

**GELENEKSEL BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN TİP 1A VE TİP 1B BİLDİRİMLERİ İÇİN
DOSYA ŞARTLARI ÜZERİNE KILAVUZ**

1. Ruhsat sahibinin isminde ve/veya adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2, 3	1A
Şartlar			
1. Ruhsat sahibi aynı gerçek veya tüzel kişiler olarak değişmeden kalmalıdır. / Türk Ticaret Kanunu kapsamında ve ticaret hukuku hükümleri gereğince ruhsat sahibi ilaç şirketleri bütün aktif ve pasifleriyle; devir alınmalı, birleşmeli, satın alınmalı, iltihak etmeli, birleşme yoluyla tasfiyesiz infisah etmelidir / ayrı ilaç şirketleri başka bir isim altında birleşmelidir.			
Belgeler			
1. İlgili resmi kuruluştan (örneğin, Ticaret Odası) yeni ismin veya yeni adresin bulunduğu resmi bir belge (Örneğin, Ticaret Sicili Gazetesi), ilaç ruhsatına sahip olan şirketin bütün aktif ve pasifleriyle; devir edildiğine, birleştiğine, iltihak ettiğine, satın alındığına, birleşme yoluyla tasfiyesiz infisah ettiğine dair sözleşme veya ayrı ilaç şirketlerinin farklı bir isim altında yeni bir şirket olduğuna dair sözleşme ve tüm bu durumların açık olarak gösterildiği Ticaret Sicili Gazetesi			
2. Değişikliği içeren KÜB, kullanma talimatı, etiket, ambalaj örnekleri			
3. Ruhsatname aslı			
2. Bitkisel Tıbbi Ürün isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2, 3	1B
Şartlar			
1. Piyasada mevcut beşeri tıbbi ürün isimleri ile karışıklığa yol açmamalı			
Belgeler			
1. Değişikliği içeren KÜB, kullanma talimatı, etiket, ambalaj örnekleri			
2. İsim değişikliğini gösterir belge			
3. Ruhsatname aslı			
4. Yeni isim ile piyasaya sunulacağı tarihin beyanı			
3. Etkin madde isminde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	1A
Şartlar			
1. Etkin madde değişmeden aynı kalmalıdır.			
Belgeler			
1. Yeni ismin Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products ve Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in (Traditional) Herbal Medicinal Products ile uyumlu olduğuna dair beyan			
2. Ruhsatname aslı			
4. Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikasının olmadığı durumda etkin madde/başlangıç materyali/kimyasal üreticisinin/tedarikçisinin isminde ve/veya adresinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2	1A
Şartlar			
1. Üretim yeri ve tüm üretim prosesi değişmeden aynı kalmalıdır.			
Belgeler			

1. İlgili resmi kuruluştan (örneğin Ticaret Odası) alınan yeni ismi veya yeni adresi içeren bir belge (örneğin Ticaret Sicili Gazetesi).			
2. Güncellenmiş dosya bilgileri			
5. Bitmiş ürün üreticisinin isim ve/veya adres değişikliği	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1, 2, 3	1A
Şartlar			
1. Üretim yeri değişmeden aynı kalmalıdır.			
Belgeler			
1. Eğer mevcutsa, isim ve/veya adres değişikliği yapılan üretim yerine ait yetkili otorite tarafından verilen uygunluk belgesinin kopyası, değişikliği içeren orijin firmanın yetkilendirme belgesi; veya ilgili resmi kuruluştan (örneğin Ticaret Odası) alınan yeni ismi veya yeni adresi içeren bir belge (örneğin Ticaret Sicili Gazetesi).			
2. Güncellenmiş dosya bilgileri			
3. Ruhsatname aslı			
6. ATC kodunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1	1A
Şartlar			
1. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından ATC Kodunun kabulüne veya düzeltilmesine ilişkin değişiklik olması			
Belgeler			
1. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul edildiğine dair kanıt veya ATC Kod listesinin kopyası			
7. Etkin madde, ara ürün veya bitmiş ürün için herhangi bir üretim yerinin (ambalajlama, seri serbest bırakma, seri kontrol/analizlerin yapıldığı yer, başlangıç materyali veya yardımcı madde tedarikçisi de dahil olmak üzere) çıkartılması	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	1, 2	1A
Şartlar			
1. Çıkartılmak istenen üretim yerinde gerçekleştirilen işlemin aynısından sorumlu ve daha önceden yetkilendirilmiş en az bir üretim yeri/alanı olmalıdır.			
2. Söz konusu üretim yerinin çıkartılması, üretimi etkileyen herhangi bir yetersizlik nedeni ile olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Varyasyon başvuru formunda mevcut ve öngörülen üreticilerin ana hatları başvuru formunda listelendiği gibi açık olarak sunulmalıdır.			
2. Güncellenmiş dosya bilgileri			
3. Ruhsatname aslı (değişiklik bitmiş üründe ise)			
8. Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikasının bulunmadığı etkin maddenin veya etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç materyalinin/ara ürün/kimyasalın üreticisinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Önceden onaylı üreticinin üretim yerinde değişiklik (değişiklik veya ilave)	1	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1B
b. Etkin maddenin kalite kontrol testlerindeki değişikliğe bağlı	2	1, 4	1A

olarak seri kontrol/testlerin yapıldığı yeni bir yer eklenmesi veya çıkartılması			
Şartlar			
1. Başlangıç materyalleri için spesifikasyonlar (in-proses kontroller, tüm materyaller için analiz metotları dahil olmak üzere) onaylı olanlarla aynı olmalıdır. Ara ürün ve etkin maddeler için spesifikasyonlar (in-proses kontroller, tüm materyaller için analiz metotları dahil olmak üzere) ve üretim yöntemi (seri boyutu da dahil olmak üzere) onaylı olanlarla aynı olmalıdır.			
2. Eski üretim yerinden yeni üretim yerine yöntem transferi tamamlanmış olmalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Etkin maddenin, başlangıç materyalinin ve ara ürünün üretim yönteminin, coğrafi kaynağının, bitkisel ilacın üretimi ve üretim şeklinin, kalite kontrol prosedürlerinin ve spesifikasyonlarının önceden onaylanmış olanlarla aynı olduğuna dair ruhsat sahibince verilmiş beyan			
3. Mevcut ve öngörülen üreticilerde/üretim yerlerinde üretilen etkin maddenin en az ikişer pilot ölçekli serisine ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında)			
4. Etkin maddenin stabilite kılavuzuna uygun olarak yapılmış stabilite verileri			
5. Yeni üretim yerinde üretilmiş etkin madde ile hazırlanmış bitmiş ürünün seri analiz verileri			
6. Yeni üretim yerinde üretilmiş etkin madde ile hazırlanan bitmiş ürünün kılavuzuna uygun olarak yapılmış stabilite verileri			
7. Varyasyon başvuru formunda mevcut ve öngörülen üreticilerin ana hatları başvuru formunda listelendiği gibi açık olarak sunulmalıdır.			
8. Başvuru yapılan etkin madde veya ara ürüne ait güncel iyi üretim uygulamaları (GMP) sertifikasının aslı veya noter onaylı sureti veya konsolosluk onaylı sureti. Ancak orijinal belge/ suretlerinin İngilizceden farklı bir dilde düzenlenmiş olması durumunda, noter onaylı Türkçe tercüme ile birlikte sunulmalıdır.			
9. Etkin maddenin üretim prosesinde minör değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2, 3	1, 2, 3	1A
Şartlar			
1. Etkin maddenin kalitatif ve kantitatif saflık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerinde herhangi bir olumsuz değişiklik olmamalı			
2. Coğrafi kaynak, bitkisel droğun üretimi ve üretim metodu değişmeden aynı kalmalı			
3. Etkin madde/ara ürünün spesifikasyonlarında değişiklik olmamalı			
Belgeler			
1. Eski ve yeni prosesin karşılaştırmasını da içeren güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Onaylanmış ve önerilen prosese göre üretilmiş en az iki serinin seri analiz verileri			
3. Etkin maddenin onaylı olan spesifikasyonlarının bir kopyası			
10. Etkin maddenin veya ara ürünün seri boyutunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Onaylanmış orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kata kadar	1, 2, 3, 5	1, 2	1A
b. Seri boyutunun azaltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
c. Onaylanmış orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kattan fazla		1, 2, 3	1B
Şartlar			
1. Üretim yöntemlerinde yapılan değişiklikler sadece ölçek değişimine bağlı olmalıdır. Örneğin farklı büyüklükte ekipman kullanımı			
2. Öngörülen seri boyutu için en az iki seriye ait spesifikasyonlara uygun olarak yapılmış test sonuçları bulunmalıdır.			

