kayıtlı olan bir ambalaj boyutu için takvimlendirilmiş ambalaj ekleme veya takvimlendirilmiş ambalajda değişiklik	2	1	IA _{DB}
--	---	---	------------------

Şartlar

- Yeni ambalaj büyüklüğü, kısa ürün bilgilerinde onaylandığı şekilde, pozoloji ve tedavi süresiyle tutarlı olmalıdır.
- İç ambalaj materyali aynı kalmalıdır.
- Geriye kalan ürün/ürünler, kısa ürün bilgilerinde belirtildiği gibi, dozlama talimatları ve tedavi süresi için yeterli olmalıdır.

Belgeler

- Uygun şekilde değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği de dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
- Yeni/geriye kalan ambalaj büyüklüğünün kısa ürün bilgilerinde onaylandığı şekilde, dozaj rejimiyle ve kullanım süresiyle tutarlı olduğunu gösteren gerekçe.
- Stabilite parametrelerinin etkilenebileceği ürünler için stabilite kılavuzu doğrultusunda çalışmaların yürütüleceğine dair beyan. Değerler spesifikasyonların dışındaysa veya spesifikasyonların dışında olabilecek durumdaysa, verilerin önerilen faaliyet planıyla birlikte derhâl Kuruma sunulacağı taahhüt edilmelidir..

Not: Q.II.e.6.c) ve d) ile ilgili olarak, “yitilik” değişikliği meydana getiren herhangi bir değişikliğin bir Çeşitleme başvurusu olarak sunulması gerekmektedir.

Q.II.e.7 Üretici, sterilizasyon prosesi veya ambalaj bileşenleri tedarikçisinde değişiklik (dosyada belirtilmişse)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Üretici veya tedarikçi eklenmesi veya değiştirilmesi	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Bir ambalaj bileşeninin sterilizasyonundan sorumlu bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi veya sterilizasyon prosesinde değişiklik		3, 4	IB

Şartlar

- Ambalaj bileşeni çıkarılmamıştır.
- Ambalaj bileşenlerinin kalitatif ve kantitatif bileşimi ve tasarım spesifikasyonları aynı kalmaktadır.
- Spesifikasyonlar ve kalite kontrol analitik prosedürü en azından eşdeğerdir.
- Sterilizasyon yöntemi ve koşulları, uygulanabilirse, aynı kalmalıdır.

Belgeler

- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).
- Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu, uygulanabilirse.
- Sterilizasyon yöntemi ve sterilizasyon döngüsünün açıklaması. Sterilizasyon döngüsü, Farmakopede belirtilen referans koşullarını kullanmıyorsa, sterilizasyon döngüsünün validasyonu sunulmalıdır.
- Bitmiş ürün, etkin madde, yardımcı madde ve iç ambalajın sterilizasyonu ile ilgili kılavuza göre, sterilizasyonun GMP veya ilgili ISO standartlarına uygun olarak gerçekleştirildiğine ve onaylandığına dair kanıtlayıcı dokümanlar.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	58/82

Q.II.e.8 Dosyada belirtilmişse, bitmiş ürünün dış ambalaj bileşeninde değişiklik (değiştirme, ekleme veya çıkarma dâhil)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2, 3, 4	1	IA

Şartlar

1. Dış ambalajın, bitmiş ürünün stabilitesi üzerinde işlevsel bir rolü yoktur veya varsa, mevcut onaylı ambalajdan daha az koruyucu değildir.
2. Değiştirilen ambalaj bileşeni, bitmiş ürünün onaylı saklama koşullarında saklanması için yeterli ve uygun olmalıdır.
3. Değişiklik önceki ambalaj bileşeninin kritik kusurlarından kaynaklanmamalıdır.
4. Bu değişiklik, bitmiş ürünün üretimi veya saklanması sırasında meydana gelen beklenmedik olayların bir sonucu değildir.

Belgeler

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

Q.II.f) Stabillite

Q.II.f.1 Bitmiş ürünün raf ömründeki veya saklama koşullarındaki değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bitmiş ürünün raf ömrünün kısaltılması			
1. Piyasaya verilecek ambalajda	1	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
2. İlk kez açıldıktan sonra	1	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
3. Seyreltme veya rekonstitüsyondan sonra	1	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
b) Bitmiş ürünün raf ömrünün uzatılması			
1. Piyasaya verilecek ambalajda (stabillite protokolü ile tam uyumlu, gerçek zamanlı verilerle desteklenen)	3, 4, 5	1, 2, 3	IA _{DB}
2. İlk kez açıldıktan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenen)		1, 2, 3	IB
3. Seyreltme veya rekonstitüsyondan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenen)		1, 2, 3	IB
4. İlgili stabillite kılavuzlarına uygun olmayan ekstrapolasyon veya stabillite modellemesine dayalı olarak bitmiş ürünün raf ömrünün uzatılması			II
5. İlgili stabillite kılavuzlarına uygun olarak stabillite verilerinin ekstrapolasyonuna dayalı olarak bitmiş ürünün raf ömrünün uzatılması		1, 2, 3	IB

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	59/82

c) Biyolojik bitmiş ürünün saklama koşullarında değişiklik			II
d) Bitmiş ürün ya da seyreltilmiş/rekonstitüe ürünün saklama koşullarında değişiklik		1, 2, 3	IB
e) Bitmiş ürünün onaylı stabilite protokolünde değişiklik	1, 2	1, 4	IA

Şartlar

- Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya stabilite ile ilgili durumlardan kaynaklanmamalıdır.
- Değişiklik, test edilen parametrelerin kabul kriterlerinde genişletme, stabilite göstergeli bir parametrenin çıkarılması veya test sıklığının azaltılmasıyla ilgili değildir.
- Stabilite çalışmaları halihazırda onaylanmış stabilite protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Gerçek zamanlı veriler sunulur. Tüm seriler tüm zaman noktalarında önceden tanımlanmış spesifikasyonları karşılar. Hiçbir beklenmedik trend gözlemlenmemiştir.
- Ürün biyolojik veya bitkisel bitmiş ürün değildir.
- Ürün hemen salım sağlayan film kaplı tablettir.

Belgeler

- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde). Ek olarak, ilgili stabilite kılavuzlarına uygun olarak, onaylanmış ambalaj malzemesindeki bitmiş ürünün üç pilot ölçekli serisi (*) üzerinde veya ilk açılma /rekonstitüsyon sonrasında iki seri üzerinde gerçekleştirilen uygun stabilite çalışmalarının sonuçları sunulmalıdır. Uygulanabilir olduğunda, uygun mikrobiyolojik testlerin sonuçları da dâhil edilmelidir.
- Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği
- Onaylı bitmiş ürün raf ömrü spesifikasyonlarıve uygulanabilir olduğu durumlarda, seyreltme/rekonstitüsyon veya ilk açılma sonrası spesifikasyonları
- Önerilen değişikliklere ilişkin gerekçe.

