

Telefon numarası: Faks numarası: E-posta:

**RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU
FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.02-13.01.2022**

Versiyon 2 13.01.2022

**RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU
FORMU**

Değişiklik Geçmiş Versiyon No Yürürlüğe Girdiği Tarih Açıklama 1 20.12.2021 İlk yayım 2 13.01.2022 Başvuru olarak belirtilen yerler bildirim/başvuru olarak düzeltildi. Öngörülme- yen varyasyonlar için ilgili yönetmelik maddesine yapılan atıf sadece Madde 5 olarak belirtildi. Uygulamaya geçiş ile ilgili açıklama bölümü eklendi. Editoryal düzenlemeler yapıldı.

TABLE OF CONTENTS

- 1. RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONA AİT BİLDİRİM/BAŞVURU**
- 2. BU BİLDİRİM/BAŞVURU İLE İLGİLİ ÜRÜN(LER)**
- 3. DEĞİŞİKLİĞİN TİPİ / DEĞİŞİKLİKLERİN TİPLERİ**

EK

DOKÜMANLAR

BİLDİRİM/BAŞVURU

SAHİBİNİN DEKLARASYONU

İMZA

**RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ
VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU
İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.02-13.01.2022**

- 1. RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONA AİT BİLDİRİM/BAŞVURU**
- Bildirim/Başvuru türü (uygulanabilir tüm seçenekleri işaretleyiniz)**

Tek varyasyon

Gruplandırılmış varyasyon

Tip IADB

Tip IA

Tip IBöngörülme- yen

Tip IB

Tip II

Değişiklik(ler) ilgilendirir

Beşeri Tıbbi Ürün İle Birlikte Sunulan Tıbbi Cihaz

* Önerilen varyasyon, sınıflandırma kılavuzuna göre ya da ilgili yönetmeliğin 5. maddesi gereğince Tip IB küçük varyasyon olarak tanımlanmamışsa, "Öngörülme- yen" olarak tanımlanır. Değişiklik, kılavuzda Tip IA varyasyon olabilmesi için gereken şartlardan birini ya da birden fazlasını karşılayamıyorsa ve Tip II büyük varyasyon olarak sınıflandırılmıyorsa, değişiklik için Tip IB varyasyon sunulabilir.

Değişikliklerin ilgili olduğu hususlar (sadece Tip IB ve Tip II varyasyonlar içindir, uygulanabilir tüm değişiklikler işaretlenebilir) Endikasyon Güvenilirlik Kalite İnsan grip aşılı- rı için yıllık değişiklik Diğer

Ruhsat sahibinin adı ve adresi :

Bildirim/Başvuru sahibi adına iletişimden yetkili kişi adı ve adresi : Görevi: Adı ve soyadı:

Firma adı ve adresi: Telefon numarası: Faks numarası: E-posta:

2. BU BİLDİRİM/BAŞVURU İLE İLGİLİ ÜRÜN(LER)

Ürün adı Etkin madde(ler) Farmasötik şekil Yitilik Ruhsat numarası

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

3. DEĞİŞİKLİĞİN TİPİ / DEĞİŞİKLİKLERİN TİPLERİ (Gerektiği şekilde uygun değişikliği işaretleyin)

Bu değişiklik için Kılavuzdan ilgili sayfa(lar)ın kopyası eklenmiş ve koşullar ve dokümantasyon için ilgili kutucuklar işaretlenmiştir.

BU BİLDİRİMDEKİ/BAŞVURUDAKİ VARYASYONLAR; Varyasyonun numarası ve başlığı (sınıflandırma kılavuzunda verildiği şekilde)

Prosedür tipi a) Sınıflandırma kılavuzunda verildiği üzere sunulan varyasyon Tip (Bu bölümde, işbu varyasyon bildirim/başvuru formu şablonunun en sonunda verilmiş olan listedeki varyasyon(lar)dan seçerek ekleyiniz. Üstteki örnek ve formun sonundaki varyasyonların listesi formun tamamlanması akabinde silinmeli ve bu şekilde düzenlenmiş form ile bildirim/başvuru yapılmalıdır)

DEĞİŞİKLİĞİN KAPSAMI ve ALT YAPISI (Lütfen önerilen değişiklikler için kısa bir arka plan açıklaması ve değişikliklerin kapsamını kısaca belirtin)

GRUPLANDIRILMIŞ DEĞİŞİKLİKLER İÇİN GEREKÇELENİRME (uygulanabilirse)

ÖNGÖRÜLEMİYEN DEĞİŞİKLİKLER İÇİN SINIFLANDIRMA (uygulanabilirse)

DİĞER BİLDİRİMLER/BAŞVURULAR (Lütfen paralel olarak gönderilen devam eden varyasyon(lar) veya ürünün farklı dozaj formlardaki varyasyon(lar) konusunda kısa bilgi verin)

MEVCUT 3,4

ÖNERİLEN 3,4

3 Mevcut ve önerilen metin veya spesifikasyonu kesin olarak belirtiniz.

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

4 KÜB, ambalaj, etiket ve kullanma talimatı / eki değişiklikleri, yukarıda belirtilen tabloda veya ayrı bir EK halinde değiştirilen kelimelerin altını çiziniz. Bu dokümanlarda yapılan değişiklikler sadece sunulan varyasyon(lar)la ilişkili olmalıdır. Varyasyon kapsamı dışındaki değişiklikler bildirim/başvuru ekinde gönderilmiş ve bildirim/başvuru onaylanmış olsa bile geçerli değildir.

EK DOKÜMANLAR (uygulanabilir olduğunda)

Aşağıdaki değiştirilen ürün bilgileri metni taslakları (ekler), uygulanabilir olduğunda, sunulmaktadır: Kısa Ürün Bilgisi Kullanma talimatı/eki Ambalaj örneği Ürün numunesi

BİLDİRİM/BAŞVURU SAHİBİNİN BEYANI

Burada, yukarıda verilmiş olan tasarı ile uyumlu olarak ilgili ruhsatta/ruhsatlarda değiştirilmek üzere bir bildirimde/başvuruda bulunmaktayım. Beyan ediyorum ki (lütfen uygun beyanları işaretleyin):

Bu bildirimde/başvuruda belirtilenler dışında herhangi bir değişiklik yoktur (paralel olarak gönderilen diğer değişikliklerde ele alınanlar hariç; söz konusu paralel değişiklikler “Diğer Bildirimler/Başvurular” altında belirtilmelidir).

Bildirim/Başvuru ile bağlantılı olarak gönderilen kısa ürün bilgisi, kullanma talimatı ya da ambalaj örneği gibi dokümanlarda sadece belirtilen varyasyon ile ilişkili yerlerde değişiklik yapılmıştır ve bu değişiklikler renklendirilmiş taslakta net olarak gösterilmiştir.