3. Değişiklik üretim işleminin tekrar edilebilirliğini etkilememelidir.			
4. Değişiklik üretim sırasında oluşan beklenilmeyen durumların sonucu veya stabilite nedeni ile olmamalıdır.			
5. Etkin madde/ara ürün spesifikasyonları değişmeden aynı kalmalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Öngörülen seri boyutunda test edilen serilerin seri numaraları			
3. Karşılaştırmalı tablo formatında, mevcut ve öngörülen seri boyutlarının her ikisinde de üretilen minimum bir üretim ölçekli seriye ait seri analiz verileri. Sonraki iki tam üretim serisi için seri verileri, talep edilmesi durumuna karşı hazır olmalı ve eğer spesifikasyon dışına çıkılırsa (öngörülen faaliyet planı ile birlikte) ruhsat sahibi tarafından bildirilmelidir.			
4. Etkin maddenin ve (eğer mevcutsa) ara ürünün onaylanmış spesifikasyonlarının kopyası			
11. Etkin maddenin üretimi sırasında uygulanan in-proses testlerinde veya limitlerde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. İn-proses limitlerin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Yeni in-proses testleri ve limitlerinin eklenmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	1A
c. Anlamı olmayan bir in-proses testin kaldırılması	1, 2	1, 2	1A
d. Güvenlilik veya kalite nedeni ile bir in-proses testin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 3, 4	1B
Şartlar			
1. Değişiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan önceki değerlendirme sonucu olmamalıdır (örneğin ruhsat başvurusu veya Tip II varyasyon prosedürü)			
2. Değişiklik, üretim sırasında oluşan beklenilmeyen durumların sonucu olmamalıdır.			
3. Değişiklik mevcut onaylı limitler içerisinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalmalı veya test prosedüründeki değişiklikler minör değişiklikler olmalıdır.			
5. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve öngörülen in-proses testlerin karşılaştırmalı tablosu			
3. Farmakopeden alınmayan yeni analitik yöntemin ayrıntıları ve validasyon verileri			
4. Etkin maddenin tüm spesifikasyon parametreleri için iki üretim serisinde yapılan seri analiz verileri			
12. Etkin maddenin veya etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesi/ara ürün/kimyasalın spesifikasyon parametrelerinde ve/veya limitlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Spesifikasyona yeni bir spesifikasyon parametresinin (ilgili test parametresi ile birlikte) eklenmesi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4	1A
c. Anlamı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkartılması (Örneğin artık kullanılmayan bir parametre)	1, 2	1, 2	1A
d. Güvenlilik veya kalite nedeni ile bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 5	1B

Şartlar			
1. Değişiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan önceki değerlendirme sonucu olmamalıdır (örneğin ruhsat başvurusu veya Tip II varyasyon prosedürü)			
2. Değişiklik, üretim sırasında oluşan beklenilmeyen durumların sonucu olmamalıdır.			
3. Değişiklik mevcut onaylı limitler içerisinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalmalı veya test prosedüründeki değişiklikler minör değişiklikler olmalıdır.			
5. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
6. Değişiklik genotoksik safsızlıkla ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve öngörülen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu			
3. Yeni analitik yöntemin ayrıntıları ve validasyon verileri			
4. Maddenin tüm spesifikasyon parametreleri için iki üretim serisinde yapılan seri analiz verileri			
5. Gerekğinde mevcut ve öngörülen spesifikasyonlar ile uyumlu etkin maddeyi içeren en az bir pilot seriye ait karşılaştırmalı dissolüsyon profili verileri veya karşılaştırmalı disintegrasyon verileri			
13. Etkin maddenin veya etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç materyali/kimyasal/ara ürünün test prosedüründe değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Alternatif bir test prosedürünün onaylanmış olması durumunda etkin madde/başlangıç materyali/kimyasal/ara ürün için test prosedürünün çıkartılması	6	1	1A
c. Etkin maddenin kalitesi üzerinde belirgin etkisi olmayan kimyasal madde için test prosedüründe yapılan diğer değişiklikler (ilave edilmesi veya değiştirilmesi)	1, 2, 3, 5	1, 2	1A
d. Etkin madde/başlangıç materyali/ara ürün için test prosedüründe yapılan diğer değişiklikler (ilave edilmesi veya değiştirilmesi)		1, 2	1B
Şartlar			
1. İlgili kılavuzlara göre gerçekleştirilen validasyon çalışmalarının sonuçları, yeni test prosedürünün eski prosedürle en azından eşdeğer olduğunu göstermelidir.			
2. Total safsızlık limitlerinde değişiklik olmamalıdır, tanımlanmamış bir safsızlık belirlenmemelidir.			
3. Analiz metodu değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin kolon boyu ve sıcaklığı değişebilir, ancak kolon tipi ve analiz metodu aynı kalmalıdır).			
4. Test yöntemi biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metot olmamalıdır (Farmakopede yer alan mikrobiyolojik metodu kapsamamalıdır).			
5. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
6. Spesifikasyon parametresi için alternatif test prosedürü onaylanmış olmalıdır ve bu prosedür 1A varyasyonu ile eklenmiş olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut test prosedürü ile öngörülen test prosedürünün eşdeğer olduğunu gösteren validasyon sonuçları.			

14. Etkin maddenin primer ambalajında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Kalitatif ve/veya kantitatif içerik	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	1A
b. Sıvı etkin maddeler		1, 2, 3, 5, 6	1B
Şartlar			
1. Önerilen ambalajlama materyalinin belirli özellikleri mevcut materyale en azından eşdeğer olmalı			
2. Stabilitate çalışmaları ICH koşullarına uygun olarak en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seri ile başlamalı, en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalıdır. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise ya da böyle bir potansiyel söz konusu ise bu verilerin öngörülen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa süre içinde sunulması gerekmektedir.			
3. Etkin madde sıvı olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Materyalin Farmakope gerekliliğini karşıladığını gösteren bilgiler ile birlikte yeni ambalaja ait veriler (örneğin O ₂ , CO ₂ geçirgenliğine ait karşılaştırmalı veriler)			
3. Uygun olduğu durumlarda ambalaj materyali ile etkin maddenin etkileşime girmediğine (örneğin ambalaj materyali içinden bir maddenin etkin maddeye geçmediğine, ya da etkin madde miktarında azalma olmadığına) dair kanıt			
4. Stabilitate çalışmalarının ICH koşullarına uygun başlatıldığına ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilir ise ya da böyle bir potansiyel söz konusu ise bu verilerin öngörülen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa süre içinde sunulacağına dair ruhsat sahibi tarafından verilmiş beyan.			
5. ICH koşullarına uygun olarak ve uygun stabilite parametreleri üzerinde en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seride gerçekleştirilmiş en az üç aylık stabilite çalışmaları sonuçları sunulmalıdır. Bu çalışmaların sonuçlandırılacağına ve sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilir ise ya da böyle bir potansiyel söz konusu ise bu verilerin öngörülen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa süre içinde sunulacağına dair ruhsat sahibi tarafından verilmiş beyan.			
6. Uygulanabilir ise mevcut ve öngörülen ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırması.			
15. Etkin maddenin primer ambalajının spesifikasyon parametrelerinde ve/veya limitlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Spesifikasyona yeni bir spesifikasyon parametresinin (ilgili test yöntemi ile birlikte) eklenmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	1A
c. Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkartılması (Örneğin artık kullanılmayan bir parametre)	1, 2	1, 2, 5	1A
d. Güvenlilik veya kalite nedeni ile bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 6	1B
Şartlar			
1. Değişiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan önceki değerlendirme sonucu olmamalıdır (örneğin ruhsat başvurusu veya Tip II varyasyon prosedürü)			
2. Değişiklik, ambalajlama materyalinin üretimi veya etkin maddenin saklanma sürecinde oluşan beklenilmeyen durumların sonucu olmamalıdır.			
3. Değişiklik mevcut onaylı limitler içerisinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalmalı veya test prosedüründeki değişiklikler minör değişiklikler olmalıdır.			
5. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			

Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve öngörülen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu			
3. Yeni analitik yöntemin ayrıntıları ve validasyon verileri			
4. İç ambalajın tüm spesifikasyon parametreleri için iki üretim serisinde yapılan seri analiz verileri			
5. Parametrenin anlamlı olmadığına dair ruhsat sahibi tarafından gösterilen gerekçe			
6. Uygun olduğu durumda yeni spesifikasyon parametresi ve limitleri			
16. Etkin maddenin primer ambalajı için test prosedürü değişikliği	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler	1, 2, 3	1, 2	1A
b. Alternatif bir test prosedürünün onaylanmış olması durumunda bir test prosedürünün çıkartılması	4	1	1A
c. Test prosedürü ile ilgili yapılan diğer değişiklikler (ilave edilmesi veya değiştirilmesi)	1, 3	1, 2	1A
Şartlar			
1. İlgili kılavuzlara göre gerçekleştirilen validasyon çalışmalarının sonuçları, yeni test prosedürünün eski prosedürle en azından eşdeğer olduğunu göstermelidir.			
2. Analiz metodu değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin kolon boyu ve sıcaklığı değişebilir, ancak kolon tipi ve analiz metodu aynı kalmalıdır).			
3. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
4. Spesifikasyon parametresi için alternatif test prosedürü onaylanmış olmalıdır ve bu prosedür 1A varyasyonu ile eklenmiş olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Analitik metodun tanımlandığı ve validasyon verilerinin özetini de içeren güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut test prosedürü ile öngörülen test prosedürünün eşdeğer olduğunu gösteren validasyon sonuçları. (Yeni test prosedürünün eklendiği durumlar hariç)			
17. Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikasının bulunmadığı durumlarda etkin maddenin tekrar test edilme/saklama periyodu veya saklama koşullarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Tekrar test edilme/saklama periyodu 1) Daraltılması 2) Genişletilmesi veya gerçek zamanlı veriler ile desteklenen bir tekrar test etme/saklama periyodunun tanımlanması	1	1, 2, 3 1, 2, 3	1A 1B
b. Saklama koşulları 1) Etkin maddenin saklama koşullarının sınırlandırılması 2) Etkin maddenin saklama koşullarında değişiklik	1	1, 2, 3 1, 2, 3	1A 1B
Şartlar			
1. Değişiklik, üretim sürecinde oluşan beklenilmeyen durumların sonucu veya stabilite nedenli olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Onaylanmış ambalaj materyali içinde bulunan etkin maddenin ilgili stabilite kılavuzlarına uygun olarak en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seride gerçekleştirilmiş uygun gerçek zamanlı (önerilen tekrar test etme			

periyodu veya saklama koşulları süresini kapsayacak şekilde) stabilite çalışmaları sonuçları			
2. Stabilite çalışmalarının geçerli olan onaylı protokole göre gerçekleştirildiğine dair kanıt. Çalışmalar kabul edilmiş spesifikasyonları karşılamalıdır.			
3. Etkin maddenin onaylanmış spesifikasyonlarının kopyası			
18. Ürünün işaretlenmesinde kullanılan mürekkeplerin yenilenmesi veya eklenmesi de dahil olmak üzere damgalarda, kabartmalarda veya diğer işaretlerde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Damgalarda, kabartmalarda veya diğer işaretlerde değişiklik	1, 2, 3	1, 2	1A
b. Farmasötik formun eşit dozlara bölünmesinde kullanılan çentiklerde değişiklik		1, 2, 3	1B
Şartlar			
1. Bitmiş ürün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonlarında değişiklik olmamalıdır (görünüş hariç).			
2. Yeni herhangi bir mürekkep renklendiricilere yönelik 18.01.2005 tarih ve 25704 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünlerde Kullanılan Renklendiricilerle İlgili Tebliğ ile uyumlu olmalıdır.			
3. Çizgiler veya çentikler farmasötik formu eşit dozlara bölmek amacıyla kullanılmamalıdır.			
Belgeler			
1. Mevcut ve yeni görünüşün detaylı bir çizimini, yazılı tarifini ve uygulanabildiğinde güncellenmiş ürün bilgilerini de içeren güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Bitmiş ürün numunesi (uygulanabilir olduğunda)			
3. Özelliklerin/doğru dozlamının eşdeğer olduğunu gösteren Avrupa Farmakopesi teslerinin sonuçları			
19. Farmasötik formun şeklinde veya boyutlarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Hemen salım yapan farmasötik formlar	1, 2, 3, 4	1, 3	1A
b. Gastro-rezistan, modifiye veya uzatılmış salım sağlayan dozaj formları veya ürünün eşit dozlara bölünmesi amacı ile tasarlanmış çentikli tabletler		1, 2, 3, 4	1B
Şartlar			
1. Yeni ürüne ait dissolüsyon profili eski ürünün dissolüsyon profili ile karşılaştırılabilir olmalıdır. Dissolüsyon testlerinin yapılamadığı durumlarda yeni ürünün dağılma zamanı eskisi ile karşılaştırılabilir olmalıdır.			
2. Salım mekanizması ve ürüne ait raf ömrü spesifikasyonları değişmemiş olmalıdır (boyutlardaki değişiklik hariç).			
3. Kalitatif, kantitatif bileşim ve ortalama kütle değişmeden aynı kalmalıdır.			
4. Değişiklik ürünün eşit dozlara bölünmesi amacı ile tasarlanmış çentikli tabletlerle ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Mevcut ve önerilen görünüşün detaylı bir çizimini, yazılı tarifini de içeren güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve önerilen boyutların en az bir pilot seri üzerinde gerçekleştirilmiş karşılaştırmalı dissolüsyon verileri ya da karşılaştırmalı dağılma verileri			
3. Sağlanabildiğinde bitmiş ürün örnekleri			
4. Özelliklerin/doğru dozlamının eşdeğer olduğunu gösteren Avrupa Farmakopesi teslerinin sonuçları			
20. Bitmiş üründe yer alan yardımcı maddelerin kompozisyonunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Renklendirici veya tatlandırıcılarda değişiklik 1) Eklenme, çıkartılma veya değiştirilme	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	1A

2) Arttırma veya azaltma	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	1A
b. Diğer yardımcı maddelerde değişiklik			
1) Kantitatif kompozisyonda minör değişiklik	1, 2, 4, 8, 9	1, 2, 7	1A
2) Bir yardımcı maddenin karşılaştırılabilir başka bir yardımcı madde ile değiştirilmesi		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1B
Şartlar			
1. Farmasötik formun fonksiyonel özelliklerinde bir değişiklik olmamalıdır (örneğin dağılma zamanı, dissolüsyon profili)			
2. Toplam ağırlığı aynı tutmak için formülasyonda yapılacak küçük ayarlama, formülasyonun büyük bir bölümünü oluşturan bir yardımcı maddede yapılmalıdır.			
3. Bitmiş ürün spesifikasyon güncellemesi görünüş/koku/tat ve gerekirse bir tanıma testinin çıkartılması durumunda yapılmalıdır.			
4. Stabilite çalışmaları ICH koşullarına uygun olarak (seri numaraları da belirtilerek) en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seri ile başlamalı, en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalı, stabilite profili geçerli olan onaylı verilerle benzer olmalı bu çalışmaların bitirileceği garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde etme potansiyeli söz konusu ise bu veriler (öngörülen faaliyet planı ile birlikte) en kısa sürede Bakanlığa sunulmalıdır. Uygun olduğu durumda foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.			
5. Tüm yeni öngörülen bileşenler ilgili tebliğlere uygun olmalıdır. (örneğin renklendiricilere yönelik 18.01.2005 tarih ve 25704 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünlerde Kullanılan Renklendiricilerle İlgili Tebliğ, tatlandırıcılar için 25.08.2002 tarih ve 24857 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Gıdalarda Kullanılan Tatlandırıcılar Tebliği)			
6. Herhangi bir bileşen viral güvenlik değerlendirmesi veya insanda kullanılan beşeri tıbbi ürünler hayvan Spongiform Ensefalopati meddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirilmesi hakkındaki mevzuata uygunluğunu gerektiren insan veya hayvan orijinli materyallerin kullanımını gerektirmemelidir.			
7. Uygulanabilir olduğunda değişiklik bitmiş ürünün etkililiğini değiştirmemeli ve pediatrik formülasyonlarda tat üzerinde olumsuz etki oluşturmamalıdır.			
8. Yeni ürünün en az iki pilot ölçekli seride belirlenmiş dissolüsyon profili veya dağılma zamanı eski ürün ile karşılaştırılabilir olmalıdır.			
9. Değişiklik stabilite sorunlarının sonucu olmamalıdır ve/veya olası bir güvenilirlik sorunu oluşturmamalıdır.			
Belgeler			
1. Uygun olduğu durumda yeni renklendirici için tanıma metodu ve güncellenmiş ürün bilgilerini de içeren güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Stabilite çalışmalarının ICH koşullarında (seri numaraları da belirtilerek) başlatıldığına ve üç aylık stabilite sonuçlarının herhangi bir soruna işaret etmediğine ait deklarasyon. Ayrıca çalışmaların tamamlanacağı ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edildiğinde ya da böyle bir potansiyel söz konusu olduğunda bu verilerin (öngörülen faaliyet planı ile birlikte) en kısa sürede Bakanlığa sunulacağına dair beyan.			
3. İlgili stabilite parametreleri esas alınarak ICH koşullarında en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seride gerçekleştirilen en az üç aylık stabilite çalışmalarının sonuçları.			
4. Uygulanabilir olduğunda yeni ürüne ait numune örneği			
5. Materyalin herhangi bir yeni kaynağı için TSE Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası, ya da TSE risk materyalinin spesifik kaynağının önceden yetkili otorite tarafından değerlendirildiğini ve mevcut “Beşeri Tıbbi Ürünler Hayvansal Spongiform Ensefalopati maddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirilmesi hakkındaki mevzuat”a uygunluğunu gösteren belgeler. Söz konusu bilgiler şunları içermelidir: Üretici ismi, materyalin elde edildiği tür ve dokular, kaynak hayvanların orijin ülkesi ve kullanımı.			
6. Yeni yardımcı maddenin bitmiş ürün spesifikasyon test metodlarını etkilemediğini gösteren veriler.			
7. Yardımcı madde değişikliğinin yapılmasının gerekçesi (mikrobiyal korunma ve stabiliteyi de içerecek şekilde hazırlanmış farmasötik geliştirme)			
8. Katı dozaj formundaki yeni ve eski bitmiş ürün için en az iki pilot ölçekli serinin karşılaştırmalı dissolüsyon verileri veya karşılaştırmalı dağılma verileri.			
21. Katı oral farmasötik formun kaplama ağırlığında veya kapsül	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi

