

# GELENEKSEL BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN BAŞVURU DOSYASI HAZIRLANMASINA İLİŞKİN OTD KILAVUZU

## OTD FORMATI

### MODÜL 1 İDARİ BİLGİLER

#### 1.1 Kapak Yazısı

#### 1.2 İçindekiler Tablosu

Her tip başvuru için kapsamlı içindekiler tablosu, ilgili başvurunun bir parçası olarak sunulan bütün modülleri yansıtacak şekilde hazırlanmalıdır (Bkz. Ek-1).

#### 1.3 Başvuru Formu

Başvuru tipine göre, ilgili başvuru formunu kapsamalıdır.

- Yeni Başvurular
- Varyasyon Başvuruları
- Yenileme Başvuruları

#### 1.4 Ürün Bilgisi

##### 1.4.1 Kısa Ürün Bilgisi

##### 1.4.1.1 Ürünün İsmi

*Ürünün ticari adı, dozu, farmasötik formu*

KÜB içerisinde tıbbi ürünün adına ilişkin bilgilerin spesifik olarak verilmesi gerektiği durumlarda ismin yanında dozu ve farmasötik formu da yer almalıdır. Bunun gerekli olmadığı durumlarda sadece ürünün isminin yazılması yeterlidir.

##### **Doz**

Doz ürünün tanınması için ve kullanımı ile uyumlu olacak bir miktar olmalı ve kantitatif bileşim ile dozajda belirtilen miktar ile tutarlı olmalıdır. Ondalıklı sayıların kolayca silinebilir olması nedeni ile ondalık sayı kullanımından kaçınılmalı ve aynı ürünün farklı dozları aynı şekilde ( 250 mg, 500 mg, 750 mg gibi) belirtilmelidir.

Örneğin 0,25 mg yerine 250 mikrogram yazılmalıdır.

Aynı farmasötik forma sahip olan bir seri ürünün bir birimden daha fazla doz içerdiği durumlarda (örneğin 0,25 mg, 1 mg ve 6 mg) karşılaştırma yapılabilmesi amacı ile dozların aynı birim ile ifade edilmesi daha uygun olacaktır.

Güvenlik nedeni ile mikrogram ve milyonlar (örneğin üniteler için) kısaltılmadan yazılmalıdır (Örneğin 250 mcg yerine 250 mikrogram).

### ***Farmasötik form***

Farmasötik form Avrupa Farmakopesi standart terimi ile tutarlı olmalıdır.

#### **1.4.1.2 Kalitatif ve Kantitatif Bileşimi**

Ürünün doğru kullanımının sağlanması amacı ile etkin madde(ler) ve yine bu amaçla belirtilmesi gereken yardımcı maddeler ile “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddeler” kılavuzunda yer alan yardımcı maddeler bu bölümde kalitatif ve kantitatif olarak belirtilmeli ve bu bölümün sonunda “Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 1.4.1.5.1 ’e bakınız” ifadesi yer almalıdır.

Çözücünün ürünün bir parçası olduğu durumlarda ilgili kısımlarda (genellikle bölüm 1.4.1.3, 1.4.1.5.1, 1.4.1.5.5) bilgi verilmelidir.

#### **1.4.1.3 Farmasötik Form**

Bu bölümde kullanılan terim ile 1.4.1.1 de kullanılan terim aynı olmalıdır. Ancak, küçük iç ambalaj materyali üzerinde Avrupa Farmakopesi kısa standart teriminin kullanılması durumunda bu bölümde bu kısaltma parantez içinde eklenmelidir.

Standart terimin verildiği paragraf dışındaki bir paragrafta pH ve ozmolite ile ilgili bilgileri de içerecek şekilde ürünün görünümüne ilişkin (renk, işaretler gibi) bir açıklamanın yer alması tavsiye edilmektedir.

Örnek:

“Tablet

Bir tarafında ‘100’ işareti bulunan beyaz, dairesel, düz, eğri kenarlı tabletler”

Çentikli tabletlerde çentiğin tablet üzerinde hangi nedenle bulunduğu bilgisi verilmelidir.