Not: * Pilot ölçekli seriler, üretim ölçekli seriler ile raf ömrünün doğrulanacağına yönelik bir taahhülle kabul edilebilir. Kurum gerekli olduğu durumlarda pilot serinin üretim serisini yansıttığını gösteren bilimsel kanıtlar talep edebilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	60/82

Q.II.g) Ek düzenleyiciler

Q.II.g.1 Bitmiş ürün için yeni bir tasarım alanının eklenmesi veya onaylanmış bir tasarım alanının genişletilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ortaya çıkan in proses kontroller veya analitik prosedürler dâhil olmak üzere, bitmiş ürünün üretim prosesindeki bir veya birden çok unit operasyon için yeni tasarım alanı		1, 2, 3	II
b) Bir yardımcı madde, ara ürün veya bitmiş ürünün analitik prosedürü için yeni tasarım alanı		1, 2, 3	IB
c) Bitmiş ürün için onaylanmış tasarım alanının veya yardımcı maddeler, ara ürünler veya bitmiş ürün için analitik prosedürdeki değişiklikler veya genişletilmesi		1, 2, 3	IB

Belgeler

1. Tasarım alanı ilgili Avrupa ve uluslararası bilimsel kılavuzlara uygun olarak geliştirilmiştir. Bitmiş ürünün kritik kalite özelliklerine ilişkin materyal özellikleri ve proses parametrelerinin sistematik bir şekilde anlaşıldığını gösteren ürün ve proses geliştirme çalışmalarının sonuçları (uygun olduğu hallerde risk değerlendirmesi ve çok değişkenli çalışmalar dâhil).
2. Önerilen aralıkları ve limitleri ile birlikte değişkenleri (uygun olduğu şekilde malzeme özellikleri ve proses parametrelerini de) içerecek şekilde tasarım alanının tablo formatında veya matematiksel denklem şeklinde açıklaması.
3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).

Q.II.g.2 Bitmiş ürünle ilgili olarak onay sonrası değişiklik yönetim protokolünün sunulması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3	II

Belgeler

1. Önerilen değişikliğin ayrıntılı tanımı.
2. Bitmiş ürünle ilgili onay sonrası değişiklik yönetim protokolü.
3. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).

Q.II.g.3 Bitmiş ürünle ilgili olarak bir onaylı değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA

Şartlar

1. Bitmiş ürünle ilgili onaylı değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması, protokolde açıklanan değişikliğin /değişikliklerin uygulanması sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan veya spesifikasyon dışı sonuçlardan kaynaklanmamalıdır ve dosyadaki daha önce onaylı bilgiler üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	61/82

Belgeler

- Önerilen çıkarma işleminin gerekçesi.
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).

Q.II.g.4 Onaylı değişiklik yönetim protokolündeki değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı değişiklik yönetim protokolündeki büyük değişiklikler			II
b) Onaylı değişiklik yönetim protokolünde, protokolde tanımlanan stratejiyi değiştirmeyen küçük değişiklikler		1	IB

Belgeler

- Herhangi bir değişikliğin mevcut onaylı sınırlar dâhilinde olması gerektiğine dair beyan. Ayrıca biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler için karşılaştırılabilirlik değerlendirmesinin gerekli olmadığına dair beyan.

Q.II.g.5 Onay sonrası değişiklik yönetim protokolünde (Ing: <i>post-approval change management protocol, PACMP</i>) önerilen değişikliklerin uygulanması	Karşlanması gereken koşullar	Sunulması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Tip IA bildiriyle PACMP'de öngörülen değişikliklerin uygulanması	1	1, 2, 3, 4	IA
b) Tip IA _{DB} bildiriyle PACMP'de öngörülen değişikliklerin uygulanması	2	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
c) Tip IB bildiriyle PACMP'de öngörülen değişikliklerin uygulanması		1, 2, 3, 4	IB

Şartlar

- Önerilen değişiklik, uygulama sonrasında 12 ay içinde bildirimde bulunulmasını gerektiren onay sonrası değişiklik yönetimi protokolüne tam olarak uygun olarak gerçekleştirilmiştir.
- Önerilen değişiklik, uygulama sonrasında derhal bildirimde bulunulmasını gerektiren onay sonrası değişiklik yönetimi protokolüne tam olarak uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Belgeler

- Onay sonrası değişiklik yönetim protokolünün ilgili bölümlerinin belirtilerek sunulması.
- Değişikliğin onaylı sonrası değişiklik yönetim protokolüne uygun olduğuna ve çalışma sonuçlarının protokolde(*) belirtilen kabul kriterlerini karşıladığına dair beyan.
- Onay sonrası değişiklik yönetim protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları ve diğer destekleyici belgeler.
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölmeleri (CTD biçiminde).

Not: (*) Protokoldeki kabul kriterleri veya diğer koşullar karşılanmadığında, değişiklik bu kategoride bir varyasyon olarak uygulanamaz ve bunun yerine PACMP olmadan ilgili kategoride bir varyasyon olarak sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	62/82

Q.II.g.6 Bitmiş ürünle ilgili ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinin (Ing: <i>product lifecycle management document, PLCM</i>) eklenmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3	II

Belgeler

- Ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinin içeriği, ilgili Avrupa ve uluslararası bilimsel kılavuzlara uygun olarak geliştirilmiştir. Materyal özellikleri ve proses parametrelerinin bitmiş ürünün kritik kalite özelliklerini nasıl etkilediğine dair sistematik bir anlayışı gösteren ürün, proses ve analitik geliştirme çalışmalarının sonuçları (uygun olduğu hallerde risk değerlendirmesi ve çok değişkenli çalışmalar dâhil).
- Ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesi, malzeme özellikleri, kalite özellikleri ve proses parametreleri (veya analitik prosedür parametreleri), bunların önerilen limitleri ve aralıkları ile gelecekteki varyasyon raporlama kategorilerinin tablo formatında bir açıklamasını içerir.
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).

Q.II.g.7 Onaylanmış ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesine (Ing: <i>product lifecycle management document, PLCM</i>) uygun olarak bitmiş ürünle ilgili değişiklikler	Karşlanması gereken koşullar	Sunulması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylı bir PLCM doğrultusunda bitmiş üründe yapılan büyük değişiklik		1, 2, 3	II
b) Onaylı bir PLCM doğrultusunda bitmiş üründe yapılan küçük değişiklik	1	1, 2, 3	IA
c) Onaylı bir PLCM doğrultusunda bitmiş üründe yapılan küçük değişiklik	2	1, 2, 3	IA _{DB}
d) Onaylı bir PLCM doğrultusunda bitmiş üründe yapılan küçük değişiklik		1, 2, 3	IB

Şartlar

- Değişiklik, ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinde, uygulamadan sonraki 12 ay içinde bildirim gerektiren Tip IA varyasyonu olarak öngörülmüştür.
- Değişiklik, ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinde, uygulamadan sonra derhal bildirim gerektiren Tip IA_{DB} varyasyonu olarak öngörülmüştür.

Belgeler

- Önerilen değişikliklerin özeti ve gerekçesi, mevcut ve önerilen durumu açıkça tanımlayan ve destekleyici belgeler.
- İlgili bölümleri değiştirilmiş, güncellenmiş bir ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesi (PLCM).
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri (CTD biçiminde).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	63/82

Q.II.g.8 Bitmiş ürün ile ilgili onaylanmış ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesinde (İng: <i>product lifecycle management document, PLCM</i>) yapılan değişiklikler	Karşlanması gereken koşullar	Sunulması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Onaylanmış bir PLCM'de yapılan büyük değişiklikler			II
b) Onaylanmış bir PLCM'de yapılan küçük değişiklikler		1, 2, 3	IB

Belgeler

- Önerilen değişikliklerin özeti ve gerekçesi, mevcut ve önerilen durumu açıkça tanımlayan ve destekleyici belgeler.
- İlgili bölümleri değiştirilmiş, güncellenmiş bir ürün yaşam döngüsü yönetimi belgesi (PLCM).
- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).