kılıfı ağırlığında değişiklik			
	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
Şartlar			
1. Minimum iki pilot ölçekli seride tayin edilmiş yeni ürüne ait dissolüsyon profili eski ürünün dissolüsyon profili ile karşılaştırılabilir olmalıdır. Dissolüsyon testlerinin yapılamadığı durumlarda yeni ürünün dağılıma zamanı eskisi ile karşılaştırılabilir olmalıdır.			
2. Kaplama, salım mekanizması için kritik bir faktör olmamalıdır.			
3. Uygulanabilir olduğunda bitmiş ürünün ağırlık ve boyutlarla ilgili spesifikasyonları güncellenmiş olmalıdır.			
4. Stabilitate çalışmaları ICH koşullarına uygun olarak en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seri ile başlamalı, en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalı ve bu çalışmaların bitirileceği garanti edilmelidir. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edildiğinde ya da böyle bir potansiyel söz konusu olduğunda bu verilerin (öngörülen faaliyet planı ile birlikte) en kısa sürede Bakanlığa sunulacağı beyan edilmelidir.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Stabilitate çalışmalarının ICH koşullarında (seri numaraları da belirtilerek) başlatıldığına ve üç aylık stabilite sonuçlarının herhangi bir soruna işaret etmediğine dair deklarasyon. Ayrıca çalışmaların tamamlanacağı ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edildiğinde ya da böyle bir potansiyel söz konusu olduğunda bu verilerin (öngörülen faaliyet planı ile birlikte) en kısa sürede Bakanlığa sunulacağına dair beyan. Uygun olduğu durumda foto-stabilite testi gerçekleştirilmelidir.			
22. Bitmiş ürün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim yeri değişikliği veya ilavesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Farmasötik formların tüm tipleri için sekonder ambalajlama yeri	1	1, 2, 5, 10	1A
b. Primer ambalajlama yeri			
1) Katı farmasötik formlar (örneğin tabletler, kapsüller)	1	1, 2, 5, 9, 10	1A
2) Yarı-katı veya sıvı farmasötik formlar	1	1, 2, 5, 9, 10	1B
3) Sıvı farmasötik formlar	1, 2	1, 2, 4, 5, 9, 10	1B
c. Seri serbest bırakma haricinde diğer tüm üretim operasyonları	1, 2	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1B
Şartlar			
1. Üretim yerinin (ilgili farmasötik formu veya ürünü üretmek için) uygunluğunu gösteren GMP belgesi ve son üç yılda gerçekleştirilmiş denetleme raporu			
2. Validasyon planının mevcut olması veya yeni üretim yerinde endüstriyel boyutta üretilen en az üç serinin validasyonunun mevcut protokole göre tamamlanmış olması			
Belgeler			
1. Öngörülen üretim yerinin söz konusu farmasötik form veya ürün için uygun olarak onaylandığını gösteren GMP belgesi			
2. Ambalajlama yeri ile ilgili son üç yılda gerçekleştirilmiş denetleme raporu			
3. Ürüne özelse, spesifik bir farmasötik form ile bağlantılı ise, vb durumlarda üretim yerine ait son üç yıl içinde gerçekleştirilmiş denetlemenin tarihi ve amacının da belirtildiği rapor			
4. Validasyon çalışmasında kullanılan serilerin (en az üç seride gerçekleştirilmiş) seri numaraları belirtilmeli veya validasyon protokolü sunulmalıdır.			
5. Varyasyon başvuru formunda mevcut ve öngörülen bitmiş ürün üreticilerinin ana hatlar başvuru formunda listendiği gibi açık olarak sunulmalıdır.			
6. Onaylanmış serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonlarının kopyası			
7. Üretim metodunu yansıtan bir üretim veya iki pilot ölçekli serinin (veya iki üretim serisinin) seri analiz verileri ve önceki üretim yerinde üretilmiş son üç seri ile karşılaştırmalı veriler; sonraki iki üretim serisi için seri verileri istendiğinde verilebilmelidir veya spesifikasyon limitleri dışına çıkılırsa veriler öngörülen faaliyet planı			

ile birlikte bildirilmelidir.			
8. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı katı ve sıvı formülasyonlar için partikül büyüklüğü dağılımının ve morfolojisinin mikroskobik görüntüsünü de içeren validasyon verileri			
9. Gerekli durumlarda ürünün bulk halinde saklanmasına ilişkin stabilite verileri			
10. Ruhsatname aslı			
23. Bitmiş ürünün seri serbest bırakma düzenlemelerinde ve kalite kontrol testlerinde yapılan değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Seri kontrolün/analizlerin yapıldığı yerin değiştirilmesi veya yeni bir yerin ilave edilmesi	2, 3	1, 2	1A
b. Serinin serbest bırakılmasından sorumlu bir üreticinin değiştirilmesi veya yeni bir sorumlu üretici ilave edilmesi			
1) Seri kontrolünü/analizini içermeyen	1, 2	1, 2, 3	1A
2) Seri kontrolünü/analizini içeren	1, 2, 3	1, 2, 3	1A
Şartlar			
1. Serinin serbest bırakılmasından sorumlu üreticinin bulunduğu ülkede yerleşik olduğuna dair alınan beyan			
2. Üretim yeri uygun bir şekilde onaylanmış olmalıdır.			
3. Eski üretim yerinden yeni üretim yerine veya yeni test laboratuvarına ait resmi akreditasyon belgesi			
Belgeler			
1. GMP sertifikası			
2. Varyasyon başvuru formunda mevcut ve öngörülen bitmiş ürün üreticilerinin ana hatlar başvuru formunda listelendiği gibi açık olarak sunulmalıdır.			
3. Ruhsatname aslı			
24. Bitmiş ürünün üretim prosesinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Hemen salım yapan oral dozaj formlarının veya oral solüsyonların üretim prosesinde minör değişiklik	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3, 4, 5, 6	1A
b. Sulu oral süspansiyonların üretim prosesinde minör değişiklik		1, 2, 4, 5, 6	1B
Şartlar			
1. Kalitatif ve kantitatif saflık profilinde veya fizikokimyasal özelliklerde herhangi bir değişiklik olmamalı			
2. Ara ürün üretimi gibi basit üretim aşamaları da dahil olmak üzere üretim esasları aynı kalmalı ve üretim işleminde kullanılan solvanda değişiklik olmamalı			
3. Geçerli onaylanmış proses ilgili in-proses kontrolleri ile kontrol edilmeli ve bu kontrollerde bir değişiklik istenmemeli (limitlerin genişletilmesi veya çıkartılması)			
4. Bitmiş ürün ya da ara ürünlerin spesifikasyonlarında değişiklik olmamalı			
5. Yeni proses ile üretilen ürün kalite, güvenilirlik ve etkililik bakımından eski ürünle aynı olmalı			
6. İlgili stabilite çalışmaları ilgili kılavuzlar doğrultusunda en az bir pilot ölçekli veya üretim ölçekli seride başlatılmış olmalı ve en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalı. Bu çalışmaların bitirileceği taahhüt edilmeli ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edildiğinde ya da böyle bir potansiyel söz konusu olduğunda bu verilerin (öngörülen faaliyet planı ile birlikte) en kısa sürede Bakanlığa sunulacağı beyan edilmelidir.			
Belgeler			
1. Eski ve yeni prosesin karşılaştırmasını da içeren güncellenmiş dosya bilgileri			