Değişiklik(ler) ürünün kalitesini, etkinliğini veya güvenilirliğini kötü yönde etkilemeyecektir.

İlgili bildirim(ler)/başvuru(lar) için konulmuş olan tüm varyasyon şartları yerine getirilmiştir (uygulanabilir olduğunda).

Tip IA bildirimleri için kılavuzda belirtildiği şekliyle gerekli dokümanlar gönderilmiştir.

Bildirim(ler)e/Başvuru(lar)a ilişkin ücretler ödenmiştir. Değişiklik(ler) 5 ; sonraki üretim partisinden / sonraki basımdan/...../.....tarihinden itibaren uygulanmaya başlanacaktır. Açıklama (gerektiği durumlarda uygulamaya geçiş tarihi ile ilgili ayrıntıları kısaca belirtiniz):

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

5 Sadece Tip IB ve Tip II varyasyonlar için doldurulacaktır.

İMZA

Ödenen ücret(ler)in (uygulanabilirse) miktarı:

Bildirim/Başvuru sahibi adına iletişimden yetkili kişinin adı ve soyadı:

Unvanı:

İmza:

Tarih:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

VARYASYONUN (VARYASYONLARIN) LİSTESİ (formun tamamlanmasından sonra silinecektir)

Lütfen aşağıda verilen listeden ilgili varyasyonu/varyasyonları seçerek “Değişikliğin Tipi / Değişikliklerin Tipleri-Bu Bildirimdeki/Başvurudaki Varyasyonlar” bölümünde verilen talimatlar doğrultusunda ekleyiniz.

Bildirim/Başvuru yapılan varyasyon(lar)la ilgili olarak sadece değişikliğin ana başlığı eklenmelidir. Kılavuzda öngörülmemeyen bir varyasyon için başvuru yapılmak istendiğinde, ruhsat sahipleri kılavuzun ilgili olan olası en düşük seviyesindeki varyasyonun altında (spesifik olarak bir varyasyonun ya da uygun olan kılavuz bölümü altında), “diğer varyasyon” (“z”) olarak, önerilen sınıflandırmasını da içerecek şekilde başvurularını sunmalıdır. Lütfen başvuru, Yönetmeliğin 5. Maddesi kapsamında ise belirtiniz. “z” varyasyonlar için örnekler kolaylık oluşturması açısından halihazırda dahil edilmiştir.

Tip IA varyasyonlar için, ruhsat sahipleri son kolona, varyasyon için uygulamaya geçiş tarihini eklemelidir.

Varyasyonun ayrıntılı olarak verilmiş net kapsamı, formun “değişikliğin kapsamı” kısmında belirtilmelidir.

Varyasyonun/varyasyonların “Değişikliğin tipi/Değişikliklerin tipleri” kısmında nasıl gösterilmesi gerektiği aşağıdaki örneklerle verilmiştir.

Örn. Etkin madde için onaylı spesifikasyonlar dışında kalan değişiklikler için başvurularda:

B.I.b.1 Bir etkin maddenin veya etkin madde üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/ara ürün/reaktiflerin spesifikasyon parametrelerinde veya limitlerindeki değişiklik Prosedür tipi f) Etkin madde için onaylı spesifikasyon limitleri aralığının dışında kalan değişiklikler II

Örn. Etkin madde için spesifikasyon limitleri ile ilgili olarak “öngörülemez” bir değişiklik için yapılan bildirimde: B.I.b.1 Bir etkin maddenin veya etkin madde üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/ara ürün/reaktiflerin spesifikasyon parametrelerinde veya limitlerindeki değişiklik Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

Örn. Etkin maddenin kontrolleri ile ilgili olarak “öngörülemez” bir değişiklik için yapılan bildirimde:

B.I.b Etkin Madde Kontrolü Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

Varyasyonların verilen tüm listesi, bildirim/başvuru yapılırken silinmek üzere dokümanın devamında verilmektedir.

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

A. İdari değişiklikler Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IA IB Madde 5 Uygulama tarihi:

z.1) İç ambalaj tedarikçisinin unvan/adresinde değişiklik IA Uygulama tarihi:

z.2) Dış ambalaj tedarikçisinin unvan/adresinde değişiklik IA Uygulama tarihi:

z.3) Lisansör firma unvan/adresinde değişiklik IADB Uygulama tarihi:

z.4) İç veya dış ambalajda yapılacak dizayn değişikliği IADB Uygulama tarihi:

Prosedür tipi A.1 Ruhsat sahibinin isminde veya adresinde değişiklik IADB

Uygulama tarihi:

Prosedür tipi A.2 Beşeri tıbbi ürünün isminde değişiklik IB

Prosedür tipi A.3 Etkin maddenin veya yardımcı maddenin isminde değişiklik IADB

Uygulama tarihi:

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

Uygulama tarihi:

A.5 Bitmiş ürünün üretim yerinin isim veya adresinde değişiklik (seri serbest bırakma veya kalite kontrol testi yapılan tesisler dâhil) Prosedür tipi a) Seri serbest bırakma faaliyetini içeren üretim yeri IADB

Uygulama tarihi:

b) Seri serbest bırakma faaliyetini içermeyen üretim yeri IA

Uygulama tarihi:

Prosedür tipi A.6 ATC Kodunda değişiklik IA

Uygulama tarihi:

Prosedür tipi A.7 Herhangi bir üretim yerinin çıkarılması* (Etkin madde, ara ürün veya bitmiş ürün, ambalajlama tesisi, seri kontrolünün yapıldığı tesis, serinin serbest bırakılmasından sorumlu üretim yeri veya IA

Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

dosyada belirtilmişse başlangıç maddesi, reaktif veya yardımcı maddelerin tedarikçileri için)

B.I.a Etkin maddenin üretiminde değişiklik Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.I.a.1 Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda, etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün üretim yerinde veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol testinin yapıldığı üretim yeri dâhil) değişiklik Prosedür tipi a) Önerilen üretici, mevcut onaylı üretici ile aynı farmasötik grubun (firma) parçasıdır IADB