Q.II.h) Beklenmedik Ajanların Güvenliliği

Q.II.h.1 “Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi” Bilgilerinde güncelleme	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bir veya birden fazla beklenmedik ajan için üretim adımlarıyla ilgili ilk kez araştırılan çalışmalar			II
b) Daha önce dosyada bildirilen üretim adımları ve beklenmedik ajanlarla ilgili geçerli olmayan çalışmaların yenisiyle değiştirilmesi			
1. Daha yüksek riskle sonuçlanan risk değerlendirmesi değişikliği ile birlikte			II
2. Eşdeğer veya daha düşük riskle sonuçlanan risk değerlendirmesi değişikliği ile birlikte		1, 2, 3	IB
3. Risk değerlendirmesi değişikliği olmadan		1, 3, 4	IB

Belgeler

- Üretim adımlarının beklenmedik ajanları etkisiz hale getirme/azaltma kapasitesini araştırmaya yönelik yeni çalışmaların sunulması dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri.
- Çalışmaların risk değerlendirmesini eşdeğer veya daha düşük riskle sonuçlanacak şekilde değiştirdiğine dair gerekçe.
- Uygulanabilir olduğu durumda, değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj bilgileri.
- Çalışmaların risk değerlendirmesini değiştirmediklerine dair gerekçe.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	64/82

Q.III. CEP/TSE/MONOGRAFLAR

Q.III.1 Yeni veya güncellenmiş bir Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) sunulması veya Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
- Bir etkin madde için; - Etkin madde üretim sürecinde kullanılan bir başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün için; - Bir yardımcı madde için;			
a) İlgili Avrupa Farmakopesi monografı için Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası (*)			
1. Yeni bir uygunluk sertifikası (değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
2. Onaylı bir uygunluk sertifikasının güncellenmesi	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4	IA
3. Uygunluk sertifikasının/sertifikalarının dosyadan çıkarılması	8	2	IA
4. Sentezin son adımlarında suyun kullanıldığı ve materyalin endotoksin içermediğinin belirtilmediği durumlarda, steril bir beşeri tıbbi üründe kullanılacak steril olmayan etkin madde için yeni sertifika		1, 2, 3, 4, 5	IB
5. Bitkisel etkin madde için yeni veya güncellenmiş bir uygunluk sertifikası		1, 2, 4, 6	IB
b) Etkin madde, başlangıç maddesi, reaktif, ara ürün veya yardımcı madde için Avrupa Farmakopesi TSE uygunluk sertifikası			
1. Bir etkin madde için yeni TSE sertifikası (değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA _{DB}
2. Bir başlangıç maddesi, reaktif, ara ürün, yardımcı madde için yeni TSE sertifikası (değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
3. Onaylı bir TSE sertifikasının güncellenmesi	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
4. TSE sertifikasının/sertifikalarının dosyadan çıkarılması	8	7	IA
5. Beklenmeyen ajanlarla potansiyel kontaminasyona ilişkin risk değerlendirmesinin gerektiği, insan veya hayvan kaynaklı materyaller kullanılan yeni/güncellenmiş TSE sertifikası			II

Şartlar

1. Etkin maddenin yeni kaynağının veya etkin maddedeki değişikliklerin bitmiş ürün üzerindeki etkisi, ruhsat sahibi/bitmiş ürün üreticisi tarafından değerlendirilmiş ve bitmiş ürünün kritik kalite özellikleri veya bileşiminde (örn.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	65/82

etkin madde karışımı) herhangi bir değişiklik olmamıştır. Bitmiş ürün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları aynı kalmaktadır.

2. Safsızlıklar için CEP sahibi (*holder*)/bitmiş ürün üreticisinin etkin madde spesifikasyonları aynı kalmaktadır. Buna organik safsızlıklar, kalıntı çözücüler, mutajenik safsızlıklar (nitrozaminler dâhil) ve elementel safsızlıklar dâhildir. Safsızlık limitlerinin daraltılması, Avrupa Farmakopesi'ne göre safsızlıkların veya ICH Q3C'ye göre kalıntı çözücülerin spesifikasyonlarındaki değişiklikler dâhil değildir.

3. CEP sahibi (*holder*)/bitmiş ürün üreticisi etkin madde spesifikasyonu, polimorfizm, hidrasyon durumu, partikül büyüklüğü profili gibi bitmiş ürün kalitesini etkileyebilecek diğer özel gereklilikler açısından değişmez.

4. Etkin madde, başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünün üretim prosesi, viral güvenlik verilerinin değerlendirilmesini gerektiren insan veya hayvan kaynaklı maddelerin kullanımını içermez veya içeriyorsa, CEP/TSE Sertifikasının güncellenmesi yalnızca idari değişikliklerden kaynaklanmaktadır.

5. Yalnızca etkin madde için; Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasında tekrar test periyodu bulunmuyorsa veya tekrar test periyodunu desteklemek üzere olan veriler dosyada sunulmadıysa etkin madde kullanımdan hemen önce test edilecektir.

6. Etkin madde/başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün/yardımcı madde steril değildir.

7. Kemiklerden üretilen jelatin, parenteral kullanıma yönelik bir beşeri tıbbi üründe kullanılacaksa, ülkenin düzenlemelerine uygun olarak üretilmelidir.

8. Aynı madde için en az bir üretici dosyada kalır.

9. Etkin madde steril bir madde değilse ancak steril bitmiş üründe kullanılacaksa, CEP'e göre, sentezin son aşamalarında su kullanılmamalıdır; kullanılması durumunda ise, etkin madde bakteriyel endotoksinler ve mikrobiyolojik kalite ile ilgili ulusal ve uluslararası farmasötik kullanım amaçlı su mevzuatı gerekliliklerini karşılamalıdır.

Belgeler

1. Güncel Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası (CEP) ve erişim mektubunun (varsa) kopyası.

2. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde). Bu şunları içermelidir:

- Etkin maddenin üreticilerinin (mevcut ve önerilen tüm üretici bilgilerini içerecek şekilde) güncellenmiş ve bilgilerin tümünü içeren, ruhsat sahibi/bitmiş ürün üreticisi listesi (Bölüm 3.2.S.2.1).

-Mevcut ve önerilen bilgilerin tümünü içeren CEP sahibi/bitmiş ürün üreticisi etkin madde spesifikasyonları (Bölüm 3.2.S.4.1). Bitmiş ürün üreticisinin Avrupa Farmakopesi monografından veya CEP sahibi tarafından kullanılanlardan farklı analitik prosedürler kullandığı durumlarda, analitik yöntemler ve yöntemlerin doğrulamasını içeren dokümantasyon.

- CEP sahibi/bitmiş ürün üreticisi tarafından gerçekleştirilen seri analiz sonuçları (Bölüm 3.2.S.4.4)

3. Uygulanabilir olduğu durumlarda, etkin maddenin/yardımcı maddenin üretiminde kullanılanlar da dâhil olmak üzere TSE ile ilgili mevzuat kapsamına giren tüm materyallerle ilgili bilgi sağlayan bir belge. Bu gibi materyaller için üreticinin adı, materyalin türetildiği türler ve dokular, kaynak hayvanların menşei ülkesi ve kullanım bilgileri dâhil edilmelidir.

4. Güncel ulusal ruhsatlandırma mevzuatına göre, yeni eklenen ya da değiştirilen ilgili üretim veya test faaliyetleri için iyi imalat uygulamalarına uygun üretim yaptığını gösterir Kurum tarafından kabul edilen bilgi, belge veya beyanlar.

5. Etkin maddenin sentezinin son aşamalarında kullanılan suyun veya etkin maddenin kendisinin, bakteriyel endotoksinler ve mikrobiyolojik kalite ile ilgili ulusal ve uluslararası farmasötik kullanım için su mevzuatının ilgili gerekliliklerine uygunluğunu doğrulayan yeterli kanıt.