Örnek:

“Tablet üzerinde bulunan çentik sadece tabletin kolay yutulmasını sağlamak için kırılmasını kolaylaştırmaktadır. Tablet eşit dozlara bölünmesi için değildir.”

Kullanım öncesinde sulandırılması gereken ürünlerde sulandırma öncesindeki görünüm belirtilmelidir (1.4.1.4.2’de).

#### **1.4.1.4 Klinik Özellikler**

##### **1.4.1.4.1 Terapötik Endikasyonları**

Endikasyonlar kısa ve açık şekilde belirtilmeli ve hedef hastalık ya da durum üzerine nasıl etkisi olduğu açıklanmalıdır (tedavi edici –semptomatik, tedavi edici, hastalığın gelişimini veya seyrini değiştirici-, koruyucu (primer veya sekonder)). Gerekli olduğunda, özellikle hasta popülasyonuna yönelik kısıtlamalar söz konusu ise, hedef popülasyon tanımlanmalıdır.

KÜB'ün diğerk kısımlarında ele alınmayan ve ürünün kullanımına ilişkin zorunlu koşullar (örneğin eşzamanlı diyet tedbirleri, yaşam tarzı değışiklikleri ya da diğerk tedaviler), bu bölümde belirtilebilir.

Ürünün belirli bir yaş grubuna yönelik olduğu durumlarda (örneğin çocuklar, ergenler gibi) endikasyonda yaş sınırı belirtilmelidir. Örneğin 'X, X <ay> <yıl> yaşından başlayarak <çocuklara> <ergenlere> yöneliktir.'

#### **1.4.1.4.2 Dozaj ve Uygulama Yöntemi**

Her bir uygulama yöntemi/yolu ve her bir endikasyon için dozaj açık şekilde belirtilmelidir.

Uygun olduğu durumda çocuklar, yetişkinler, yaşlılar gibi her bir yaş kategorisi için uygun doz aralığına göre doz tavsiyeleri (örneğin mg, mg/kg, mg/m<sup>2</sup>) yer alır.

Doğru kullanım/uygulamaya yönelik kısa talimatlar bu kısımda verilmelidir.

Gerekli olduğunda aşağıdaki hususlar ele alınmalıdır:

- Tavsiye edilen en yüksek tek, günlük ve/veya toplam doz,
- Normal kullanım süresi ve bu süre üzerindeki kısıtlamalar ve –eğer geçerli ise- ürünü azaltma ihtiyacı veya tedavinin kesilmesi yönündeki tavsiyeler,
- Dozlardan bir ya da birden fazlası alınmadığı durumlarda alınacak tedbirlere yönelik tavsiyeler,
- 1.4.1.4.4'e atıfta bulunularak belirli advers ilaç etkilerinin engellenmesi için alınacak tedbirlere ilişkin tavsiyeler,
- Gıda alımı ile ilişkili olarak ürünün alınması,
- Uygun şekilde tedavi aralıkları arasında bırakılması gereken zaman aralıklarına ilişkin bilgiler ile birlikte tekrar kullanımına ilişkin tavsiyeler,
- KÜB'ün uygun kısımlarına (örneğin 1.4.1.4.4, 1.4.1.4.5) atıfta bulunularak özel doz ayarlanmasını gerektiren etkileşimler.

#### ***Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler***

Böbrek/karaciğer yetmezliği, geriatric veya pediatrik hastalar gibi özel popülasyonlara yönelik bilgiler bu bölümde verilmelidir.

#### ***Böbrek/karaciğer yetmezliği***

Aşağıdaki durumlarla ilgili olarak özel hasta gruplarına yönelik dozaj ayarlamaları belirtilmelidir.

- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Diğerk eşzamanlı hastalıklar

### ***Pediatric popülasyon***

Tıbbi ürün çocuklarda kullanılacaksa ‘pediatric hastalar’ başlıklı özel bir alt bölüm açılmalıdır.

Yaş sınırları eldeki dökümantasyonun değerlendirmesini yansıtmalı ve farklı bir dozun tavsiye edildiği durumlarda yaş aralıkları ile ilişkili olmalıdır. Bilgiler, yeterli etkinlik ve güvenliliğin gösterildiği yaşlarla ilgili olmalıdır.