Uygulama tarihi:

b) EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenen yeni bir etkin madde üretim yerinin sunulması II c) Önerilen üretici tarafından, kalifikasyon gerektiren kalitatif veya kantitatif safsızlık profilini veya biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyeline sahip olabilen, önemli ölçüde farklı bir sentez yolu veya üretim koşulları kullanılıyorsa II d) Viral güvenlik veya TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riskinin değerlendirilmesi gereken materyalin yeni üreticisi II e) Bir biyolojik etkin maddenin veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürünün üretiminde kullanılan bir başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünün üreticisinde değişiklik II f) Etkin maddenin kalite kontrol testi düzenlemelerinde değişiklik-Seri kontrollerinin/analizlerinin yapıldığı bir tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

g) EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenmeyen ve dosyanın ilgili etkin madde bölümünde önemli güncelleme yapılmasını gerektiren yeni bir etkin madde üreticisinin sunulması II

h) Etkin madde için bir Avrupa Farmakopesi metodu kullanan alternatif bir sterilizasyon tesisinin ilave edilmesi IB

i) Yeni bir mikronizasyon tesisinin sunulması IA

Uygulama tarihi:

j) Biyolojik etkin maddenin kalite kontrol testi düzenlemelerinde değişiklik Bir biyolojik etkin madde için aralarında biyolojik/immünolojik/immünokimyasal bir metodun da bulunduğu seri kontrollerinin/testlerinin yapıldığı bir tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi II

k) Ana Hücre Bankası veya çalışma hücre bankalarının yeni saklama tesisi IB

z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.I.a.2 Etkin maddenin üretim prosesindeki değişiklikler Prosedür tipi a) Etkin maddenin üretim prosesindeki küçük değişiklik IA

Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

b) Etkin maddenin üretim prosesindeki, beşeri tıbbi ürününün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek önemli değişiklik II c) Beşeri tıbbi ürününün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek ve bir protokol ile ilişkili olmayan, bir biyolojik/immunolojik maddeyi veya bir biyolojik/immünolojik maddenin üretiminde farklı bir kimyasal yolla elde edilen maddenin kullanılmasının kaynak gösterildiği değişiklik. II d) Bir bitkisel tıbbi ürüne ilişkin coğrafi kaynak/üretim yolu/üretimindeki değişiklik II e) Etkin Madde Ana Dosyasının kapalı olan bölümünde küçük değişiklik IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.I.a.3 Etkin maddenin veya etkin maddenin üretim prosesinde kullanılan ara ürünün seri boyutundaki (seri boyutu aralıkları dâhil) değişiklik Prosedür tipi a) Ruhsatlandırma sırasında onaylanan orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kata kadar artış IA

Uygulama tarihi:

b) 10 kata kadar azaltma IA

Uygulama tarihi:

c) Bir biyolojik/immünolojik etkin maddenin karşılaştırılabilirliğinin değerlendirilmesini gerektiren değişiklik II d) Ruhsatlandırma sırasında onaylanan orijinal seri boyutu ile karşılaştırıldığında 10 kattan fazla artış IB e) Bir biyolojik/immünolojik etkin madde için proses değişikliği olmadan ölçek büyütülmesi/küçültülmesi (örneğin, hattın iki katına çıkarılması) IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.I.a.4 Etkin maddenin üretimi sırasında uygulanan in-proses testlerde veya limitlerdeki değişiklik Prosedür tipi a) İn-proses limitlerinin daraltılması IA

Uygulama tarihi:

b) Yeni bir in-proses testinin ve limitlerinin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

c) Anlamli olmayan bir in-proses testinin çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

d) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek onayli in-proses test limitlerinin genişletilmesi II e) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir in-proses testinin çıkarılması II f) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir in-proses testinin ilave edilmesi veya değiştirilmesi IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.I.a.5 Mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik grip aşısının etkin maddesindeki değişiklikler Prosedür tipi a) Mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik grip aşısındaki suşun/suşların yenisiyle değiştirilmesi II

B.I.b Etkin Madde Kontrolünde değişiklik Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

B.I.b.1 Bir etkin maddenin veya etkin madde üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/ara ürün/reaktiflerin spesifikasyon parametrelerinde veya limitlerindeki değişiklik Prosedür tipi a) Aşılar, kan ürünleri ve plazmadan elde edilen beşeri tıbbi için ürünler için spesifikasyon limitlerinin daraltılması IADB

Uygulama tarihi:

b) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması IA

Uygulama tarihi:

c) Spesifikasyona ilgili test metodu ile birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

d) Anlamli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, artık kullanılmayan bir parametrenin çıkarılması) IA

Uygulama tarihi:

e) Etkin maddenin veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması II f) Etkin madde için onaylı spesifikasyon limitleri aralığının dışında kalan değışiklikler II g) Etkin maddenin veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek başlangıç maddelerinin/ara ürünlerin onaylanmış spesifikasyon limitlerinin genişletilmesi II h) Güvenlilik veya kalite sorunun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, ilgili test metodu ile birlikte ilave edilmesi veya yenisiyle değıştirilmesi (biyolojik veya immünolojik madde hariç) IB i) Etkin madde monografinin farmakope de bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki bir farmakope spesifikasyonuna değışiklik IB z) Diğ er varyasyon IB II Madde 5

B.I.b.2 Bir etkin maddenin veya etkin madde üretim prosesinde kullanılan başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünlerin test prosedüründeki değışiklikler Prosedür tipi a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değışiklikler IA

Uygulama tarihi:

b) Onaylı bir alternatif test prosedürü var ise, etkin maddenin veya bir başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünün test prosedürünün çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

c) Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi bulunmayan bir reaktifin test prosedüründeki diğ er değışiklikler (yenisiyle değıştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil) IA

Uygulama tarihi:

d) Bir biyolojik /immünolojik/ immünokimyasal test yöntemine veya biyolojik bir etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem geçilmesi veya yöntemin yenisiyle değıştirilmesi II e) Etkin maddenin veya bir başlangıç maddesinin/ara ürünün bir test prosedüründeki diğ er değışiklikler (yenisiyle değıştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil) IB z) Diğ er varyasyon IB II Madde 5

B.I.c Kap-Kapak Sistemindeki değışiklikler Prosedür tipi z) Diğ er varyasyon IB II Madde 5

B.I.c.1 Etkin maddenin iç ambalajındaki değışiklikler Prosedür tipi a) Kalitatif veya kantitatif bileşim IA Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

b) Steril ve dondurulmamış biyolojik/immünolojik etkin maddeler için kalitatif veya kantitatif bileşim II c) Sıvı etkin maddeler (steril olmayan) için kalitatif veya kantitatif bileşim IB z) Diğ er varyasyon IB II Madde 5

B.I.c.2 Etkin madde iç ambalajının spesifikasyon parametrelerindeki veya limitlerindeki değışiklikler Prosedür tipi a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması IA

Uygulama tarihi:

b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

c) Anlamli olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, artık kullanılmayan bir parametrenin çıkarılması) IA

Uygulama tarihi:

d) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi veya yenisiyle değıştirilmesi IB z) Diğ er varyasyon IB II Madde 5

B.I.c.3 Etkin madde iç ambalajının test prosedüründeki değişiklikler Prosedür tipi a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler IA