6. Bitkisel etkin maddeler için, spesifikasyonlar ve kritik kalite özellikleri ile ilgili ayrıntılı bir karşılaştırma (örn. ekstratlar için: bitkisel başlangıç maddesine atıf (bilimsel binominal adlandırma ve bitki kısmı dâhil), fiziksel durum, ekstraksiyon çözücüsü (doğası ve konsantrasyonu), drog ekstraksiyon oranı (DER) ve üretim prosesi (tablo formatında tüm üretim adımlarının karşılaştırması dâhil).

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

(*) Not: Uygunluk sertifikası (CEP) ile desteklenen etkin maddeler için, aşağıdaki senaryolarda Q.I. kapsamı altında

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	66/82

ayrı bir varyasyon gereklidir:

- CEP'de (Q.I.a) yer almayan tesisleri (örn. mikronizasyon veya kontrol/test tesisleri) dosyaya eklemek veya değiştirmek için,

- Bitmiş ürün üreticisi tarafından kullanılan firma içi analitik prosedürler CEP'de (Q.I.b) yer almıyorsa, bu analitik prosedürleri dosyaya eklemek veya değiştirmek için,

- CEP'de tekrar test periyodu belirtilmemişse, tekrar test periyodunu dosyaya eklemek veya değiştirmek (Q.I.d) için.

Q.III.2 Farmakopeye uygunluk için değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Önceden farmakopeye yer almayan bir maddenin farmakopeye eklenmesi ile spesifikasyonlarda farmakopeye uyum için yapılan değişiklikler			
1. Etkin madde	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA_{DB}
2. Yardımcı madde/etkin madde başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün/iç ambalaj	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Farmakopenin ilgili monografındaki bir güncellemeye uyum için yapılan değişiklikler	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
c) Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki farmakope spesifikasyonlarından belirtilen farmakopelere geçiş için yapılan değişiklikler	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
d) Bitkisel etkin madde veya bitkisel başlangıç maddesi ile ilgili değişiklik		1, 2, 3, 4, 5	IB

Şartlar

- Değişiklik, farmakopeye tam uyum amacıyla yapılmıştır. Spesifikasyondaki tüm analitik prosedürler değişiklikten sonra farmakope standardına uygun olmalıdır (ek prosedürler hariç).
- Farmakopeye ek olarak yer alan ürünlere özgü spesifikasyonlar değişmemiştir (örn. partikül boyutu profilleri, polimorfik form, biyoanalizler veya agregatlar).
- Güncellenen spesifikasyonlar mevcut spesifikasyonlardan daha dar olmadığı sürece, kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde önemli bir değişiklik yoktur.
- Yeni veya değiştirilen farmakope analitik prosedürünün uygunluğu, farmakopeye belirtilen koşullar altında doğrulanmıştır.

Belgeler

- Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).
- Mevcut ve önerilen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu
- Yeni spesifikasyondaki tüm analitik prosedürler için ilgili maddenin iki üretim serisine ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında) ve ayrıca, uygun olduğu durumlarda, en az bir pilot seride bitmiş ürün için karşılaştırmalı çözünme profili verileri. Bitkisel bitmiş ürünler için, karşılaştırmalı dağılma verileri kabul edilebilir.
- Maddeyi kontrol etmek için monografin uygunluğunu gösteren veriler (örn. potansiyel safsızlıkların monografin şeffaflık notu ile karşılaştırılması).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	67/82

5. Bitkisel etkin maddeler için, spesifikasyonlar ve kritik kalite özellikleri ile ilgili ayrıntılı bir karşılaştırma (örn. ekstrakter için: bitkisel başlangıç maddesine atıf (bilimsel binominal adlandırma ve bitki kısmı dâhil), fiziksel durum, ekstraksiyon çözücüsü (doğası ve konsantrasyonu), drog ekstraksiyon oranı (DER) ve üretim prosesi sunulmalıdır.

(*)Not: Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün mevcut ruhsat dosyasında “güncel farmakope” kaynak gösteriliyorsa, farmakopedeki güncellemeden kaynaklı değişikliğin Kuruma bildirilme gerekliliği yoktur.

Q.IV. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN İLE BİRLİKTE SUNULAN TIBBİ CİHAZLAR

Not: Tıbbi cihazlarda yapılan değişiklikler, tıbbi cihaz aynı zamanda bir kap-kapak sistemi (örn. iç ambalaj) bileşeni olarak da işlev görse bile, uygun Q.IV sınıflandırması altında sunulmalıdır.

Q.IV.1 Tıbbi ürünle birlikte sunulan veya ürün bilgilerinde* atıfta bulunulan bir cihazda yapılan değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
* kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği			
a) Ürünle birlikte sunulan cihazın veya ürün bilgilerinde atıfta bulunulan cihazın ya da cihazın üreticisinin/tedarikçisinin eklenmesi veya değiştirilmesi	1, 2, 3, 5	1, 2, 3	IA _{DB}
b) Müstahzarın uygulanmasını, kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek, ürünle birlikte sunulan veya ürün bilgilerinde atıfta bulunulan bir cihazın eklenmesi, değiştirilmesi veya diğer değişiklikler			II
c) Ürünle birlikte sunulan veya ürün bilgilerinde atıfta bulunulan bir cihazın çıkarılması	3, 4, 5	1, 4	IA _{DB}
d) Ürünle birlikte sunulan veya ürün bilgilerinde atıfta bulunulan bir cihazda, tıbbi ürünün uygulanmasını, kalitesini, güvenliğini, etkinliğini veya cihazın kullanılabilirliğini etkilemeyen küçük bir değişiklik	3, 5	1	IA

Şartlar

- Değişiklik, müstahzarın uygulanması, kalitesi, güvenliliği veya etkililiği veya cihazın kullanılabilirliği üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir.
- Uyumluluk çalışmaları tamamlanmış olup, cihaz tıbbi ürünle uyumludur.
- Değişiklik, ürün bilgilerinin önemli ölçüde değiştirilmesine yol açmamalıdır.
- Beşeri tıbbi ürün, değişiklikten sonra hala güvenlidir ve gereken dozu doğru bir şekilde verilebiliyor olmalıdır.
- Tıbbi ürünün Risk Yönetim Planına bir etkisi yoktur.

Belgeler

- Uygun olan durumlarda, cihaz materyalinin tanımı, çizimi ve bileşimi, uygunluk ve kullanılabilirlik çalışmaları dâhil olmak üzere, dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde).
- Ürünle birlikte sunulan tıbbi cihazın eklenmesi/değiştirilmesi ya da cihazın üreticisinin/tedarikçisinin eklenmesi/değiştirilmesi için, ilgili standartların karşılandığını gösteren kanıtlar. Örneğin, AB uygunluk beyanı veya uygun olduğu durumlarda, CE sertifikası veya ilgili “Genel Güvenlilik ve Performans Gerekliliklerine” uygunluğu teyit eden özet bilgiler gibi diğer uygun belgeler.
- Uygun olduğu şekilde, cihazın performansını, güvenliğini ve uyumluluğunu gösteren veriler.
- Cihazın dosyadan çıkarılmasının gerekçesi.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	68/82