İncelenen ve tatmin edici bulunan doz çizelgesi bu kısımda verilmelidir. Eldeki pediatric formülasyonlar dikkate alınarak doz ağırlık veya vücut yüzey alanı ile ilişkili olarak verilebilir (Örneğin 2-4 yaş arası çocuklar 1 mg/vücut ağırlığı b.i.d bir hafta süreyle (yetişkin dozuna kadar)).

Eğer pediatric endikasyon onaylanmamışsa ‘pediatric hastalar’ alt başlığı altında şu ifadelerin yer alması önerilmektedir:

- Güvenlilik ve/veya etkinliğe ilişkin <veri eksikliği> <veri yetersizliği> nedeni ile Y yaşın <altındaki> <üstündeki> çocuklarda X’in kullanımı önerilmemektedir.
- Çocuklar üzerinde kullanım ile ilgili deneyimler <sınırlıdır> <yoktur>. (Bkz. bölüm 1.4.1.4.4 ve 1.4.1.5.2.)
- Çocuklarda kullanım- <icat edilmiş isim>’in çocuklar için kullanımına yönelik bir endikasyon yoktur (endikasyonun bu popülasyonla ilgili olmadığı durumlarda).
- ‘X çocuklarda kontrendikedir’ (1.4.1.4.3’e atıfta bulunularak).

Ürünün pediatric popülasyon üzerinde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığı durumlarda söz konusu ürünün pediatric yaş grubunda kullanılmasının tavsiye edilmediği belirtilmelidir. Mevcut ise bu tavsiyenin nedenine ilişkin bilgiler ile pediatric yaş gruplarında kullanımına ilişkin ek bilgiler, bu bölüme atıf ile birlikte 1.4.1.4.4 1.4.1.5.1 veya 1.4.1.5.3.’te yer alabilir.

Pediatric yaş gruplarına yönelik ifadeler şeffaf olmalı ve eldeki verileri yansıtmalıdır.

Yetişkinler için formüle edilen bir ürünün çocuklarda kullanımına yönelik bir endikasyon ve dozaj ya da dozaj tavsiyesi içerdiği ve pediatric formülasyonun geliştirilememesinin bilimsel olarak gerekçelendirilebildiği durumlarda, yetişkin formülasyonundan hareketle çocuklara yönelik preparat hazırlanmasına ilişkin talimatlar, bu bölüme atıfta bulunularak 1.4.1.6.6’da verilmelidir.

#### **1.4.1.4.3 Kontrendikasyonlar**

Tıbbi ürünün güvenilirlik nedenleri ile verilmemesini gerektiren durumlar, yani kontrendikasyonlar bu bölümün konusudur. Bu durumlar özel klinik teşhisleri, eşzamanlı hastalıkları, demografik faktörleri (cinsiyet, yaş gibi) veya yatkınlıkları (metabolik veya immünolojik faktörler, ürüne veya ürün grubuna karşı önceden verilen advers reaksiyonlar gibi) içerebilir. Söz konusu durumların belirsizliğe yer bırakılmadan kapsamlı ve açık olarak belirtilmesi gerekmektedir.

Verilere veya güçlü teorik nedenlere dayanılarak söz konusu ürünün, diğer ilaçlar veya diğer grup ilaçlarla eşzamanlı veya art arda alınmamasını gerektiren durumlar belirtilmelidir. Mümkünse bölüm 1.4.1.4.5'e atıfta bulunulmalıdır.

Eğer hamilelikte kullanım kesinlikle kontrendike ise bu durum bu bölümde belirtilmelidir. Bölüm 1.4.1.4.6'da bu bölüme atıfta bulunulmalı ve ilişkilendirilerek konu hakkında daha fazla bilgi verilmelidir.

Yardımcı maddelerden herhangi birine veya üretim sürecinden gelen kalıntılara karşı gelişebilecek aşırı duyarlılık ile formülasyonda yer alan belirli yardımcı maddelerden kaynaklanabilecek kontrendikasyonlar yer almalıdır (bkz. "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj ve Hasta Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddeler Kılavuzu).