Uygulama tarihi:

b) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil) IA

Uygulama tarihi:

c) Onaylı bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.I.d.1 Onaylanmış dosyada tekrar-test süresini kapsayan bir Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumlarda, etkin maddenin tekrar-test süresi veya saklama periyodu veya saklama koşullarındaki değişiklikler Prosedür tipi a) Tekrar-test süresi/saklama periyodu

1. Kısaltma IA

Uygulama tarihi:

2. ICH kılavuzlarına uygun olmayan stabilite verilerinin ekstrapolasyonuna dayanılarak tekrar-test süresinin uzatılması II 3. Bir biyolojik/immünolojik etkin maddenin saklama periyodunun onaylanmış stabilite protokolüne uygun olmayan şekilde uzatılması II 4. Gerçek zamanlı verilerle desteklenen bir tekrar-test süresinin/saklama periyodunun sunulması veya uzatılması IB b) Saklama koşulları 1. Etkin maddenin saklama koşullarının daha kısıtlayıcı şekilde değişmesi IA

Uygulama tarihi: 2. Stabilite çalışmalarının mevcut onaylanmış bir stabilite protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmediği durumlarda, biyolojik/immünolojik etkin maddelerin saklama koşullarındaki değişiklikler II 3. Etkin maddenin saklama koşullarındaki değişiklikler IB c) Onaylı bir stabilite protokolünde değişiklik IA

Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.I.e.1 Aşağıdakilerle ilgili olarak; etkin maddenin onaylı tasarım alanının genişletilmesi ya da yeni bir tasarım alanının sunulması Prosedür tipi a) Etkin maddenin üretim işleminde tek birim operasyonu ve buna bağlı in-proses kontroller veya test prosedürleri II b) Başlangıç maddesi/reaktif/ara ürün veya etkin madde test prosedürleri II

Prosedür tipi

B.I.e.2 Etkin maddeyle ilgili olarak bir onay sonrası değişiklik yönetim protokolünün sunulması II

Prosedür tipi

B.I.e.3 Etkin maddeye ilişkin, onaylı bir değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması IA DB Uygulama tarihi:

B.I.e.4 Onaylanmış bir değişiklik yönetim protokolündeki değişiklikler Prosedür tipi a) Onaylı bir değişiklik yönetim protokolündeki büyük değişiklikler II b) Onaylı bir değişiklik yönetim protokolünde, protokolde tanımlanan stratejide değişikliğe neden olmayan, küçük değişiklikler IB

B.I.e.5 Onaylı bir değişiklik yönetim protokolünde öngörülen değişikliklerin uygulanması Prosedür tipi a) Değişikliği uygulamanın ek destekleyici veri gerektirmemesi IA DB

Uygulama tarihi:

b) Değişikliği uygulamanın ek destekleyici veri gerektirmesi IB c) Uygulanan değişikliğin biyolojik/immünolojik bir tıbbi ürün için olması IB

B.II.a Bitmiş ürünün tanım ve bileşimindeki değişiklikler Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.a.1 Ürün işaretleme için kullanılan mürekkeplerin yenisiyle değiştirilmesi veya ilavesi dâhil baskı, kabartma veya diğer işaretlemelemlerin değiştirilmesi veya ilave edilmesi Prosedür tipi a) Baskı, kabartma veya diğer işaretlemelemlerde değişiklikler IA DB

Uygulama tarihi:

b) Eşit doza bölmek için kullanılan çentik/kırma çizgisinde değişiklikler IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.a.2 Farmasötik şeklin şekil veya boyutlarındaki değişiklik Prosedür tipi a) Hemen salım sağlayan tabletler, kapsüller, supozituarlar ve ovüller IA DB

Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

b) Gastro-rezistan, değiştirilmiş veya uzatılmış salım sağlayan farmasötik şekiller ve eşit dozlara bölme amaçlı çentiğe sahip tabletler IB c) Başka bir dolum hacmi olan radyofarmasötik bir preparata yönelik yeni bir kitin ilave edilmesi II z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.a.3 Bitmiş ürünün bileşimindeki (yardımcı maddeler) değişiklikler Prosedür tipi a) Tatlandırıcı/aromatizan veya renklendiricilerin bileşenlerindeki değişiklikler

1. İlave etme, çıkarma veya yenisiyle değiştirme IA DB

Uygulama tarihi:

2. Artış veya azalma IA

Uygulama tarihi:

b) Diğer yardımcı maddeler 1. Bitmiş ürünün kantitatif bileşiminde yardımcı maddelerle ilgili olarak yapılan her türlü küçük ayarlama niteliğindeki değişiklikler IA

Uygulama tarihi:

2. Bir veya daha fazla yardımcı maddede beşeri tıbbi ürünün güvenliklik, kalite veya etkililiğinde önemli bir etkisi olabilecek kalitatif veya kantitatif değişiklikler II 3. Bir biyolojik/immünolojik ürünle ilgili değişiklik II 4. Viral güvenliklik verileri veya TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riski ile ilgili değerlendirme gerektiren, insan veya hayvan kaynaklı materyallerin kullanımını içeren her türlü yeni yardımcı madde II 5. Biyoeşdeğerlik çalışması ile desteklenen değişiklik II 6. Tek bir yardımcı maddenin aynı işlevsel karakteristiklere sahip ve benzer düzeyde karşılaştırılabilir bir yardımcı madde ile değiştirilmesi IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.a.4 Oral dozaj şekillerinin kaplama ağırlıklarındaki veya kapsül kılıfı ağırlığında değişiklik Prosedür tipi a) Katı oral farmasötik şekiller IA

Uygulama tarihi:

b) Kaplamanın salım mekanizması açısından kritik bir faktör olduğu enterik kaplı, modifiye veya uzatılmış salım sağlayan farmasötik şekiller II z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

Prosedür tipi

B.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 II

Prosedür tipi B.II.a.6 Çözücünün/seyrelticiinin ambalajdan çıkarılması IB

B.II.b Bitmiş ürünün üretimindeki değişiklik Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

B.II.b.1 Bitmiş ürünün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim tesisinde değişiklik veya yeni bir üretim tesisinin ilave edilmesi Prosedür tipi a) Dış ambalajlama tesisi IA DB

Uygulama tarihi:

b) İç ambalajlama tesisi IA DB

Uygulama tarihi:

c) Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler ya da kompleks üretim prosesleri ile üretilen farmasötik şekiller için seri serbest bırakma, seri kontrolü ve dış ambalajlama haricinde her türlü

üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis II d) Ürüne özgü bir denetim gerektiren tesis II e) Steril olmayan beşeri tıbbi ürünler için seri serbest bırakma, seri kontrolü, iç ve dış ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis IB f) Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler dışında, steril beşeri tıbbi ürünler için (aseptik olarak üretilenler dâhil) seri serbest bırakma, seri kontrolü ve dış ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.b.2 Bitmiş ürünün seri serbest bırakma ve kalite kontrol tesisindeki değişiklik Prosedür tipi a) Seri kontrolün/testlerin yapıldığı tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir tesisin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

b) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için seri kontrolün/testlerin yapıldığı tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir tesisin ilave edilmesi ve söz konusu tesiste gerçekleştirilen herhangi bir test yönteminin biyolojik/immünolojik bir yöntem olması II c) Serinin serbest bırakılmasından sorumlu bir üreticinin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir sorumlu üretici ilave edilmesi

1. Seri kontrolünü/testlerini içermeyen IA DB

Uygulama tarihi:

2. Seri kontrolünü/testlerini içeren IA DB

Uygulama tarihi:

3. Biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için seri kontrolünü/testlerini ve söz konusu tesiste gerçekleştirilen herhangi bir test yönteminin biyolojik/immünolojik bir yöntem olmasını içeren II

B.II.b.3 Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik Prosedür tipi a) Üretim prosesindeki küçük değişiklik IA

Uygulama tarihi:

b) Üretim prosesindeki beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ve etkililiği üzerinde belirgin etkisi olabilecek önemli değişiklikler II c) Ürünün biyolojik/immünolojik tıbbi ürün olması ve değişikliğin bir karşılaştırılabilirlik değerlendirmesi gerektirmesi II d) Standart dışı terminal sterilizasyon yönteminin sunulması II e) Etkin madde için ek doz kullanılması ya da miktarın artırılması II f) Sulu oral bir süspansiyonun üretim prosesindeki minör değişiklik IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

B.II.b.4 Bitmiş ürünün seri boyutundaki (seri boyutu aralıkları dâhil) değişiklik Prosedür tipi a) Ruhsat verilme sırasında onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 kata kadar artış IA

Uygulama tarihi:

b) 10 kata kadar azaltma IA

Uygulama tarihi:

c) Bir biyolojik/ immünolojik tıbbi ürünün karşılaştırılabilirliğinin değerlendirilmesini gerektiren veya seri boyutunda yeni biyoeşdeğerlik çalışması gerektiren değişiklik II d) Karmaşık üretim prosesleriyle üretilen diğer tüm farmasötik şekillerle ilgili değişiklik II e) Hemen salım sağlayan (oral) farmasötik şekiller için ruhsat verilme sırasında onaylanmış seri boyutuna kıyasla 10 katın üzerinde artış IB f) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için proses değişikliği olmadan ölçek büyütülmesi/küçültülmesi (örneğin, hattın iki katına çıkarılması) IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.b.5 Bitmiş ürünün üretimi esnasında uygulanan in proses testlerde veya limitlerdeki değişiklik Prosedür tipi a) İn-proses limitlerinin daraltılması IA

Uygulama tarihi:

b) Yeni test/testlerin ve limitlerin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

c) Anlamı olmayan bir in-proses testinin çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

d) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir in-proses testinin çıkarılması II e) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek onaylı in-proses kontrol limitlerinin genişletilmesi II f) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir in-proses testinin eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.c Yardımcı maddelerin kontrolünde değişiklik Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.c.1 Bir yardımcı maddenin spesifikasyon parametreleri veya limitlerindeki değişiklik Prosedür tipi a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması IA

Uygulama tarihi:

b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

c) Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, artık kullanılmayan bir parametrenin çıkarılması) IA

Uygulama tarihi:

d) Onaylı spesifikasyon limitleri aralığının dışında kalan değişiklik II e) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması II f) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, ilgili test metodu ile birlikte eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik maddeler hariç) IB

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

g) Yardımcı madde monografının farmakopede bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki bir farmakope spesifikasyonuna değişiklik IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.c.2 Yardımcı madde için test prosedüründeki değişiklik Prosedür tipi a) Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler IA

Uygulama tarihi:

b) Mevcut onaylı bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

c) Bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal test yöntemine veya biyolojik reaktif kullanılan bir yönteme geçilmesi veya yöntemin bir başka yöntemle değiştirilmesi II d) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil) IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.c.3 TSE (Bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riski taşıyan bir yardımcı madde veya reaktif kaynağındaki değişiklik Prosedür tipi a) TSE riski taşıyan materyalden bitkisel veya sentetik kökenli materyale geçiş

1. Bir biyolojik/immünolojik etkin madde üretiminde veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi üründe kullanılmayan yardımcı maddeler veya reaktifler için IA Uygulama tarihi:

2. Bir biyolojik/immünolojik etkin madde üretiminde veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi üründe kullanılan yardımcı maddeler veya reaktifler için IB b) Bir TSE riskli materyalin sunulması veya eklenmesi ya da bir TSE riskli materyalin TSE Uygunluk Sertifikası bulunmayan farklı bir TSE riskli materyalle değiştirilmesi II z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.c.4 Farmakopede yer almayan bir yardımcı maddenin (dosyada tanımlanmışsa) veya yeni bir yardımcı maddenin sentezindeki veya geri kazanımındaki değişiklik Prosedür tipi a) Farmakopede yer almayan veya yeni bir yardımcı maddenin sentezindeki veya geri kazanımındaki küçük değişiklik IA

Uygulama tarihi:

b) Spesifikasyonların etkilenmesi veya yardımcı maddenin fizikokimyasal özelliklerinde, bitmiş ürünün kalitesini etkileyebilecek bir değişiklik olması II c) Yardımcı maddenin, bir

biyolojik/immünolojik madde olması II z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.d Bitmiş ürünün kontrolünde değişiklik Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.d.1 Bitmiş ürünün spesifikasyon parametreleri veya limitlerindeki değişiklik Prosedür tipi

a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması IA

Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU
FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

b) Aşılar, kan ürünleri ve plazmadan elde edilen beşeri tıbbi için ürünler için spesifikasyon limitlerinin daraltılması IADB

Uygulama tarihi:

c) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

d) Anlamı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, renklendirici veya tatlandırıcı bir maddenin koku ve tat veya tanıma testi gibi artık kullanılmayan bir parametresinin çıkarılması) IA

Uygulama tarihi:

e) Onaylı spesifikasyon limitleri aralığının dışında kalan değişiklikler II f) Bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması II g) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, karşılık gelen test metodu ile birlikte eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik tıbbi ürün hariç) IB h) Bitmiş ürün için Avrupa Farmakopesinin güncel monograflarına uyması amacıyla dosyasının güncellenmesi IADB

Uygulama tarihi:

i) Mevcut onaylı metod olan Avrupa Farmakopesi 2.9.5 (Kütle tekdüzeliği) ya da Avrupa Farmakopesi 2.9.6 (İçerik Tekdüzeliği)'nin Avrupa Farmakopesinin 2.9.40 Dozaj Birimlerinin Tekdüzeliği ile değiştirilmesi IA