Q.IV.2. Bütünleşik bir tıbbi cihazda (ya da cihazın parçasında) yapılan değişiklikler	Karşılanması gereken koşullar	Sunulması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Tıbbi ürünün doz iletimi, kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek, bütünleşik bir tıbbi cihazın (ya da cihazın parçasının) eklenmesi veya değiştirilmesi ya da bütünleşik bir tıbbi cihazın malzemeleri veya tasarımı veya performans özelliklerinde yapılan önemli değişiklikler.			II
b) Tıbbi ürünün performansı, doz iletimi, kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olmayan bütünleşik bir tıbbi cihazın (ya da cihazın parçasının) eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2	IB
c) Bir yitiliğin veya farmasötik şeklin değişikliğine yol açmayan bütünleşik bir tıbbi cihazın (ya da cihazın parçasının) dosyadan çıkarılması	1, 2	1	IA_{DB}
d) Tıbbi ürünle temas etmeyen bir cihazın (ya da cihazın parçasının) malzemesinin değiştirilmesi	3, 4	1, 2	IA
e) Tıbbi ürünün performansı, güvenliliği, kalitesi veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olmayan ve viral güvenlilik verileri ya da TSE riski değerlendirmesi gerektiren insan veya hayvan kaynaklı maddeler içermeyen, tıbbi ürünle temas eden bir cihazın (ya da cihazın parçasının) malzemesinin değiştirilmesi		1, 2, 3, 4	IB
f) Bütünleşik bir tıbbi cihaz için mevcut cihazın (ya da cihazın parçasının) tedarikçisinin/üreticisinin eklenmesi veya değiştirilmesi	5,6	1,2	IA
g) Cihazın (ya da parçasının) sterilizasyonundan sorumlu bir tesisin eklenmesi veya değiştirilmesi veya cihazın (ya da parçasının) sterilizasyon prosesinde değişiklik yapılması (cihaz ya da parçası steril olarak tedarik ediliyorsa)		1, 2, 5, 6	IB
h) Bütünleşik bir tıbbi cihazda (ya da cihazın parçasında) yapılan diğer küçük değişiklikler	3, 4	1, 2	IA

Şartlar

1. Beşeri tıbbi ürün, değişiklikten sonra hala güvenlidir ve gereken dozu doğru bir şekilde verilebiliyor olmalıdır.
2. Tıbbi cihazda yapılan değişikliğin yitilik ve farmasötik şekil üzerinde etkisi yoktur.
3. Bu değişiklik, bitmiş ürünün performansı, doz iletimi, güvenliliği veya kalitesi üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir. İşlevsellik aynı kalmalıdır.
4. Ürün bilgilerinde önemli bir değişiklik yoktur.
5. Cihazda (ya da cihazın parçasında) değişiklik yoktur.
6. Tedarikçi/üretici sterilizasyon gerçekleştirmez.

Belgeler

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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	69/82

2. Güncellenmiş Onaylanmış Kuruluş görüşü/CE sertifikası/AB uygunluk beyanının sunulmaması durumunda önerilen değişikliğin tıbbi ürün üzerinde önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varılan bir risk değerlendirmesi sunulmalıdır.

3. Kurum stabilite kılavuzuna uygun olarak, ilgili stabilite parametreleri üzerinde, en az iki pilot veya endüstriyel ölçekli seride, en az 3 aylık bir süreyi kapsayan stabilite çalışmalarının sonuçları ve bu çalışmaların tamamlanacağına ve onaylanmış raf ömrü sonunda spesifikasyonların dışında veya potansiyel olarak spesifikasyonların dışında kalınması durumunda önerilen eylemle planı ile birlikte verilerin derhal Kuruma sunulacağına dair taahhüt verilmelidir.

4. Uygun olduğu durumlarda, materyalin ilgili farmakope gerekliliklerine veya gıda maddeleriyle temas eden plastik malzeme ve nesnelerle ilgili uluslararası mevzuata uygunluğunu gösteren, tıbbi ürün ile cihaz (parça) arasında hiçbir etkileşim meydana gelmediğine (örn. önerilen materyalin içeriğe karışmaması ve cihaz içinde ürün bileşeni kaybı olmaması) dair kanıt sağlanmalıdır. O₂, CO₂, nem gibi geçirgenlikle ilgili karşılaştırmalı veriler uygun şekilde sağlanmalıdır.

5. Tıbbi ürün, etkin madde, yardımcı madde ve iç ambalajın sterilizasyonu ile ilgili ulusal veya uluslararası mevzuata göre, sterilizasyonun iyi imalat uygulamaları veya ilgili ISO standartlarına uygun olarak gerçekleştirildiğine ve onaylandığına dair kanıt.

6. Sterilizasyon yöntemi ve sterilizasyon döngüsünün açıklaması. Sterilizasyon döngüsü, Farmakopede belirtilen referans koşulları kullanmıyorsa, sterilizasyonun validasyonu sunulmalıdır.

Q.IV.3 Bütünleşik bir tıbbi cihazın (ya da cihazın parçasının) boyutları, spesifikasyonları veya kabul kriterleri veya analitik prosedürlerinde yapılan değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Tıbbi cihazın (ya da cihazın parçasının) boyutlarında küçük değişiklik	1, 2, 3	1	IA
b) Bitmiş ürün spesifikasyonlarının bir parçası olmayan tıbbi cihaz (ya da cihazın parçasının) spesifikasyonunda değişiklik			
1. Görünüşü daha doğru bir şekilde tanımlamak için yapılan değişiklikler dâhil olmak üzere, spesifikasyon kabul kriterlerinde değişiklik	1, 2, 4, 5	1	IA
2. Yeni bir spesifikasyonun analitik prosedürüyle birlikte eklenmesi	1, 2, 8	1, 2, 3	IA
3. Bir spesifikasyonun analitik prosedürüyle birlikte değiştirilmesi		1, 2, 3	IB
4. Spesifikasyon kabul kriterlerinin dışında bir değişiklik veya cihazın kalitesi, güvenliliği, performansı veya kullanılabilirliği üzerinde önemli bir etkisi olan bir spesifikasyonun çıkarılması			II
c) Tıbbi cihaz (ya da cihazın parçası) için analitik prosedürde değişiklik			
1. Onaylanmış bir analitik prosedüre ekleme, değiştirme veya başka bir değişiklik yapılması	1, 6	1, 2, 4	IA
2. Alternatif bir analitik prosedürün onaylı olduğu durumda bir analitik prosedürün çıkarılması	1, 7	1	IA

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	70/82

Şartlar

1. Bu değişikliğin bitmiş ürünün doz iletimi, kullanımı, güvenliliği ya da stabilitesi üzerinde bir etkisi yoktur.
2. Cihazın (ya da cihazın parçasının) kalitatif ve kantitatif bileşiminde değişiklik yoktur.
3. Ölü hacimde veya yüzey/hacim oranında değişiklik yoktur veya bitmiş ürünün stabilitesini etkilemeyen küçük değişiklikler vardır.
4. Değişiklik, mevcut onaylı spesifikasyon kabul kriterleri aralığında olmalıdır.
5. Analitik prosedür değişmeden kalır veya analitik prosedürdeki değişiklikler küçük değişikliklerdir.
6. Uygun validasyon çalışmaları ilgili kılavuzlar gereğince gerçekleştirilmiştir, güncellenen analitik prosedür önceki analitik prosedüre (uygulanabilir olduğu durumlarda) en azından eşdeğer olmalıdır.
7. Spesifikasyon için halihazırda onaylı bir analitik prosedür mevcuttur.
8. Değişiklik, güvenlilik veya kaliteyle ilgili bir sorundan kaynaklanmamaktadır.

Belgeler

1. Dosyadaki ilgili bölümde/bölmelerde yapılan değişiklikler.
2. İlgili olduğu durumlarda, tüm yeni analitik prosedürlerin ve validasyonun ayrıntıları.
3. Spesifikasyon ve ilgili kabul kriterlerinin gerekçesi.
4. Mevcut ve önerilen analitik prosedürlerin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı validasyon sonuçları (veya gerekçelendirildiyse, karşılaştırmalı analiz sonuçları). Bu gereklilik, yeni bir analitik prosedürün eklenmesi durumunda geçerli değildir.

Not: Q.IV.3 sınıflandırması, yalnızca tıbbi cihazın (ya da cihazın parçasının) spesifikasyonları ve analitik prosedürleri için geçerlidir (3.2.P.7). Bitmiş ürün spesifikasyonlarının ve kontrollerinin (3.2.P.5) bir parçası olan analitik prosedürler ve spesifikasyonlar, uygun Q.II kategorisi altında sınıflandırılmalıdır.