2. Etkin maddenin çözünmemiş halde bulunduğu yarı katı ve sıvı ürünlerde morfolojideki görünür değişikliklerin kontrolü için partiküllerin mikroskobik görünümünü de içeren validasyon çalışması ve uygun metod kullanılarak elde edilen karşılaştırmalı partikül büyüklüğü dağılım verileri			
3. Katı dozaj formları için bir örnek üretim serisinin dissolüsyon profili ve önceki prosese ait son üç seri ile karşılaştırmalı veriler (spesifikasyonlar dışına çıkıldığında sonraki iki serinin seri analiz verileri sağlanabilmelidir) veya karşılaştırmalı dağılım verileri			
4. Onaylı olan serbest bırakma ve raf ömrü sonu spesifikasyonları			
5. Geçerli onaylı proses ve önerilen proses ile üretilmiş en az bir seriye ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo halinde). Sonraki iki gerçek üretim serisine ait veriler talep edildiği takdirde sunulmak üzere hazır tutulmalı veya spesifikasyonlar dışında veri elde edildiği durumda ruhsat sahibi tarafından bildirilmelidir.			
6. İlgili stabilite çalışmalarının ICH koşullarında başlatıldığı (seri numaraları belirtilerek) ve ilgili stabilite parametrelerinin en az bir pilot ölçekli veya üretim ölçekli seride elde edildiği, en az üç aylık stabilite verilerinin elde edildiği ve stabilite profilinin geçerli onaylı durumla benzer olduğunu gösteren deklarasyon. Bu çalışmaların bitirileceği ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edildiğinde ya da böyle bir potansiyel söz konusu olduğunda bu verilerin (öngörülen faaliyet planı ile birlikte) en kısa sürede Bakanlığa sunulacağı garanti edilmelidir.			
25. Bitmiş ürünün seri boyutunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Onaylanmış orijinal seri boyutunun 10 katına kadar	1, 2, 3, 4, 6	1, 4	1A
b. İmalat ölçeğinin onda birine kadar küçültülmesi	1, 2, 3, 4, 5	1, 4	1A
c. Onaylanmış orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kattan fazla (hemen salım yapan formlar için)		1, 2, 3, 4, 5, 6	1B
Şartlar			
1. Değişiklik ürünün tekrar üretilebilirliğini ve/veya tutarlılığını etkilememelidir.			
2. Değişiklik standart hemen salınan oral farmasötik formlar veya sıvı bazlı farmasötik formlar ile ilgili olmalıdır.			
3. İmalat metodunda ve/veya inproses kontrollerde yapılan tüm değişiklikler sadece seri boyutundaki değişiklik sonucu olmalıdır (örneğin farklı büyüklükteki ekipman kullanımı).			
4. Validasyon şeması bulunmalı veya imalatın validasyonu ilgili kılavuzlara uygun olarak öngörülen yeni seri boyutundaki en az üç seri ile mevcut protokole göre gerçekleştirilmelidir.			
5. Değişiklik üretim esnasında ortaya çıkan beklenmeyen bir durumun sonucunda veya stabilite nedeni ile olmamalıdır.			
6. Geçerli seri boyutu Tip 1A varyasyonu ile onaylanmış olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut onaylanmış ve öngörülen seri boyutlarının her ikisinde de üretilmiş, minimum bir üretim serisine ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında sunulmalıdır). Sonraki iki gerçek üretim serisine ait veriler, talep edildiğinde sunulmak üzere hazır tutulmalı ve eğer spesifikasyonlar dışına çıkılıyor ise (öngörülen faaliyet planı ile) ruhsat sahibi tarafından bildirilmelidir.			
3. Onaylanmış serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonlarının kopyası			
4. Validasyon çalışmasında kullanılan serilerin (≥ 3) seri numaraları belirtmeli veya validasyon protokolü (planı) sunulmalıdır.			
5. Validasyon sonuçları sağlanmalıdır.			
6. İlgili stabilite parametreleri üzerinde en az bir pilot veya üretim ölçekli seride en az üç aylık süreyi içeren stabilite çalışmalarının sonuçları sunulmalıdır. Bu çalışmaların bitirileceği ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda spesifikasyonlar dışında veri elde edildiğinde ya da böyle bir potansiyel söz konusu olduğunda bu verilerin (öngörülen faaliyet planı ile birlikte) en kısa sürede Bakanlığa sunulacağı garanti edilmelidir.			
26. Bitmiş ürünün üretimi sırasında uygulanan in-proses testlerde veya limitlerde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. İn-proses limitlerin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Yeni in-proses testleri ve limitlerinin eklenmesi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	1A

c. Anlamli olmayan bir in-proses testin kaldirilmesi	1, 2	1, 2, 6	1A
d. Guvenlilik veya kalite nedeni ile bir in-proses testin eklenmesi veya degistirilmesi		1, 2, 3, 4, 5, 7	1B
Şartlar			
1. Degisiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan önceki değerlendirme sonucu olmamalıdır (örneğin ruhsat başvurusu veya Tip II varyasyon prosedürü)			
2. Degisiklik, üretim sırasında oluşan beklenilmeyen durumların sonucu olmamalıdır (örneğin yeni belirlenemeyen bir safsızlık; total safsızlık limitlerinde degisiklik)			
3. Degisiklik mevcut onaylı limitler içerisinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalmalı veya test prosedüründeki degisiklikler minör degisiklikler olmalıdır.			
5. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
6. Yeni test metodu biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metot olmamalıdır . (Farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik metotlar dışında)			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve öngörülen in-proses testlerin karşılaştırmalı tablosu			
3. Yeni analitik yöntemin ayrıntıları ve validasyon verileri (ilgili olduğunda)			
4. Bitmiş ürünün tüm spesifikasyon parametreleri için iki üretim serisine ait analiz verileri			
5. Uygun olduğunda, bitmiş ürünün mevcut ve yeni in-proses testler kullanılarak üretilen en az bir pilot ölçekli serisine ait karşılaştırmalı dissolüsyon profili verileri veya karşılaştırmalı dağılım verileri			
6. Parametrenin anlamlı olmadığını gösteren risk değerlendirmesi/doğrulaması			
7. Yeni in-proses test ve limitlerin doğrulanması			
27. Bir yardımcı maddenin spesifikasyon parametrelerinde ve/veya limitlerinde degisiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Spesifikasyona yeni bir spesifikasyon parametresinin (ilgili test parametresi ile birlikte) eklenmesi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	1A
c. Anlamli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkartılması (Örneğin artık kullanılmayan bir parametre)	1, 2	1, 2, 6	1A
d. Guvenlilik veya kalite nedeni ile bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya degistirilmesi		1, 2, 3, 4, 5, 7	1B
Şartlar			
1. Degisiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan önceki değerlendirme sonucu olmamalıdır (örneğin ruhsat başvurusu veya Tip II varyasyon prosedürü)			
2. Degisiklik, üretim sırasında oluşan beklenilmeyen durumların (örneğin yeni bilinmeyen bir safsızlık, total safsızlık limitlerinde degisiklik) sonucu olmamalıdır.			
3. Degisiklik mevcut onaylı limitler içerisinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalmalı veya test prosedüründeki degisiklikler minör degisiklikler olmalıdır.			
5. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
6. Yeni test metodu biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metot veya biyolojik bir reaktifin kullanıldığı bir metot olmamalıdır (Farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik metotlar dışında)			
7. Degisiklik genotoksik safsızlıkla ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			