Uygulama tarihi:

z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.d.2 Bitmiş ürünün test prosedüründeki değişiklik Prosedür tipi a) Onaylı test prosedüründe yapılan küçük değişiklikler IA

Uygulama tarihi:

b) Mevcut onaylı bir alternatif yöntemin olduğu durumlarda bir test prosedürünün çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

c) Bir biyolojik/immünolojik/immünokimyasal test yöntemine veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntemle geçilmesi veya yöntemin yenisiyle değiştirilmesi veya onaylı bir protokol kapsamına girmeyen biyolojik referans hazırlama yönteminin yenisiyle değiştirilmesi II d) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (değişiklik veya ilave edilmesi dâhil) IB e) Farmakopenin güncellenmiş monografı ile uyumlu olması için test prosedürünün güncellenmesi IA

Uygulama tarihi:

f) Farmakopeye uygunluğun yansıtılması ve artık kullanılmayan dâhili test yöntemi ve test yöntemi numarasının referanstan çıkarılması * IA

Uygulama tarihi:

z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

Prosedür tipi

B.II.d.3 Bitmiş ürünün üretiminde gerçek zamanlı serbest bırakmanın veya parametrik serbest bırakmanın sunulmasıyla ilişkili değişiklikler

II

B.II.e Bitmiş ürünün kap-kapak sisteminde değişiklik Prosedür tipi z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.e.1 Bitmiş ürünün iç ambalajındaki değişiklikler Prosedür tipi a) Kalitatif ve kantitatif bileşimi

1. Katı farmasötik şekiller IA

Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

2. Yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik şekiller IB 3. Steril beşeri tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler II 4. Saklama koşullarında değişikliğe veya raf ömrünün kılmasına neden olan daha az koruyucu özellikte olan bir ambalajla ilgili değişiklik II b) Kap tipinde değişiklik veya yeni bir kap ilave edilmesi 1. Katı, yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik şekiller IB 2. Steril beşeri tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler II z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.e.2 Bitmiş ürün iç ambalajının spesifikasyon parametreleri veya limitlerindeki değişiklik Prosedür tipi a) Spesifikasyon limitlerinin daraltılması IA

Uygulama tarihi:

b) Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

c) Anlamı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, artık kullanılmayan bir parametrenin çıkarılması) IA

Uygulama tarihi:

d) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi veya değiştirilmesi IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.e.3 Bitmiş ürünün iç ambalajının test prosedüründeki değişiklik Prosedür tipi a) Onaylı bir test prosedüründeki küçük değişiklikler IA

Uygulama tarihi:

b) Test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil) IA

Uygulama tarihi:

c) Onaylı olan bir alternatif test prosedürünün olduğu durumlarda bir test prosedürünün çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.e.4 Kap veya kapağın (iç ambalaj) şeklindeki veya boyutlarındaki değişiklik Prosedür tipi a) Steril olmayan beşeri tıbbi ürünler IA

Uygulama tarihi:

b) Bitmiş ürünün dağıtımı, kullanımı, güvenliliği veya stabilitesi üzerinde önemli etki yaratabilecek ambalaj materyalinin temel bir bileşeniyle ilişkili olan şekil veya boyut değişikliği II c) Steril beşeri tıbbi ürünler IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.e.5 Bitmiş ürün ambalaj büyüklüğündeki değişiklik Prosedür tipi a) Bir ambalaj içindeki birim (örneğin, tablet, ampul, vb.) sayısındaki değişiklik

1. Mevcut onaylı ambalaj boyutları aralığındaki değişiklik IA DB

Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

2. Mevcut onaylı ambalaj boyutları aralığı dışındaki değişiklik IB b) Ambalaj boyutu/boyutlarının çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

c) Biyolojik/immünolojik beşeri tıbbi ürünler dâhil steril çok dozlu (veya kısmi kullanıma yönelik tek dozlu) parenteral beşeri tıbbi ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklik II d) Parenteral olmayan çok dozlu (veya kısmi kullanıma yönelik tek dozlu) ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklik IB z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.e.6 İç ambalaj materyalinin bitmiş ürün formülasyonu ile temas etmeyen herhangi bir bölümündeki değişiklik (örneğin, geçme kapaklarının rengi, ampuller üzerindeki renk kodu halkaları, iğne kılıfının değiştirilmesi (farklı plastik kullanımı) Prosedür tipi a) Ürün bilgilerini (kısa ürün bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği) etkileyen değişiklik IADB

Uygulama tarihi:

b) Ürün bilgilerini (kısa ürün bilgisi, kullanma talimatı, ambalaj örneği) etkilemeyen değişiklik IA

Uygulama tarihi:

B.II.e.7 Ambalaj bileşenlerinin veya cihazlarının tedarikçisine ilişkin değişiklik (dosyada belirtilmişse) Prosedür tipi a) Bir tedarikçinin çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

b) Bir tedarikçinin değiştirilmesi veya ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

c) Ölçülü doz inhalerleri için haznelerinin tedarikçilerindeki değişiklikler II

B.II.f.1 Bitmiş ürünün raf ömründeki veya saklama koşullarındaki değişiklik Prosedür tipi a) Bitmiş ürünün raf ömrünün kısaltılması 1. Piyasaya verilecek ambalajda IA DB

Uygulama tarihi:

2. İlk kez açıldıktan sonra IA DB

Uygulama tarihi:

3. Seyreltme veya rekonstitüyondan sonra IA DB

Uygulama tarihi:

b) Bitmiş ürünün raf ömrünün uzatılması 1. Piyasaya verilecek ambalajda (gerçek zamanlı veriler ile desteklenen) IB 2. İlk kez açıldıktan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenen) IB 3. Seyreltme veya rekonstitüyondan sonra (gerçek zamanlı veriler ile desteklenen) IB 4. ICH kılavuzlarına uygun olmayan stabilite verilerinin ekstrapolasyonuna dayanılarak raf ömrünün uzatılması II 5. Onaylı stabilite protokolüne uygun bir şekilde biyolojik/immünolojik beşeri tıbbi ürünün raf ömrünün uzatılması IB c) Stabilite çalışmalarının onaylı bir stabilite protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmediği durumlarda, biyolojik tıbbi ürünlerin saklama koşullarındaki değişiklikler II

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

d) Bitmiş ürünün veya seyreltme/rekonstitüe edilmiş ürünün saklama koşullarındaki değişiklikler IB e) Onaylı stabilite protokolündeki değişiklikler IA