Q.V RUHSATTA DİĞER RUHSATLANDIRMA PROSEDÜRLERİNDEN KAYNAKLANAN DEĞİŞİKLİKLER

Q.V.a) PMF (Plazma Ana Dosyası) / VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası)

B.V.a.1 Bir tıbbi ürünün ruhsat dosyasına yeni, güncellenmiş veya değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının eklenmesi.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bitmiş ürünün özelliklerini etkileyen yeni bir Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi			II
b) Bitmiş ürünün özelliklerini etkilemeyen yeni bir Plazma Ana Dosyasının ilk kez dâhil edilmesi		1, 2, 3, 4	IB
c) Değişiklikler bitmiş ürünün özelliklerini etkilediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş Plazma Ana Dosyasının dâhil edilmesi		1, 2, 3, 4, 5	IB
d) Değişiklikler bitmiş ürünün özelliklerini etkilemediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş Plazma Ana Dosyasının dâhil edilmesi	1	1, 2, 3, 4	IA

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	71/82

Şartlar

1. Güncellenen veya değiştirilen Plazma Ana Dosyası, yetkili otorite tarafından onaylıdır.

Belgeler

- PMF Sertifikası ve değerlendirme raporunun izin verilen ürün için geçerli olduğuna; PMF sahibinin PMF Sertifikasını, değerlendirme raporunu ve PMF dosyasını ruhsat sahibine (ruhsat sahibinin PMF sahibinden farklı olduğu durumlarda) sunduğuna ve PMF Sertifikası ve değerlendirme raporunun önceki PMF belgelerinin yerini aldığına dair beyan.
- PMF Sertifikası ve değerlendirme raporu.
- Onaylanan PMF ile birlikte gerçekleşen tüm değişiklikleri özetleyen ve bunların ürüne özgü risk değerlendirmeleri dâhil olmak üzere bitmiş ürünler üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendiren uzman beyanı.
- Varyasyon başvuru formunda, ruhsat başvuru dosyasındaki “mevcut” ve “önerilen” PMF sertifikaları açıkça belirtilmelidir. Ayrıca varyasyon başvuru formunda, başvuruya konu olmasalar bile tıbbi ürünün atıfta bulunduğu diğer tüm PMF dosyaları açıkça listelenmelidir.
- Gerektirdiği durumlarda, tıbbi ürün dosyasının etkilenen güncellenmiş bölümleri.

Q.V.a.2 Bir tıbbi ürünün ruhsat dosyasına yeni, güncellenmiş veya değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının eklenmesi.	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Yeni bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi			II
b) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına dâhil edilmesi		1, 2, 3, 4	IB
c) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilemediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına dâhil edilmesi	1	1, 2, 3, 4	IA _{DB}

Şartlar

1. Güncellenen veya değiştirilen Aşı Antijeni Ana Dosyası yetkili otorite tarafından onaylıdır.

Belgeler

- VAMF Sertifikası ve değerlendirme raporunun izin verilen ürün için geçerli olduğuna; VAMF sahibinin VAMF Sertifikasını, değerlendirme raporunu ve VAMF dosyasını ruhsat sahibine (ruhsat sahibinin VAMF sahibinden farklı olduğu durumlarda) sunduğuna ve VAMF Sertifikası ve değerlendirme raporunun önceki VAMF belgelerinin yerini aldığına dair beyan.
- VAMF Sertifikası ve değerlendirme raporu.
- Onaylanan VAMF ile birlikte gerçekleşen tüm değişiklikleri özetleyen ve bunların ürüne özgü risk değerlendirmeleri dâhil olmak üzere bitmiş ürünler üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendiren bir uzman beyanı.
- Varyasyon başvuru formunda, ruhsat başvuru dosyasındaki “mevcut” ve “önerilen” VAMF Sertifikası açıkça belirtilmelidir. Ayrıca varyasyon başvuru formunda, başvuruya konu olmasalar bile tıbbi ürünün atıfta bulunduğu diğer tüm VAMF dosyaları açıkça listelenmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	72/82

C. GÜVENLİLİK, ETKİLİLİK, FARMAKOVİJİLANS DEĞİŞİKLİKLERİ

Genel not: Terapötik endikasyon, pozoloji veya maksimum günlük dozda bir değişiklik olması durumunda, kalite dokümantasyonunun gözden geçirilmesi gerekir. Kalite dokümantasyonunda meydana gelen herhangi bir değişiklik (örn. safsızlık limitlerinin değiştirilmesi gerekliliği), Kalite Değişiklikleri bölümünde uygun kalite varyasyonunun sunulmasını gerektirecektir.

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

Şartlar

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

Belgeler

- Varyasyon başvurusu üst yazısına ek olarak Sendika-Derneklere yapılan ilgili duyuru.
- Önerilen kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatının Sendika-Derneklere yapılan ilgili duyuru ile uyumlu olduğuna ve diğer bölümlerde herhangi bir değişiklik yapılmadığına dair taahhüt.
- Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği

* Ruhsat koşullarını değiştirecek acil güvenlilik kısıtlamalarını kapsamaz.

C.2 Referans üründe yapılan değişikliğin değerlendirilmesini takiben eşdeğer/hibrit/biyobenzer tıbbi ürünlerin kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan aynı değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Ruhsat sahibi tarafından hiçbir yeni ilave veri sunulmasını gerektirmeyen değişikliklerin uygulanması		1, 2	IB
b) Ruhsat sahibi tarafından sunulacak yeni ilave verilerle (örn. karşılaştırılabilirlik) desteklenmesini gerektiren değişikliklerin uygulanması			II

Belgeler

- Uygulanabilir olduğu durumlarda, varyasyon başvurusunun üst yazısına eklenmiş Kurum veya mevcutsa uluslararası yetkili otorite talebi.
- Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	73/82

C.3 Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR) veya Risk Yönetim Planı (RYP) veya PRAC sinyal tavsiyesinin sonucunu uygulamak veya ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasına ilişkin prosedür kapsamında Kurum tarafından yapılan değerlendirmenin sonucunu uygulama amacıyla beşeri tıbbi ürünün kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan değişiklik(ler)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Kurum tarafından kabul edilen ifadelerin uygulanması	1	1, 2	IA_{DB}
b) Kurum tarafından kabul edilen ifadelerin ek minör değerlendirmeler yapılması gereken şekilde uygulanması		1, 2	IB
c) Ruhsat sahibi tarafından sunulacak yeni ek veriler ile doğrulanması gereken değişikliklerin uygulanması			II

Şartlar

1. Kurum veya EMA veya FDA tarafından talep edilen ifade, değişiklik sonucunda uygulamaya konur ve değişiklik ek bilgi veya ilave değerlendirme gerektirmez.

Belgeler

- Varyasyon başvurusu üst yazısına ek olarak sunulacaklar: Kurum veya EMA veya FDA değerlendirmesine ilişkin referans.
- Değişikliği içeren kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örneği.