2. Mevcut ve öngörülen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu			
3. İlgili olduğunda, yeni analitik yöntemin ayrıntıları ve validasyon verileri			
4. Yardımcı maddenin tüm spesifikasyon parametreleri için iki (biyolojik yardımcı maddeler için üç) üretim serisinde yapılan seri analiz verileri			
5. Uygun olduğunda, mevcut ve öngörülen spesifikasyonlar ile uyumlu yardımcı maddeyi içeren bitmiş ürünün en az bir pilot ölçekli serisine ait karşılaştırmalı dissolüsyon profili verileri veya karşılaştırmalı disintegrasyon verileri			
6. Parametrenin anlamlı olmadığını gösteren risk değerlendirmesi/doğrulaması			
7. Yeni spesifikasyon parametreleri ve limitlerin doğrulanması			
28. Bir yardımcı maddenin test prosedüründe değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Alternatif bir test prosedürünün onaylanmış olması durumunda test prosedürünün çıkartılması	5	1	1A
c. Test prosedüründe yapılan diğer değişiklikler (ilave edilmesi veya değiştirilmesi)		1, 2	1B
Şartlar			
1. İlgili kılavuzlara göre gerçekleştirilen validasyon çalışmalarının sonuçları, yeni test prosedürünün eski prosedürle en azından eşdeğer olduğunu göstermelidir.			
2. Total safsızlık limitlerinde değişiklik olmamalıdır, tanımlanmamış bir safsızlık belirlenmemelidir.			
3. Analiz metodu değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin kolon boyu ve sıcaklığı değişebilir, ancak kolon tipi ve analiz metodu aynı kalmalıdır).			
4. Test yöntemi biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metot olmamalıdır (Farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik metotlar dışında)			
5. Spesifikasyon parametresi için alternatif test prosedürü onaylanmış olmalıdır ve bu prosedür 1A varyasyonu ile eklenmiş olmalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri (analitik metodun tanımı, validasyon verilerinin özeti ve uygulanabilir ise safsızlıklar için güncellenmiş spesifikasyonlar ile birlikte).			
2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya eğer doğrulanabiliyorsa mevcut ile öngörülen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Yeni bir test prosedürünün eklenmesi durumunda bu madde kapsam dışıdır.			
29. TSE riski içeren bir kimyasal veya yardımcı madde kaynağının bitkisel veya sentetik bir materyal ile değiştirilmesi	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1	1A
Şartlar			
1. Yardımcı madde ve bitmiş ürün serbest bırakma veya raf ömrü spesifikasyonları değişmeden aynı kalmalı			
Belgeler			
1. Materyalin üreticisinden alınan maddenin tamamen bitkisel veya sentetik orijinli olduğuna dair deklarasyon			
30. Farmakopede yer almayan bir yardımcı maddenin sentezinde veya geri kazanımında minör değişiklik (dosyada tanımlandığı durumlarda)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2	1, 2, 3, 4	1A
Şartlar			
1. Sentez yolu ve spesifikasyonlar aynı kalmalı ve fizikokimyasal özellikleri ile safsızlık profilinde (kalitatif/kantitatif) bir değişiklik olmamalı			

2. Yardımcı madde biyolojik bir madde olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve yeni prosese göre üretilmiş yardımcı maddenin en az iki pilot (minimum) ölçekli serise ait seri analiz verileri (karşılaştırmalı tablo formatında)			
3. Uygun olduğunda bitmiş ürünün en az iki pilot (minimum) ölçekli serisine ait karşılaştırmalı dissolüsyon profili verileri veya karşılaştırmalı dağılım verileri			
4. Yardımcı maddenin eski ve yeni (uygulanabiliyorsa) spesifikasyonları			
31. Bitmiş ürünün spesifikasyon parametrelerinde ve/veya limitlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Spesifikasyona yeni bir spesifikasyon parametresinin (ilgili test parametresi ile birlikte) eklenmesi	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	1A
c. Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkartılması (Örneğin artık kullanılmayan bir parametre)	1, 2	1, 2, 6	1A
d. Güvenlilik veya kalite nedeni ile bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 5, 7	1B
Şartlar			
1. Değişiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan önceki değerlendirme sonucu olmamalıdır (örneğin ruhsat başvurusu veya Tip II varyasyon prosedürü)			
2. Değişiklik, üretim sırasında oluşan beklenilmeyen durumların (örneğin yeni bilinmeyen bir safsızlık, total safsızlık limitlerinde değişiklik) sonucu olmamalıdır.			
3. Değişiklik mevcut onaylı limitler içerisinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalmalı veya test prosedüründeki değişiklikler minör değişiklikler olmalıdır.			
5. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
6. Test metodu biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metot veya biyolojik bir etkin madde için biyolojik bir reaktifin kullanıldığı bir metot olmamalıdır			
7. Değişiklik genotoksik safsızlıkla ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve öngörülen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu			
3. Yeni analitik yöntemin ayrıntıları ve validasyon verileri (ilgili olduğunda)			
4. Bitmiş ürünün tüm spesifikasyon parametreleri için iki üretim ölçekli seride gerçekleştirilen seri analiz verileri			
5. Uygun olduğunda mevcut ve öngörülen spesifikasyonlar ile uyumlu bitmiş ürünün en az bir pilot ölçekli serisine ait karşılaştırmalı dissolüsyon profili verileri veya karşılaştırmalı disintegrasyon verileri			
6. Parametrenin anlamlı olmadığını gösteren risk değerlendirmesi/doğrulaması			
7. Yeni spesifikasyon parametreleri ve limitlerin doğrulanması			
32. Bir yardımcı maddenin test prosedüründe değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Alternatif bir test prosedürünün onaylanmış olması durumunda test prosedürünün çıkartılması	5	1	1A
c. Test prosedüründe yapılan diğer değişiklikler (ilave edilmesi)		1, 2	1B

veya değiştirilmesi)			
Şartlar			
1. İlgili kılavuzlara göre gerçekleştirilen validasyon çalışmalarının sonuçları, yeni test prosedürünün eski prosedürle en azından eşdeğer olduğunu göstermelidir.			
2. Total safsızlık limitlerinde değişiklik olmamalıdır, tanımlanmamış bir safsızlık belirlenmemelidir.			
3. Analiz metodu değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin kolon boyu ve sıcaklığı değişebilir, ancak kolon tipi ve analiz metodu aynı kalmalıdır).			
4. Test yöntemi biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metod olmamalıdır (Farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik metodlar dışında)			
5. Spesifikasyon parametresi için alternatif test prosedürü onaylanmış olmalıdır ve bu prosedür 1A varyasyonu ile eklenmiş olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri (analitik metodun tanımı, validasyon verilerinin özeti ve uygulanabilir ise safsızlıklar için güncellenmiş spesifikasyonlar ile birlikte).			
2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya eğer doğrulanabiliyorsa mevcut ile öngörülen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Yeni bir test prosedürünün eklenmesi durumunda bu madde istenmemektedir.			
33. Bitmiş ürünün test prosedüründe değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Alternatif bir test prosedürünün onaylanmış olması durumunda test prosedürünün çıkartılması	4	1	1A
c. Test prosedüründe yapılan diğer değişiklikler (ilave edilmesi veya değiştirilmesi)		1, 2	1B
Şartlar			
1. İlgili kılavuzlara göre gerçekleştirilen validasyon çalışmalarının sonuçları, yeni test prosedürünün eski prosedürle en azından eşdeğer olduğunu göstermelidir.			
2. Total safsızlık limitlerinde değişiklik olmamalıdır, tanımlanmamış bir safsızlık belirlenmemelidir.			
3. Analiz metodu değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin kolon boyu ve sıcaklığı değişebilir, ancak kolon tipi ve analiz metodu aynı kalmalıdır).			
4. Test metodu biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metod veya biyolojik reaktifin kullanıldığı bir metod olmamalıdır (Farmakopede yer alan standart mikrobiyolojik metodlar dışında)			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri (analitik metodun tanımı, validasyon verilerinin özeti ve uygulanabilir ise safsızlıklar için güncellenmiş spesifikasyonlar ile birlikte).			
2. Karşılaştırmalı validasyon sonuçları veya eğer doğrulanabiliyorsa mevcut ile öngörülen testin eşdeğer olduğunu gösteren karşılaştırmalı analiz sonuçları. Yeni bir test prosedürünün eklenmesi durumunda bu madde kapsam dışıdır.			
34. Bitmiş ürünün primer ambalajında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Kalitatif ve/veya kantitatif içerik			
1) Katı farmasötik formlar	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6, 8	1A
2) Yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik formlar		1, 2, 3, 5, 6, 8	1B
b. Ambalaj tipi (katı, yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik formlar için)		1, 2, 3, 5, 6, 7, 8	1B
Şartlar			
1. Değişiklik aynı ambalajlama/ambalaj tipi ile ilgili olmalı (örneğin blisterden blistere)			

