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

RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLAR İÇİN BİLDİRİM/BAŞVURU FORMU

Versiyon 2

13.01.2022

Değişiklik Geçmişi

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

İÇİNDEKİLER

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

1. RUHSATLANDIRILMIŞ BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONA AİT BİLDİRİM/BAŞVURU

Bildirim/Başvuru türü (uygulanabilir tüm seçenekleri işaretleyiniz)

- ☐ Tek varyasyon
- ☐ Gruplandırılmış varyasyon

- ☐ Tip IA_{DB}
- ☐ Tip IA
- ☐ Tip $IB_{öngörülmeyen}$*
- ☐ 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, "Öngörülmeyen" olarak tanımlanır. Değişiklik, kılavuzda Tip IA varyasyon olabilmesi için gereken şartlardan birini ya da birden fazlasını karşılayamıyorsa ve Tip II büyük varyasyon olarak sınıflandırılamıyorsa, 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 aşıları için yıllık değişiklik
- ☐ Diğer

Ruhsat sahibinin adı ve adresi :

Telefon numarası:
Faks numarası:
E-posta:

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

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 GEREKÇELENDİRME (uygulanabilirse)

ÖNGÖRÜLEMEYEN 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.

[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 dökümanlarda 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):

[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:

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 öngörülmeyen 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 "öngörülemeyen" 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 "öngörülemeyen" 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.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU	**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	☐IA_{DB}	**Uygulama tarihi:**
☐ z.4)	İç veya dış ambalajda yapılacak dizayn değişikliği	☐IA_{DB}	**Uygulama tarihi:**

		Prosedür tipi	
☐ **A.1**	**Ruhsat sahibinin isminde veya adresinde değişiklik**	☐IA_{DB}	**Uygulama tarihi:**

		Prosedür tipi
☐ **A.2**	**Beşeri tıbbi ürünün isminde değişiklik**	IB

		Prosedür tipi	
☐ **A.3**	**Etkin maddenin veya yardımcı maddenin isminde değişiklik**	☐IA_{DB}	**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	☐IA_{DB}	**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:**

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	IA_{DB}	**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 güvenlilik veya TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riskinin değerlendirilmesi gereken materyalin yeni üreticisi	II	
☐ e)	Bir biyolojik etkin maddenin veya bir biyolojik/immünolojik tıbbi ürünün üretiminde kullanılan bir başlangıç maddesi/reaktif/ara ürünün üreticisinde değişiklik	II	
☐ f)	Etkin maddenin kalite kontrol testi düzenlemelerinde değişiklik-Seri kontrollerinin/analizlerinin yapıldığı bir tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi	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:**

☐	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)	Anlamlı olmayan bir in-proses testinin çıkarılması	IA	**Uygulama tarihi:**
☐	d)	Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek onaylı in-proses test limitlerinin genişletilmesi	II	
☐	e)	Etkin maddenin genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek bir in-proses testinin çıkarılması	II	
☐	f)	Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir in-proses testinin ilave edilmesi veya 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**

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	IA_{DB}	**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)	Anlamlı 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 değişiklikler	II	
☐ g)	Etkin maddenin veya bitmiş ürünün genel kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilecek başlangıç maddelerinin/ara ürünlerin onaylanmış spesifikasyon limitlerinin genişletilmesi	II	
☐ h)	Güvenlilik veya kalite sorunun sonucu olarak, bir spesifikasyon parametresinin, ilgili test metodu ile birlikte ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi (biyolojik veya immünolojik madde hariç)	IB	
☐ i)	Etkin madde monografının farmakopede bulunmadığı durumda, firma içi spesifikasyondan Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi veya Japon farmakopesi dışındaki bir farmakope spesifikasyonuna değişiklik	IB	
☐ z)	Diğer 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 değişiklikler		**Prosedür tipi**	
☐ a)	Onaylanmış bir test prosedüründeki küçük değişiklikler	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 diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	IA	**Uygulama tarihi:**
☐ d)	Bir biyolojik /immünolojik/ immünokimyasal test yöntemine veya biyolojik bir etkin madde için biyolojik reaktif kullanılan bir yönteme geçilmesi veya yöntemin yenisiyle değiştirilmesi	II	
☐ e)	Etkin maddenin veya bir başlangıç maddesinin/ara ürünün bir test prosedüründeki diğer değişiklikler (yenisiyle değiştirilmesi veya ilave edilmesi dâhil)	IB	
☐ z)	Diğer varyasyon	☐IB ☐II	☐ **Madde 5**

B.I.c Kap-Kapak Sistemindeki değişiklikler		**Prosedür tipi**	
☐ z)	Diğer varyasyon	☐IB ☐II	☐ **Madde 5**