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

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

Belgeler

1. Dosyanın ilgili bölümünün/bölümlerinin, revize edilmiş ürün bilgileri de dâhil olmak üzere, değiştirilmesi.

Not: Değişikliğin bir atıf prosedürünün sonucunun uygulanması bağlamında gerçekleştiği durumlarda veya – jenerik/hibrit/biyobenzer bir ürün için – aynı değişiklik referans ürün için yapılmışsa, sırasıyla C.1 ve C.2 varyasyonları geçerlidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	74/82

C.6 Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine göre koşullu olarak ruhsatlandırılan ürünler için risk yönetim planı dâhil, sağlanması gereken koşulların ve spesifik zorunlulukların sunulması veya bu koşullar ve spesifik zorunluluklarda değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Önceden yapılan değerlendirmenin sonuçlarını yansıtacak değişikliklerin uygulanması	1	1, 2	IA_{DB}
b) Ek küçük değerlendirme gerektiren değişikliklerin uygulanması (örn. ruhsat yükümlülüklerinin ve koşullarının son tarihine ilişkin değişiklikler ve risk yönetim planındaki gerekli farmakovijilans faaliyetleri, çalışma kilometre taşlarının son tarihine ilişkin değişiklikler ve şablon güncellemeleri dâhil)		2	IB
c) Kurum tarafından önemli bir değerlendirme gerektiren durumlarda, ruhsat sahibi tarafından sunulacak yeni ek verilerin doğrulanmasını gerektiren değişikliklerin uygulanması			II

Şartlar

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

Belgeler

- Varyasyon başvurusuna eklenen üst yazıda Kurumun ilgili kararı kaynak gösterilmelidir.
- Dosyanın ilgili bölümünün güncellenmesi.

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

C.7 Ek izleme listesindeki beşeri tıbbi ürün için ters üçgen ve açıklayıcı ifadenin kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatına ilavesi veya çıkarılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	IA_{DB}

Şartlar

- Tıbbi ürün, ek izlemeye tabi tıbbi ürünler listesine dâhil edilir veya bu listeden çıkarılır (uygun olduğu şekilde).

Belgeler

- Varyasyon başvurusunun ön yazısına ek olarak: Ek izlemeye tabi tıbbi ürünlerin listesine ilişkin bir atıf.
- Revize edilmiş ürün bilgileri.

Not: Bu varyasyon, siyah sembolün ve açıklayıcı ifadelerin eklenmesi veya çıkarılmasının başka bir düzenleyici prosedürün (örn. ürün bilgilerini etkileyen yenileme veya varyasyon prosedürü) parçası olarak yapılmadığı durumları kapsamaktadır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	75/82

C.8 Bu Ekte bir yerde özel olarak ele alınmayan ve biyoeşdeğerlik çalışmaları da dâhil olmak üzere çalışmaların Kuruma sunulmasını içeren diğer varyasyonlar	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

Not: Bu varyasyonun kapsamı, Kısa Ürün Bilgilerinde, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında herhangi bir değişikliğe yol açmayan çalışmaların sunulmasını içermektedir.

Gönderilen verinin Kurum tarafından değerlendirilmesinin Kısa Ürün Bilgilerinde, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında değişikliklere yola açtığı durumlarda Kısa Ürün Bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatındaki ilgili değişiklik değişikliğin bir parçasıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	76/82

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

M.1 Sertifika sahibinin isminde veya adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) PMF sertifikası sahibi	1	1	IA _{DB}
b) VAMF sertifikası sahibi	1	1	IA _{DB}

Şartlar

1. Sertifika sahibi aynı gerçek veya tüzel kişilik olarak değişmeden kalmalıdır.

Belgeler

1. İlgili bir resmî kurumdan (örn. Ticaret Odasından) alınan ve yeni ismin veya yeni adresin belirtildiği resmî bir belge.

M.2 Mevcut PMF sertifikası sahibinin yeni bir PMF sertifikası sahibi ile değiştirilmesi veya yeni bir PMF sertifikası sahibine devredilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{DB}

Belgeler

- Mevcut PMF sahibinin (devri gerçekleştirenin) ve devrin gerçekleştirildiği (devralan) gerçek ya da tüzel kişinin isimlerini, adreslerini ve önerilen uygulama tarihini içeren taraflarca imzalanmış doküman.
- EMA (Avrupa İlaç Kurumu) Plazma Ana Dosyası Topluluk mevzuatına uygunluk Sertifikasının son sayfasının kopyası
- Her iki şirket tarafından imzalanmış olan yeni PMF sahibine ait ticaret sicilinin ilgili bölümü ve Türkçe tercümesi.
- Her iki şirket tarafından imzalanmış olan ilk PMF sertifikasyonundan itibaren PMF belgelerinin tamamının devrine dair teyit.
- Devralan PMF sahibi tarafından imzalanmış, yetkili otorite ve PMF sahibi arasındaki iletişimden sorumlu olan kişinin irtibat bilgilerini içeren yetki belgesi.
- Varsa, devralan PMF sahibi tarafından imzalanmış, bütün açık ve kalan taahhütlerin yerine getirilmesine ilişkin taahhütname.

M.3 Kan/plazma toplama merkezini içeren kan kuruluşunun isminde veya adresinde değişiklik -	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	1, 2, 3	IA

Şartlar

- Kan kuruluşu aynı gerçek veya tüzel kişilik olarak değişmeden kalmalıdır.
- Değişiklik idari nitelikte olmalıdır.

Belgeler

- Yapılan değişikliğin kan kuruluşundaki kalite sisteminde bir değişikliğe yol açmadığına dair imzalı beyan.
- Toplama merkezleri listesinde herhangi bir değişiklik olmadığına dair imzalı beyan.
- PMF dosyasının güncellenmiş ilgili bölümleri ve ekleri.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	77/82

M.4 Hali hazırda PMF'ye dâhil olan bir kan kuruluşunda kan/plazma toplama merkezinin eklenmesi veya yerinin değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Yer değişikliği	1, 2, 3	2, 3	IA
b) Ekleme		1, 2, 3	IB

Şartlar

1. Aynı gerçek veya tüzel kişilik olarak değişmeden kalır.
2. Denetim yetkilileri tarafından yeni denetim onay durumu yayınlanmıştır.
3. Kan/plazma toplama merkezi aynı kalite sistemini korumalıdır.

Belgeler:

1. Kan/plazma toplama merkezine ilişkin viral belirteçler için “Kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlara ilişkin epidemiyolojik veriler hakkındaki kılavuz”da belirtildiği şekilde sağlanan epidemiyolojik veriler.
2. Merkezin, kan kuruluşu ile PMF sahibi arasındaki standart sözleşmede belirtildiği gibi, kan kuruluşuna ait diğer merkezlerle aynı koşullar altında çalıştığına dair beyan.
3. PMF dosyasının, teftiş ve denetim bilgilerini de içerecek şekilde güncellenmiş ilgili bölümleri ve ekleri.

M.5 Kan/plazma toplanması veya bağışların ve plazma havuzlarının test edilmesinde kullanılan kuruluşların/merkezlerin çıkarılması veya statüsünün (operasyonel durumda veya değil) değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
1. Çıkarılma	1	1	IA
2. Statü değişikliği			
a) Operasyonel durumdan operasyonel olmayan duruma	1	1	IA
b) Operasyonel olmayan durumdan operasyonel duruma	2, 3, 4	1, 2, 3, 6	IA
c) Epidemiyolojik verilerin yıllık olarak sunulmamış olması veya kan kuruluşu ya da merkezlerinin operasyonel olmayan statüye alındığından bu yana idari değişiklikler dışında (örneğin kan torbaları, test kitleri) değişiklik yapılmış olması durumunda, operasyonel olmayan statüden operasyonel statüye geçiş.		1, 4, 5, 6	IB

Şartlar

1. Çıkarılma veya statü değişikliği bir GMP sorunu veya diğer güvenlik nedenleriyle ilgili olmamalıdır.
2. Kuruluşlar/merkezler denetim açısından geçerli mevzuata uygun olmalıdır.
3. Kan kuruluşları veya merkezleri, operasyonel olmayan statüye (örn. kan torbaları, test kitleri) geçirilmesinden bu yana idari (Tip IA) değişiklikler dışında başka bir değişiklik olmamıştır ve kan kuruluşu ile PMF sahibi arasındaki standart sözleşme yürürlüktedir.
4. Toplama merkezleri için epidemiyolojik veriler yıllık olarak sunulmuş ve PMF yıllık güncellemesinde değerlendirilmiştir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	78/82