Aynı familyada bulunan diğer bitkilere veya söz konusu bitkinin farklı kısımlarına karşı gelişebilecek aşırı duyarlılık da kontrendikasyon olarak bu bölümde belirtilmelidir.

#### **1.4.1.4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Önlemler**

Uyarılar ve önlemler, elde edilen güvenilirlik bilgilerinin önemine göre sıralanmalıdır.

Bu bölümün tam içeriği, her bir ürün ve ürünün tedavi amacıyla kullanıldığı terapötik koşul için farklı olacaktır. Yine de özel olarak ürünle ilgili olduğu durumlarda aşağıdaki hususların yer alması uygun olacaktır. Söz konusu tıbbi ürünün kullanımının kontrendike olduğu hasta gruplarından sadece bölüm 1.4.1.4.3'te bahsedilmeli, bu bölümde tekrar yer verilmemelidir. Aşağıda belirtilen özellikler verilmelidir:

- Özel kullanım koşulları yerine getirildiği takdirde tıbbi ürünün kullanımının uygun olduğu koşullar.
- Yaşlılar ve çocuklar gibi normal kullanım koşullarında ürüne veya ürün sınıfına ait advers reaksiyonlarla karşılaşabilecek özel hasta grupları (örneğin belirli yaş grupları, hafif, orta, şiddetli gibi yetmezliğin derecesi de belirtilerek böbrek veya karaciğer yetmezliği veya kalp yetmezliği).
- Tüm hastaların belirli bir advers etki riski taşıdığı, ancak bu etkinin görülme sıklığının veya şiddetinin belirli popülasyonlarda farklılık gösterdiği durumlar.

- Hekimlerin dikkatli olmaları gereken ciddi advers etkiler, bu etkinin ortaya çıkabileceği durumlar ve alınabilecek tedbirler. Advers etkinin sonucunun ciddi olduğu ve/veya sık ortaya çıktığı durumlarda bu durum bölümün en başında vurgulanabilir.
- Ürün alımına başlanması (ilk doz etkileri gibi) veya alımına son verilmesi (yoksunluk etkileri gibi) ile ilişkili özel riskler ile bu risklere yönelik alınabilecek tedbirler bu bölümde belirtilmelidir.
- Risk altındaki hastaların belirlenmesi ve etkinin ortaya çıkmasının engellenmesi veya tehlikeli durumlarının başlangıcının veya kötüye gidişinin tespit edilmesi için alınacak tedbirler yer almalıdır. Ciddi bir advers etkinin erken fark edilmesine yönelik bir semptom veya sinyal varsa bu bölüme dahil edilmelidir. Özel bir klinik veya laboratuvar izlemesine ihtiyaç varsa belirtilmelidir. Böyle koşullarda doz azaltılması öneriliyor ise bu öneri bölüm 1.4.1.4.2’de yer almalı ve bu kısımda söz konusu bölüme atıfta bulunulmalıdır.
- Genelde kombinasyon kullanımından sakınılması gereken klinik açıdan önemli etkileşimler, bölüm 1.4.1.4.5’e atıfta bulunularak bu kısma dahil edilmelidir.
- Üretim sürecinden kaynaklanan artıklar veya yardımcı maddelerle ilgili gerekli uyarılar yer almalıdır.

İstisnai durumlarda özellikle güvenlilik ile ilgili önemli bilgiler bir kutu içinde ve kalın harflerle belirtilebilir.

Bu bölümde tanımlanan veya bu bölümde belirtilen koşullardan kaynaklandığı bilinen advers etkilerin bölüm 1.4.1.4.8’de de yer alması zorunludur.

Gebelik ve laktasyon, araç ve makine kullanımı ile ilgili uyarılar ve önlemlerin tanımlanması ile etkileşimlerin diğer yönleri sırası ile bölüm 1.4.1.4.6, 1.4.1.4.7 ve 1.4.1.4.5’te yer almalıdır.

#### **1.4.1.4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri**

Geleneksel kullanımı olan bitkisel tıbbi ürünler için bu bölümde etkileşimlerle ilgili özel vurgu yapılarak klinik açıdan önemli etkileşimlerin oluşma potansiyeline yönelik bilgiler verilmeli ve söz konusu tıbbi ürünün kullanılmasına ilişkin tavsiyelerde bulunulmalıdır.