Uygulama tarihi:

z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.II.g.1 Bitmiş ürün için yeni bir tasarım alanının sunulması veya onaylanmış bir tasarım alanının aşağıdakilerle ilgili olarak genişletilmesi Prosedür tipi a) Ortaya çıkan in-proses kontroller veya test prosedürleri dâhil olmak üzere, bitmiş ürünün üretim prosesindeki bir veya birden çok birim operasyonu II b) Yardımcı madde/ara ürün veya bitmiş ürün test prosedürleri II

Prosedür tipi

B.II.g.2 Bitmiş ürünle ilgili olarak onay sonrası değişiklik yönetim protokolünün sunulması II

Prosedür tipi

B.II.g.3 Bitmiş ürünle ilgili olarak bir onaylı değişiklik yönetim protokolünün çıkarılması IA DB Uygulama tarihi:

B.II.g.4 Onaylı değişiklik yönetim protokolündeki değişiklikler Prosedür tipi a) Onaylı değişiklik yönetim protokolündeki önemli değişiklikler II b) Onaylı değişiklik yönetim protokolünde, protokolde tanımlanan stratejiyi değiştirmeyen küçük değişiklikler IB

B.II.g.5 Onaylı değişiklik yönetim protokolünde önerilen değişikliklerin uygulanması Prosedür tipi a) Değişikliğin uygulanması hiçbir ek destekleyici veri gerektirmez IA DB

Uygulama tarihi:

b) Değişikliğin uygulanması ek destekleyici veri gerektirir IB c) Bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürün için bir değişikliğin uygulanması IB

B.II.h.1 “Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi” bilgilerinde güncelleme Prosedür tipi a) Bir veya birden fazla beklenmedik ajan için ilk kez araştırılan üretim adımlarıyla ilgili çalışmalar II b) Daha önce dosyada bildirilen üretim adımları ve beklenmedik ajanlarla ilgili geçerli olmayan çalışmaların yenisiyle değiştirilmesi

1. Risk değerlendirmesi değişikliği ile birlikte II

2. Risk değerlendirmesi değişikliği olmadan IB

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

B.III.1 Yeni veya güncellenmiş bir Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının sunulması veya Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının çıkarılması - Bir etkin madde için; - Etkin madde üretim prosesinde kullanılan bir başlangıç materyali/reaktif/ara ürün için; - Bir yardımcı madde için; Prosedür tipi a) İlgili Avrupa Farmakopesi monografi için Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası

1. Mevcut onaylı bir üreticiden alınan yeni sertifika IA DB

Uygulama tarihi:

2. Mevcut onaylı bir üreticiden alınan güncellenmiş sertifika IA

Uygulama tarihi:

3. Yeni bir üreticiden alınan yeni sertifika (değiştirme veya ilave) IADB

Uygulama tarihi:

4. Sertifikaların çıkarılması (bir materyal için birden fazla sertifika olması halinde) IA

Uygulama tarihi:

5. Sentezin son adımlarında suyun kullanıldığı ve materyalin endotoksin içermediğinin belirtilmediği durumlarda, steril bir beşeri tıbbi üründe kullanılacak steril olmayan etkin madde için yeni sertifika IB

b) Bir etkin madde/başlangıç materyali/reaktif/ara ürün veya yardımcı madde için Avrupa Farmakopesi TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) Uygunluk Sertifikası

1. Yeni veya mevcut onaylı bir üreticiden alınan etkin madde için yeni sertifika IADB

Uygulama tarihi:

2. Yeni veya mevcut onaylı bir üreticiden alınan başlangıç materyali/reaktif/ara ürün veya yardımcı madde için yeni sertifika IA

Uygulama tarihi:

3. Mevcut onaylı bir üreticiden alınan güncellenmiş sertifika IA

Uygulama tarihi:

4. Sertifikaların çıkarılması (bir materyal için birden fazla sertifika olması halinde) IA

Uygulama tarihi:

5. Beklenmedik ajanlarla potansiyel kontaminasyon ile ilgili olarak risk değerlendirmesinin gerekli olduğu insan veya hayvan kökenli materyaller kullanan mevcut onaylı/yeni üreticiden yeni/güncellenmiş sertifika II z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

B.III.2 Farmakopeye uygunluk için değişiklik Prosedür tipi a) Önceden farmakopede yer almayan bir maddenin farmakopeye eklenmesi ile spesifikasyonlarda farmakopeye uyum için yapılan değişiklikler

1. Etkin madde IA DB

Uygulama tarihi:

2. Yardımcı madde/etkin maddenin başlangıç maddesi IA

Uygulama tarihi:

b) Farmakopenin ilgili monografındaki bir güncellemeye uyum için yapılan değişiklikler IA

Uygulama tarihi:

c) Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki farmakope spesifikasyonlarından belirtilen farmakopelere geçiş için yapılan değişiklikler IA

Uygulama tarihi:

B.IV.1 Ölçüm veya uygulama cihazındaki değişiklikler Prosedür tipi

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

a) İç ambalajın entegre bir parçası olmayan bir cihazın ilave edilmesi veya değiştirilmesi

1. CE işaretili cihaz IA DB

Uygulama tarihi:

2. Ölçülü doz inhalerleri için hava hazneli ara parçada veya üründeki etkin maddenin iletimi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek diğer cihazlar (örneğin, nebülizatör) II b) Bir cihazın çıkarılması IA DB

Uygulama tarihi:

c) İç ambalajın entegre bir parçası olan bir cihazın eklenmesi veya yenisiyle değiştirilmesi II

B.V.a.1 Bir beşeri tıbbi ürünün ruhsat dosyasına yeni, güncellenmiş veya değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının eklenmesi Prosedür tipi a) Bitmiş ürünün özelliklerini etkileyen yeni Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi II b) Bitmiş ürünün özelliklerini etkilemeyen yeni Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi IB c) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilediğı durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına dâhil edilmesi IB d) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilemediğı durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına dâhil edilmesi IADB

Uygulama tarihi:

B.V.a.2 Ruhsat dosyasına yeni, güncellenmiş veya değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının (VAMF) dâhil edilmesi Prosedür tipi a) Yeni bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi II b) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilediğı durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi IB c) Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilemediğı durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi IADB

Uygulama tarihi:

C.I.1 Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliliğı ile ilgili yapılan değerlendirmeler sonucunda kısa ürün bilgisi, kullanma talimatı veya ambalaj bilgilerinde uygulanacak etkililik ve güvenlilik hakkındaki değişiklikler (örneğin, Sendika-Dernek duyuruları) Prosedür tipi a) Kurum tarafından kabul edilen ifadelerin uygulanması IA DB

Uygulama tarihi:

b) Beşeri tıbbi ürün, prosedürün tanımlanan amacı kapsamına girmez fakat değişiklik neticesinde, ruhsat sahibi tarafından yeni ilave veri sunulması gerekmeden prosedür sonucu uygulamaya konur 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. II