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

☐	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) Diğer varyasyon	☐IB ☐II	☐ **Madde 5**

B.I.c.2 Etkin madde iç ambalajının spesifikasyon parametrelerindeki veya limitlerindeki değişiklikler		**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) Güvenlilik veya kalite sorununun sonucu olarak bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi veya yenisiyle değiştirilmesi	IB	
☐	z) Diğer 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:**

☐ 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 işaretlemelerin değiştirilmesi veya ilave edilmesi		**Prosedür tipi**	
☐ a)	Baskı, kabartma veya diğer işaretlemelerde 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, supozituvarlar ve ovüller	IA_{DB}	**Uygulama tarihi:**

☐	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 güvenlilik, kalite veya etkililiğinde önemli bir etkisi olabilecek kalitatif veya kantitatif değişiklikler	II	
☐	3.	Bir biyolojik/immünolojik ürünle ilgili değişiklik	II	
☐	4.	Viral güvenlilik verileri veya TSE (bulaşıcı süngerimsi ensefalopati) riski ile ilgili değerlendirme gerektiren, insan veya hayvan kaynaklı materyallerin kullanımını içeren her türlü yeni yardımcı madde	II	
☐	5.	Biyoeşdeğerlik çalışması ile desteklenen değişiklik	II	
☐	6.	Tek bir yardımcı maddenin aynı işlevsel karakteristiklere sahip ve benzer düzeyde karşılaştırılabilir bir yardımcı madde ile değiştirilmesi	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/seyrelticinin ambalajdan çıkarılması**	IB

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

B.II.b.1 Bitmiş ürün 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 eksez doz kullanılması ya da miktarın artırılması	II	
☐ f)	Sulu oral bir süspansiyonun üretim prosesindeki minör değişiklik	IB	
☐ z)	Diğer varyasyon	☐IB ☐II	☐ **Madde 5**

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)	Anlamlı 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	

☐	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:**

☐	b)	Aşılar, kan ürünleri ve plazmadan elde edilen beşeri tıbbi için ürünler için spesifikasyon limitlerinin daraltılması	IA_{DB}	**Uygulama tarihi:**
☐	c)	Spesifikasyona ilgili test yöntemiyle birlikte yeni bir spesifikasyon parametresinin ilave edilmesi	IA	**Uygulama tarihi:**
☐	d)	Anlamlı olmayan bir spesifikasyon parametresinin çıkarılması (örneğin, renklendirici veya tatlandırıcı bir maddenin koku ve tat veya tanıma testi gibi artık kullanılmayan bir parametresinin çıkarılması)	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 monografларına uyması amacıyla dosyasının güncellenmesi	IA_{DB}	**Uygulama tarihi:**
☐	i)	Mevcut onaylı metot olan Avrupa Farmakopesi 2.9.5 (Kütle tekdüzeliği) ya da Avrupa Farmakopesi 2.9.6 (İçerik Tekdüzeliği)'nin Avrupa Farmakopesinin 2.9.40 Dozaj Birimlerinin Tekdüzeliği ile değiştirilmesi	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 yönteme 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:**

☐	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 kısalmasına neden olan daha az koruyucu özellikte olan bir ambalajla ilgili değişiklik	II	
b)	Kap tipinde değişiklik veya yeni bir kap ilave edilmesi			
☐	1.	Katı, yarı katı ve steril olmayan sıvı farmasötik şekiller	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)	Anlamlı 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:**

☐	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 formülasyonuyla 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	IA_{DB}	**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 rekonstitüsyondan 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 rekonstitüsyondan 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	

☐	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

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 monografı 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)	IA_{DB}	**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	IA_{DB}	**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**

	a)	İç ambalajın entegre bir parçası olmayan bir cihazın ilave edilmesi veya değiştirilmesi		
☐	1.	CE işaretli 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 etkilediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına dâhil edilmesi	IB	
☐	d)	Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilemediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Plazma Ana Dosyasının ruhsat dosyasına dâhil edilmesi	IA_{DB}	**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 etkilediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi	IB	
☐	c)	Değişikliklerin bitmiş ürünün özelliklerini etkilemediği durumlarda, güncellenmiş/değiştirilmiş bir Aşı Antijeni Ana Dosyasının ruhsat dosyasına ilk kez dâhil edilmesi	IA_{DB}	**Uygulama tarihi:**

C.I.1 Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliliği 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	

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 IA_{DB}	**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 IA_{DB}	**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**

☐ 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**	IA_{DB}	**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:**

	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 işaretli olmayan yeni kan torbaları veya şişeleri için	II	

D.20 Depolama/nakliyede 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

	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