Ürünün kullanımına etki eden etkileşimler önce belirtilmeli, daha sonra diğer ürünlerin kullanımı üzerinde klinik açıdan önemli değişikliklere neden olan etkileşimlere yer verilmelidir.

KÜB'ün diğer bölümlerinde atıfta bulunulan etkileşimler burada açıklanmalı ve diğer kısımlarda bu bölüme atıfta bulunulmalıdır.

Sunum sırasında önce kontrendikasyonlu kombinasyonlar, sonra eşzamanlı kullanımın tavsiye edilmediği durumlar yer almalı ve bunları diğer durumlar izlemelidir.

Klinik açıdan anlamlı her bir etkileşim için şu bilgiler verilmelidir:

a. Öneriler: Bunlar şu şekilde olabilir:

- Eşzamanlı kullanım nedenli kontrendikasyonlar (bölüm 1.4.1.4.3'e atıfta bulunularak)
- Önerilmeyen eşzamanlı kullanım ( bölüm 1.4.1.4.4'e atıfta bulunularak)
- Doz ayarlaması da dahil olmak üzere önlemler (bölüm 1.4.1.4.2 ve 1.4.1.4.4'e atıfta bulunularak). Bu önlemlerin alınmasının gerekli olabileceği özel koşullar belirtilmelidir. Gerçek doz önerisi için bölüm 1.4.1.4.2'ye atıfta bulunulmalıdır.

b. Mekanizma (biliniyor ise)

*In vivo* olarak incelenmeyip *in vitro* çalışmalardan hareketle tahmin edilen ya da başka durumlardan veya çalışmalardan hareketle öngörülebilen etkileşimler eğer tıbbi ürünün kullanımında bir değişikliğe yol açıyorsa bölüm 1.4.1.4.2 veya 1.4.1.4.4'e atıfta bulunularak açıklanmalıdır.

Klinik olarak önemli bir etkileşimi olan (örneğin enzim inhibisyonu veya indüksiyonu) tıbbi ürünün alımı kesildiği zaman etkileşimin süresi bu bölümde belirtilmelidir. Sonuç olarak bir doz ayarlaması istenebilir. İlaçların art arda kullanıldığı durumlarda vücuttan atılma süresine yönelik ihtiyaç varsa belirtilmelidir.

İlaçlarla, gıdalarla veya tıbbi amaçla kullanılmayan farmakolojik olarak aktif maddelerle etkileşimler gibi diğer etkileşimler hakkında bilgi verilmelidir. Eğer varsa veya talep edilirse, farmakodinamik etkileri ile ilgili olarak klinik açıdan önemli bir durum (örneğin potansiyalizasyon) olasılığının bulunduğu durumlarda bu belirtilmelidir.

Bir etkileşimin olmadığını gösteren sonuçlar hekimin göz önünde bulundurması gereken bir husus ise yalnızca burada belirtilmelidir.

Eğer etkileşim çalışması yapılmamış ise bunun da açıkça belirtilmesi gereklidir.

#### ***Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler***

Böbrek fonksiyonlarında azalma olan kişiler, (temel atılımın böbrek yolu ile olduğu durumlarda), pediatrik hastalar, yaşlılar gibi etkileşimin tesirinin daha güçlü olabileceği veya daha fazla olmasının beklendiği hasta gruplarına ait bilgiler verilmelidir. Eğer söz konusu tıbbi ürün çocuklarda endike olmasına rağmen etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde yapıldıysa bu bilgi eşzamanlı kullanıma ilişkin tavsiyeler ile birlikte verilmelidir.

### ***Pediyatrik popülasyon***

Özel bir yaş grubuna özgü olan bilgiler burada verilmelidir.