2. Önerilen ambalajlama materyalinin belirli özellikleri mevcut materyale en azından eşdeğer olmalı			
3. Stabilité çalışmaları ICH koşullarına uygun olarak en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seri ile başlamalı, en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalıdır. Onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilmiş ise ya da böyle bir potansiyel söz konusu ise bu verilerin öngörülen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa süre içinde sunulması gerekmektedir.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri (uygun ise güncellenmiş ürün bilgileri ile birlikte)			
2. Yeni ambalaja ait uygun veriler (örneğin O ₂ , CO ₂ geçirgenliğine ait karşılaştırmalı veriler)			
3. Uygun olduğu durumlarda ambalaj materyali ile içeriğin etkileşime girmediğine (örneğin ambalaj materyali içinden bir maddenin ürün içeriğine geçmediğine, ya da ürün içeriğinde azalma olmadığına) ve materyalin ilgili Farmakope gerekliliklerini karşıladığına dair kanıt sunulmalıdır.			
4. Stabilité çalışmalarının ICH koşullarına uygun başlatıldığına ve onaylanmış raf ömrü süresinin sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilir ise ya da böyle bir potansiyel söz konusu ise bu verilerin öngörülen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa süre içinde sunulacağına dair ruhsat sahibi tarafından verilmiş beyan.			
5. ICH koşullarına uygun olarak ve uygun stabilite parametreleri üzerinde en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seride gerçekleştirilmiş en az üç aylık stabilite çalışmaları sonuçları sunulmalıdır. Bu çalışmaların sonuçlandırılacağına ve sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilir ise ya da böyle bir potansiyel söz konusu ise bu verilerin öngörülen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa süre içinde sunulacağına dair ruhsat sahibi tarafından verilmiş beyan.			
6. Uygulanabilir ise mevcut ve öngörülen ambalaj spesifikasyonlarının karşılaştırması (tablo halinde)			
7. Yeni ambalaja ait numune örneği (uygulanabilir ise)			
8. Ruhsatname aslı			
35. Bitmiş ürünün primer ambalaj spesifikasyon parametrelerinde ve/veya limitlerinde değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Spesifikasyon limitlerinin daraltılması	1, 2, 3, 4	1, 2	1A
b. Spesifikasyona yeni bir spesifikasyon parametresinin (ilgili test yöntemi ile birlikte) eklenmesi	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	1A
c. Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkartılması (Örneğin artık kullanılmayan bir parametre)	1, 2	1, 2, 5	1A
d. Güvenlilik veya kalite nedeni ile bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi veya değiştirilmesi		1, 2, 3, 4, 6	1B
Şartlar			
1. Değişiklik spesifikasyon limitlerini gözden geçirmek için yapılan önceki değerlendirme sonucu olmamalıdır (örneğin ruhsat başvurusu veya Tip II varyasyon prosedürü)			
2. Değişiklik, üretim sırasında ortaya çıkan beklenilmeyen durumların sonucu olmamalıdır.			
3. Değişiklik mevcut onaylı limitler içerisinde olmalıdır.			
4. Test prosedürü aynı kalmalı veya test prosedüründeki değişiklikler minör değişiklikler olmalıdır.			
5. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve öngörülen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu			
3. Yeni analitik yöntemin ayrıntıları ve validasyon verileri, ilgili olduğunda			
4. İç ambalajın tüm spesifikasyon parametreleri için iki üretim serisinde yapılan seri analiz verileri			
5. Parametrenin anlamlı olmadığına dair ruhsat sahibi tarafından gösterilen gerekçe			
6. Yeni spesifikasyon parametresi ve limitlerinin doğrulanması			

36. Bitmiş ürünün primer ambalajı için test prosedürü değişikliği	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler	1, 2, 3	1, 2	1A
b. Alternatif bir test prosedürünün onaylanmış olması durumunda bir test prosedürünün çıkartılması	4	1	1A
c. Test prosedürü ile ilgili yapılan diğer değişiklikler (ilave edilmesi veya değiştirilmesi)	1, 3	1, 2	1A
Şartlar			
1. İlgili kılavuzlara göre gerçekleştirilen validasyon çalışmalarının sonuçları, yeni test prosedürünün eski prosedürle en azından eşdeğer olduğunu göstermelidir.			
2. Analiz metodu değişmeden aynı kalmalıdır (örneğin kolon boyu ve sıcaklığı değişebilir, ancak kolon tipi ve analiz metodu aynı kalmalıdır).			
3. Test yöntemi standart olmayan yeni bir teknik veya yeni bir şekilde kullanılan standart bir teknik ile ilgili olmamalıdır.			
4. Spesifikasyon parametresi için alternatif test prosedürü onaylanmış olmalıdır ve bu prosedür 1A varyasyonu ile eklenmiş olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Analitik metodun tanımlandığı ve validasyon verilerinin özetini de içeren güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut test prosedürü ile öngörülen test prosedürünün eşdeğer olduğunu gösteren validasyon sonuçları. (Yeni test prosedürünün eklendiği durumlar hariç)			
37. Primer ambalajın (kap veya kapak) şeklinde veya boyutlarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1, 2, 3	1, 2, 3	1A
Şartlar			
1. Kabin kompozisyonunda kalitatif veya kantitatif değişiklik olmamalı			
2. Değişiklik, ambalaj materyalinin temel bir parçası (bitmiş ürünün dağıtımı, kullanımı, güvenliliği ve stabilitesine etki edebilecek) ile ilgili olmamalıdır.			
3. Tepe boşluğu veya yüzey/hacim oranında değişiklik olduğu durumlarda ilgili kılavuzlara uygun olarak stabilite çalışmaları başlatılmış, ilgili stabilite parametreleri en az iki pilot ölçekli veya üretim ölçekli seride tayin edilmiş ve en az üç aylık stabilite verileri elde edilmiş olmalıdır. Bu çalışmaların sonuçlandırılacağına ve sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilir ise ya da böyle bir potansiyel söz konusu ise bu verilerin öngörülen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa süre içinde sunulacağına dair ruhsat sahibi tarafından güvence verilmelidir.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri (kap veya kapak materyalinin tanımı, detaylı çizimi, kompozisyonu, güncellenmiş ürün bilgileri ile birlikte)			
2. Sağlanabildiğinde yeni kap/kapak sistemine ait numune örneği			
3. Tepe boşluğu veya yüzey/hacim oranında değişiklik olduğu durumlarda ilgili kılavuzlara uygun olarak stabilite çalışmalarının başlatılmış (seri numaraları belirtilerek), en az üç aylık sonuçların elde edildiği ve elde edilen sonuçların bir problemin göstergesi olmadığına, bu çalışmaların sonuçlandırılacağına ve sonunda eğer spesifikasyonlar dışında veri elde edilir ise ya da böyle bir potansiyel söz konusu ise bu verilerin öngörülen faaliyet planı ile birlikte Bakanlığa en kısa süre içinde sunulacağına dair beyan			
38. Bitmiş ürünün ambalaj boyutunda değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Ambalaj içindeki birim sayıda değişiklik (örneğin tabletler, ampuller)			
1) Mevcut onaylı ambalaj boyutları içinde yapılan değişiklik	1, 2	1, 3, 4	1A