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

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

C.I.3 Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR) veya Risk Yönetim Planı (RYP) veya ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasına ilişkin prosedür kapsamında Kurum tarafından yapılan değerlendirmenin sonucunu uygulama amacıyla beşeri tıbbi ürünün kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan değişiklik(ler) Prosedür tipi a) Kurum tarafından kabul edilen ifadelerin uygulanması IB b) Ruhsat sahibi tarafından sunulacak yeni ek veriler ile doğrulanması gereken değişikliklerin uygulanması II

Prosedür tipi

C.I.4 Kalite, pre-klinik, klinik veya farmakovijilans ile ilgili yeni verilere dayanan kısa ürün bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında yapılan değişiklikler (Etkililik, güvenlilik güncellemeleri) II

C.I.5 Terapötik endikasyon/endikasyonlarda veya pozolojide değişiklikler Prosedür tipi a) Yeni bir terapötik endikasyonun veya pozolojinin ilave edilmesi veya onaylı bir terapötik endikasyonunveya pozolojinin değiştirilmesi II b) Bir terapötik endikasyonun veya pozolojinin çıkarılması II

C.I.6 Risk yönetim planı ile ruhsatlandırılan ürünler için risk yönetim planı dâhil, sağlanması gereken koşulların ve spesifik zorunlulukların sunulması veya bu koşullar ve spesifik zorunluluklarda değişiklikler Prosedür tipi a) Kurum tarafından belirlenen koşulların ve spesifik zorunlulukların uygulanması Tip IADB Uygulama tarihi:

b) Kurum tarafından değerlendirmenin gerekli olduğu durumlarda, ruhsat sahibi tarafından sunulacak olan destekleyici yeni ek veri ile ilgili değişikliklerin uygulanması II

Prosedür tipi

C.I.7 Ek izleme listesindeki beşeri tıbbi ürün için ters üçgen ve açıklayıcı ifadenin kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatına ilavesi veya çıkarılması Tip IADB Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

C.I.8 Çalışmaların Kuruma gönderilmesini kapsayan bu ekte özel olarak belirtilmeyen diğer değişiklikler Tip II

D. PMF (Plazma Ana Dosyası)/VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası) kapsamında yapılan değişiklikler Prosedür tipi

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

z) Diğer varyasyon IB II Madde 5

Prosedür tipi

D.1 VAMF (Aşı Antijeni Ana Dosyası) sertifikası sahibinin isminde veya adresinde değişiklik. IA DB Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

D.2 PMF (Plazma Ana Dosyası) sertifikası sahibinin isminde veya adresinde değişiklik IADB

Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

D.3 Mevcut PMF (Plazma Ana Dosyası) sertifikası sahibinin yeni bir PMF sertifikası sahibi ile değiştirilmesi veya yeni bir PMF sertifikası sahibine devredilmesi IA DB Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

D.4 Kan/plazma toplama merkezini içeren kan merkezinin isminde veya adresinde değişiklik
IA

Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

D.5 PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda yer alan kan merkezine ait bir kan/plazma toplayan merkezin ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi

IB

Prosedür tipi

D.6 Kan/plazma toplanması veya bağışların ve plazma havuzlarının test edilmesinde kullanılan merkez(ler)in çıkarılması veya statülerinin (işler durumda veya değil) değiştirilmesi

IA Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

D.7 PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda yer almayan kanın/plazmanın toplanması için yeni bir kan merkezinin ilave edilmesi II

Prosedür tipi

D.8 PMF'te yer alan bir merkez içerisindeki bağışların veya plazma havuzlarının test edilmesi için bir kan merkezinin yenisiyle değiştirilmesi veya yenisinin ilave edilmesi

IB

Prosedür tipi

D.9 PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda yer alan bağış veya plazma havuzunun test edilmesi için yeni bir kan merkezinin ilave edilmesi II

Prosedür tipi

D.10 Plazmanın depolandığı bir kuruluşun yenisiyle değiştirilmesi veya yenisinin ilave edilmesi IB

Prosedür tipi D.11 Plazmanın depolandığı bir kuruluşun çıkarılması IA Uygulama tarihi:

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

Prosedür tipi

D.12 Plazmanın naklinde rolü olan bir şirketin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi IB

Prosedür tipi D.13 Plazmanın nakliyesinde yer alan bir şirketin çıkarılması IA

Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

D.14 Bireysel bağışların test edilmesi için yeni bir test kiti olarak veya mevcut bir test kitinin yenisiyle değiştirilmesi şeklinde, CE işaretli bir test kitinin ilave edilmesi IA

Uygulama tarihi:

D.15 Bireysel bağışların test edilmesinde kullanılacak CE işaretli olmayan yeni bir test kitinin ilave edilmesi veya mevcut bir test kitinin CE işaretli olmayan yenisiyle değiştirilmesi Prosedür tipi a) Bağışların testi için yeni test kiti daha önce herhangi bir kan merkezi için PMF (Plazma Ana Dosyası)'nda onaylanmadıysa II b) Yeni test kiti bağışların test edilmesi için PMF'te yer alan diğer kan merkez(ler)i için onaylandıysa IA

Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

D.16 Havuzların test edilmesi için kullanılan kitin/yöntemin değiştirilmesi (antikor veya antijen veya nükleik asit (NAT) testi) II

Prosedür tipi

D.17 Envanter tutma işleminin uygulamaya konulması veya genişletilmesi IA Uygulama tarihi:

Prosedür tipi D.18 Envanter tutma süresinin kaldırılması veya sürenin kısaltılması IB

D.19 Kan torbaları veya şişelerinin yenisiyle değiştirilmesi veya yenisinin ilave edilmesi Prosedür tipi a) CE işaretli olan yeni kan torbaları veya şişeleri için IA

Uygulama tarihi:

b) CE işareti olmayan yeni kan torbaları veya şişeleri için II

D.20 Depolama/nakliye değişiklikler Prosedür tipi a) Depolama ve/nakliye koşulları IA

Uygulama tarihi:

b) Plazma için maksimum depolama süresi IA

Uygulama tarihi:

Prosedür tipi

D.21 Bu uygulamanın viral risk değerlendirmesi üzerinde önemli bir etki oluşturduğunda viral markerların uygulamaya konulması II

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU İRD-FR-29 / 31.12.2019 / Rev.00

Prosedür tipi

D.22 Plazma havuzu hazırlığında değişiklik (örneğin, üretim yöntemi, havuzun büyüklüğü, plazma havuzu örneklerinin depolanması) IB

Prosedür tipi

D.23 Bağışın (bağışların) retrospektif olarak süreçten hariç tutulmuş olması gerektiğinin belirlenmesi durumunda atılacak adımlar ("geriye bakma" prosedürü). II