Çocuklara özgü olan etkileşimlerin mevcut olduğu durumlarda bu bilgi “pediyatrik hastalar” alt başlığı altında burada verilmelidir. Bir ilacın enzimler üzerindeki genel etkileri muhtemelen yetişkinlerde ve çocuklarda aynıdır. Ancak bir farmakokinetik etkileşimin sonucu olarak meydana gelen ilaca maruz kalma koşulları ve klinik sonuçları yetişkinler ile çocuklar arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle etkileşim çalışmaları yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmişse ve önemli olduğu düşünüldüğü takdirde “Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir” ifadesine yer verilmelidir. Bu özellikle herhangi bir spesifik doz önerisinde bulunulduğu zaman önemlidir. Aynıısı farmakodinamik ilaç etkileşimleri için de geçerlidir.

Gıdalar ile gerçekleşen ve bir besinin ya da spesifik bir gıdanın eşzamanlı kullanımına ilişkin bir tavsiyede bulunulmasına yol açan etkileşimlerin söz konusu olduğu durumlarda mümkünse bu bilginin öneride bulunulmasına neden olan çalışma koşulları ile karşılaştırmalı olarak diyetleri tamamen farklı olabilecek olan çocuklar (özellikle de yeni doğanlar ve bebekler) açısından (yeni doğanların diyeti %100 süttten oluşurken bu oran yetişkinlerde %0 olabilir) önemli olup olmadığı belirtilmelidir.

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamışsa bunun da açık bir şekilde belirtilmesi gerekir.

#### **1.4.1.4.6 Gebelik ve Laktasyon**

##### ***Genel tavsiye***

Ruhsat sahibi gebelik ya da emzirme döneminde olan kadınlarda ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıma yönelik tavsiyelerin nedenlerini belirtmelidir.

Aşağıdaki hususlar belirtilmelidir:

##### ***Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü***

Tıbbi ürünün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin öneriler, gerektiğinde ve sağlanabildiğinde gebelik testi ve doğum kontrolüne ilişkin öneriler de dahil olmak üzere uygun şekilde verilmelidir.

##### ***Gebelik dönemi***

Sağlanabildiğinde, klinik öncesi veriler ile ilgili olarak, toksisite çalışmalarının sonuçları varsa ve/veya gerekli olduğu hallerde verilmelidir.

- Klinik veriler ile ilgili olarak, gebelikte herhangi bir advers olay bildirilmemişse varsa, insanlarda kullanıma ilişkin deneyimin kapsamı, bildirilmiş ise advers olaylara ilişkin kapsamlı bilgiler sunulmalıdır.



### ***Laktasyon dönemi***

Tıbbi ürünün laktasyon döneminde kullanımıyla ilgili yapılmış herhangi bir çalışma mevcutsa, etkin maddenin ve/veya onun metabolit(ler)inin insan sütüne geçişine ilişkin sonuçları da dahil olmak üzere klinik veriler belirtilmelidir. Mevcutsa yeni doğanların emzirilmesinde karşılaşılan advers olaylara ilişkin bilgiler de dahil edilmelidir.

Tedavinin veya emzirmenin durdurulmasının tavsiye edildiği durumlarda emzirmenin durdurulmasına ya da sürdürülmesine ve/veya tedavinin durdurulmasına ya da sürdürülmesine yönelik tavsiyeler verilmeli ve tavsiyenin nedeni belirtilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılmış herhangi bir çalışma mevcut ise, etkin maddenin ve/veya onun metabolit(ler)inin süte geçmesine ilişkin sonuçları da verilebilir.

### ***Üreme yeteneği (fertilite)***

Üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş verileri mevcut değilse, üreme yeteneğinin ele alınmasına gerek yoktur. Ancak,

- a. Mevcutsa klinik veriler,
- b. Mevcutsa klinik öncesi toksisite çalışmalarının önemli sonuçları (bu sonuçlar özellikle de tahmin değeri ile ilgili olarak toksikologlar ile tartışılacaktır).
- c. Tıbbi ürünün gebeliğin planlandığı ama üreyebilirliğin tedaviden etkilenebileceği dönemde kullanımına ilişkin tavsiyeler.