2) Mevcut onaylı ambalaj boyutları dışında yapılan değişiklik		1, 2, 3, 4	1B
b. Herhangi bir ambalaj boyutunun çıkartılması	3	1, 2, 4	1A
c. Parenteral olmayan çoklu doz ürünlerin dolun ağırlığında/dolum hacminde değişiklik	1, 2	1, 2, 3, 4	1B
Şartlar			
1. Yeni ambalaj boyutu, KÜB’te onaylanan kullanım şekli, dozu ve tedavi süresi ile uyumlu olmalıdır.			
2. Primer ambalaj materyali değişmeden aynı kalmalıdır.			
3. Kalan ambalaj boyutları, KÜB’te yer alan kullanım şekli, dozu ve tedavi süresi için yeterli olmalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş ürün bilgilerinin de yer aldığı güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Kalan/yeni ambalaj boyutunun KÜB’te yer alan onaylı dozaj rejimi ve kullanım süresi ile uyumlu olduğunu gösteren kanıtlar			
3. Stabilite parametrelerinin etkilenebileceği ürünler için ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılan stabilite çalışmalarının sonuçları, eğer spesifikasyonlar dışına çıkılırsa öngörülen faaliyet planı ile birlikte elde edilen veriler			
4. Ruhsatname aslı			
39. Bitmiş ürün formülasyonu ile temas halinde olmayan primer ambalajın herhangi bir bölümünde değişiklik (örneğin kolay açılabilir kapakların renkleri, ampuller üzerindeki renkli kod halkaları)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
	1	1	1A
Şartlar			
1. Değişiklik bitmiş ürünün alınmasına, kullanımına, güvenliliğine ve stabilitesine etki edebilecek parçalar ile ilgili olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş ürün bilgilerinin de yer aldığı güncellenmiş dosya bilgileri			
40. Ambalaj komponentleri veya cihazlarında değişiklik (dosyada belirtildiği durumlarda)	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Bir tedarikçinin çıkartılması	1	1	1A
b. Bir tedarikçinin ilave edilmesi veya değiştirilmesi	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	1A
Şartlar			
1. Ambalaj komponenti veya cihaz çıkartılmamalıdır.			
2. Ambalaj komponentlerinin/cihazın kalitatif ve kantitatif bileşimi değişmeden aynı kalmalıdır.			
3. Spesifikasyonlar ile kalite kontrol yöntemi en azından eşdeğer olmalıdır.			
4. Eğer var ise sterilizasyon yöntemi ve koşulları değişmeden aynı kalmalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Cihazlarda CE işaretinin kanıtı			
3. Eğer var ise mevcut ve öngörülen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu			

41. Bitmiş ürünün raf ömrü veya saklama koşullarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Raf ömrünün kısaltılması 1) Piyasaya verilecek ambalajda 2) İlk açılış sonrasında 3) Seyreltikten veya karışım sonrasında	1 1 1	1, 2, 3, 4 1, 2, 3, 4 1, 2, 3, 4	1A 1A 1A
b. Raf ömrünün uzatılması (gerçek zamanlı verilerle desteklenen) 1) Piyasaya verilecek ambalajda 2) İlk açılış sonrasında 3) Seyreltikten veya karışım sonrasında		1, 2, 3, 4 1, 2, 3, 4 1, 2, 3, 4	1B 1B 1B
c. Bitmiş ürünün veya seyreltilmiş/karıştırılmış ürünlerin saklama koşullarında değişiklik		1, 2, 3, 4	1B
Şartlar			
1. Değişiklik üretim sırasında ortaya çıkan beklenilmeyen durumlar veya stabilite nedeni ile olmamalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri. Onaylanmış ambalaj materyali içindeyken ve/veya ilk açılış sonrasında veya karıştırıldıktan sonraki bitmiş ürünün en az iki pilot ölçekli serisinde ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılmış gerçek zamanlı stabilite çalışmalarının sonuçları yer almalıdır. Gerekliğinde mikrobiyolojik test sonuçları bulunmalıdır.			
2. Güncellenmiş ürün bilgileri			
3. Onaylanmış raf ömrü spesifikasyonu ve sağlanabilirse, dilüsyon/karıştırma veya ilk açılış sonrası spesifikasyonları			
4. Ruhsatname aslı			
42. Etkin madde, yardımcı madde ve etkin maddenin üretim prosesinde kullanılan başlangıç materyali/kimyasal/ara ürün için yeni veya güncellenmiş bir Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. İlgili Avrupa Farmakopesi Monografi için Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası 1) Mevcut onaylanmış veya yeni bir üreticiden yeni sertifika 2) Mevcut onaylanmış üreticiden güncellenmiş sertifika	1, 2, 3, 4, 5 1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4 1, 2, 3, 4	1A 1A
b. Başlangıç materyali, kimyasal, ara ürün veya yardımcı madde için TSE Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası 1) Yeni veya mevcut onaylanmış bir üreticiden yeni sertifika 2) Mevcut onaylanmış üreticiden güncellenmiş sertifika	3	1, 2, 3, 4 1, 2, 3, 4	1A 1A
Şartlar			
1. Bitmiş ürün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmeden aynı kalmalıdır.			

2. Eğer uygulanabilir ise, safsızlıklar ve ürünün spesifik gereklilikleri (örneğin partikül büyüklüğü profilleri, polimorfik form) için değiştirilmemiş spesifikasyonlar (Avrupa Farmakopesine ek olarak).			
3. Etkin madde, başlangıç materyali/kimyasal/ara ürünün üretim prosesi, bir viral güvenlik verisi değerlendirilmesinin gerekli olduğu insan veya hayvan orijinli materyallerin kullanımını içermemelidir.			
4. Eğer tekrar test süresi Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikasında yoksa veya tekrar test süresini destekleyen veriler sağlanmamış ise etkin madde kullanımının hemen öncesinde test edilmelidir.			
5. Etkin maddenin üretim yolağı, fiziksel formu, ekstraksiyon solvanı ve bitkisel drog/bitkisel ekstre oranı (DER), değişmeden aynı kalmalıdır.			
Belgeler			
1. Mevcut (güncellenmiş) Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası			
2. Üretim alanı eklenmesi durumunda, varyasyon başvuru formunun mevcut ve önerilen kısımlarında üreticiler açık olarak belirtilmiş olmalıdır.			
3. Güncellenmiş dosya bilgileri			
4. Uygulanabilirse, etkin ve yardımcı maddenin üretiminde kullanılanlar da dahil olmak üzere "Beşeri Tıbbi Ürünler aracılığıyla hayvan spongiform ensefalopati maddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşma riskinin en aza indirilmesi hakkındaki mevzuat"ın faaliyet alanı kapsamındaki tüm materyaller için gerekli bilgilerin sağlandığı bir doküman. Söz konusu bilgiler şunları içermelidir: Üretici ismi, materyalin elde edildiği tür ve dokular, kaynak hayvanların orijin ülkesi, materyalin ilgili kullanımı			
43. Avrupa Farmakopesi veya Ulusal Farmakopeye uygunluk için değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a. Önceki Avrupa Farmakopesinde yer almayan bir maddenin Avrupa Farmakopesine veya Ulusal Farmakopeye uygunluğu için spesifikasyonlarında yapılan değişiklik			
1) Etkin madde	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5	1B
2) Yardımcı madde	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	1B
b. Avrupa Farmakopesi veya Ulusal Farmakopenin ilgili monografındaki güncelleştirmeye uygunluğu için değişiklik			
1) Etkin madde	1, 2, 3	1, 2	1A
2) Yardımcı madde	1, 2	1, 2	1A
Şartlar			
1. Değişiklik sadece Farmakopeye uygunluk amacı ile yapılmalıdır.			
2. Eğer uygulanabilir ise, ürünün spesifik gereklilikleri (örneğin partikül büyüklüğü profilleri, polimorfik form) için değiştirilmemiş spesifikasyonlar (Avrupa Farmakopesine ek olarak).			
3. Etkin maddenin üretim yolağı, fiziksel formu, ekstraksiyon solvanı ve bitkisel drog/bitkisel ekstre oranı (DER), değişmeden aynı kalmalıdır.			
Belgeler			
1. Güncellenmiş dosya bilgileri			
2. Mevcut ve öngörülen spesifikasyonların karşılaştırmalı tablosu			
3. Yeni spesifikasyonlardaki tüm testler için ilgili maddenin iki üretim serisi üzerine seri analiz verileri			
4. Söz konusu maddenin kontrolüne ilişkin monografin uygunluğunu gösteren veriler, örneğin monografda tanımlı impüriteler ile potansiyel impüritelerin karşılaştırması			
5. Uygun olduğu durumda söz konusu maddeyi içeren bitmiş ürünün mevcut ve öngörülen spesifikasyonlara uyumlu iki üretim serisine ait seri analiz verileri ve ek olarak en az bir pilot seriye ait karşılaştırmalı çözünme profili verileri veya karşılaştırmalı dağılıma verileri			