Belgeler

1. Gerekli olduğu hallerde, denetim ve teftiş bilgilerini de içeren PMF dosyasının güncellenmiş ilgili bölümleri ve ekleri.
2. İdari (Tip IA) değişiklikler dışında herhangi bir değişikliğin uygulanmadığına dair teyit.
3. Kuruluşların/merkezlerin faaliyet operasyonel olmayan statüde kaldığı süre boyunca epidemiyoloji verilerinin yıllık olarak sunulduğuna dair beyan.
4. Kan/plazma toplama merkezine ilişkin viral belirteçler için güncellenmiş epidemiyolojik veriler.
5. Yapılan değişikliklerin beyanı ve sunulan varyasyon başvuruları.
6. Kan kuruluşu/merkezi ile PMF sahibi arasındaki standart sözleşmenin yürürlükte olduğunun teyidi

M.6 PMF'de yer almayan kanın/plazmanın toplanması için yeni bir kan kuruluşunun eklenmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

M.7 PMF'de halihazırda yer alan bir kuruluş içinde bağışların veya plazma havuzlarının test edilmesi için bir merkezin/laboratuvarın eklenmesi veya yerinin değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Yer değiştirme	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Ekleme		1, 2	IB
c) Mevcut kan toplama merkezlerinin PMF'deki mevcut veya yeni kan/plazma test merkezlerine bağlanması		2	IA

Şartlar

1. Aynı gerçek veya tüzel kişilik olarak değişmeden kalır.
2. Denetim yetkilileri tarafından yeni denetim onay durumu yayınlamıştır.
3. Merkez/laboratuvar aynı personeli, ekipmanı ve kalite sistemini bulundurmalıdır.

Belgeler

1. Testin, hali hazırda kabul edilmiş olan aynı SOP'ler ve/veya analitik prosedürler izlenerek yapıldığına dair beyan.
2. Denetim ve teftiş bilgilerini içeren PMF dosyasının güncellenmiş ilgili bölümleri ve ekleri.

M.8 PMF'de yer almayan bağışların veya plazma havuzunun test edilmesi için yeni bir laboratuvarın eklenmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	79/82

M.9 Plazmanın depolandığı kuruluş veya merkez(ler)de ya da plazmanın nakliyesinde yer alan kuruluş(lar)da yapılan değişiklikler	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Depolama tesisinin veya merkezinin yerinin değiştirilmesi	1, 2	1, 2	IA
b) Depolama tesisi/merkezi veya nakliye kuruluşunun eklenmesi		2	IB
c) Depolama tesisi/merkezi veya nakliye kuruluşunun çıkarılması	3	2	IA

Şartlar

1. Aynı gerçek veya tüzel kişilik olarak olarak değişmeden kalır.
2. Denetim yetkilileri tarafından yeni denetim onay durumu yayınlanmıştır.
3. Çıkarılma sebebinin GMP sorunlarıyla ilgili olmaması gerekmektedir.

Belgeler

1. Depolama merkezinin, hali hazırda kabul edilmiş kuruluşla aynı SOP'leri uygulayarak çalıştığına dair beyan.
2. Gerekli olduğu hallerde, denetim ve teftiş bilgilerini de içeren PMF dosyasının güncellenmiş ilgili bölümleri ve ekleri.

M. 10 Kan ve plazma testlerinin eklenmesi veya yenileriyle değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Bireysel bağışlar için test kiti (seroloji belirteçleri ve nükleik asit testi (NAT))			
1. CE işaretli	1	1, 2	IA
2. CE işareti taşımayan, daha önce PMF'de herhangi bir kan merkezinde bağışların test edilmesi için onaylanmamış olanlar			II
3. CE işareti taşımayan, daha önce PMF'de diğer kan merkezleri için bağışların test edilmesi amacıyla onaylanmış olanlar		1, 2	IB
b) Mini havuzlar için test, NAT			
1. CE işaretli	1	1, 2	IA
2. CE işareti olmayan			II
c) Plazma havuzlarına yönelik test (antikor, antijen veya NAT testi)			II

Şartlar

1. Yeni test kiti CE işaretlidir ve kullanım talimatlarına uygun olarak kullanılmaktadır.

Belgeler

1. Testin halihazırda kullanıldığı test merkez(ler)inin listesi ve kitin kullanılacağı test merkezlerinin listesi.
2. “PMF için bilimsel veri gerekliliklerine ilişkin kılavuz”da talep edilen testlere ilişkin bilgilerin de yer aldığı, PMF dosyasının ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	80/82

M.11 Envanter tutma prosedüründe değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1	IA

Belgeler

1. PMF dosyasının güncellenmiş ilgili bölümleri.

M.12 Kan kaplarının eklenmesi veya yenileriyle değiştirilmesi (örn. torbalar, şişeler)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) CE işaretli olan yeni kan kapları için	1	1	IA
b) Kap içindeki kanın kalite kriterleri üzerinde herhangi bir etkisi olmayan ve CE işareti bulunmayan yeni kan kapları için		1, 2, 3, 4	IB
c) Kap içindeki kanın kalite kriterlerini potansiyel olarak etkileyebilen ve CE işareti bulunmayan yeni kan kapları için			II

Şartlar

1. Kaptaki kanın kalite kriterleri değişmeden kalır.

Belgeler

- Kabın adı, üretici, antikoagülan çözelti spesifikasyonu, CE işareti onayı ve kabın kullanıldığı kan kuruluşlarının adının da yer aldığı, PMF dosyasının güncellenmiş ilgili bölümleri ve ekleri.
- “PMF için bilimsel veri gerekliliklerine ilişkin kılavuz”da talep edildiği üzere, CE işareti ile eşdeğer kalite standardına uygunluğu gösteren onay ve veriler.
- Herhangi bir antikoagülan çözeltisinin farmakope gerekliliklerine uygun olduğunun doğrulanması.
- Kabın, kanın kalite kriterleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığına dair gerekçelendirme.

M.13 Depolama/nakliye değişikliği	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Depolama ve/veya nakliye koşulları	1	1	IA
b) Plazma için maksimum saklama süresi	1, 2	1	IA

Şartlar

- Yapılan değişiklik, koşulları daha sıkı hale getirmeli ve Fraksiyonlama için kullanılan İnsan Plazması ile ilgili Avr. Farm. gerekliliklerine uygun olmalıdır.
- Maksimum saklama süresi öncekinden daha kısadır.

Belgeler

- Yeni koşulların ayrıntılı açıklamasını, depolama/nakliye koşullarının validasyonunun ispatını ve değişikliğin gerçekleştiği kan kuruluşunun adını (varsa) da içeren, PMF dosyasının ilgili güncellenmiş bölümleri ve ekleri.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	81/82

M.14 Viral risk değerlendirmesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olacak yeni bir viral belirteç için testin tanıtımı	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

M.15 Plazma havuzu preparatında değişiklik (örn. üretim yöntemi, havuz boyutu, plazma havuzu numunelerinin saklanması)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
		1	IB

Belgeler

1. PMF dosyasının güncellenmiş ilgili bölümleri.

M.16 Bağış(lar)ın işleme alınmaması gerektiğinin geriye dönük olarak tespit edilmesi durumunda atılacak adımlarda değişiklik ('geriye dönük inceleme' prosedürü)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
			II

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-03	20/12/2021	22/07/2026	4	82/82