#### **1.4.1.4.7 Araç ve Makine Kullanma Yeteneği Üzerindeki Etkiler**

Eğer varsa farmakodinamik özelliklere, bildirilen advers etkilerin ve/veya ilgili hedef popülasyon üzerinde gerçekleşen ve araç ya da makine kullanımı ile ilişkili performansı konu alan spesifik çalışmalara dayalı olarak tıbbi ürünün bu yetenekler üzerine;

- a. Hiç bir etkisinin olmadığını ya da önemsenmeyecek bir düzeyde etkisinin olduğunu,
- b. Az ya da orta düzeyde etkisinin olduğu ya da
- c. Önemli etkisinin olduğu belirtilmelidir.

b ve c durumlarında özel kullanım uyarıları/önlemleri belirtilmelidir.

#### **1.4.1.4.8 İstenmeyen Etkiler**

Bu bölümde en az makul şüphe uyandırabilecek klinik denemelerden, pazarlama sonrası çalışmalardan ya da tıbbi ürüne atfedilen spontan raporlardan elde edilen tüm advers etkilere, gözlemlenen tüm advers olayların elde edilen en iyi kanıtlarına ilişkin değerlendirmeye ve sebep, şiddet ve sıklık değerlendirmesi ile ilgili tüm olgulara dayalı olarak kapsamlı bilgi verilmelidir. Bu bağlamda, örneğin klinik denemelerdeki karşılaştırmalı meydana gelme sıklıklarına ya da epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgulara ve/veya bireysel raporlardan elde edilen nedensellik değerlendirmelerine dayalı olarak en azından muhtemel bir sebep sonuç ilişkisi

içeriyorlarsa tüm advers etkiler KÜB'e dahil edilmelidir. En azından şüpheli bir sebep sonuç ilişkisi içermeyen advers olaylar KÜB'de belirtilmemelidir.

Bu kısmın tamamının özlü ve spesifik bir dil ile yazılması önemlidir ve bu kısım spesifik advers etkilerin yokluğuna ilişkin savlar, aşağıda belirtilenler dışında karşılaştırmalı sıklığa ilişkin ifadeler ya da genel olarak iyi tolere edilebilirliğe ilişkin ifadeler ve benzeri bilgiler içermemelidir. Sebebiyete ilişkin kanıt eksikliği ile ilgili ifadeler yararlı değildir, dahil edilmemelidir.

#### **1.4.1.4.9 Doz Aşımı**

İnsanlarda doz aşımı tedavisi (örnek spesifik agonist/antagonistler ile ya da diyaliz yöntemi ile tıbbi ürünün eliminasyonunun artırılmasına yönelik yöntemler) açıklanmalıdır veya “Hiç doz aşımı olgusu bildirilmemiştir.”

#### **1.4.1.5 Farmakolojik Özellikleri (eğer mevcutsa ve/veya talep edildiği takdirde)**

Bölüm 1.4.1.5.1-1.4.1.5.3, onaylanmış endikasyonlar ve potansiyel advers ilaç reaksiyonları göz önünde bulundurularak doktor ve diğer sağlık mensupları için uygun bilgileri içerir. İfadeler açık ve kesin olmalıdır.

#### **1.4.1.5.1 Farmakodinamik Özellikleri**

Şunlar açıklanmalıdır:

- Farmakoterapötik grup (ATC kodu). Eğer ATC kodu mevcut değilse “henüz belirlenmemiştir” ifadesi yer almalıdır.
- Etki mekanizması (biliniyorsa)
- Farmakodinamik etkiler
- Klinik etkinlik ve güvenlilik

Bilgilerin hekimler için uygun olacak şekilde sınırlandırılması daha uygun olabilir (örneğin hasta popülasyonunun temel özellikleri verilerek, gerçekleştirilen majör faz çalışmalarından elde edilen klinik çalışmaların sonuçları). Klinik çalışmalardan elde edilen bu bilgiler açık ve endikasyonu destekleyecek nitelikte olmalıdır.

#### **1.4.1.5.2 Farmakokinetik Özellikleri**

Bu bölümde önerilen dozla uyumlu etkin madde(ler)in farmakokinetik özellikleri ile ruhsatlandırılan doz ve farmasötik formülasyon hakkında bilgiler verilir. Eğer bu bilgiler sağlanamıyorsa diğer uygulama yolları, farmasötik formlar ve dozlardan elde edilen sonuçlar verilir.

Biyoyararlanım, klerens ve yarı ömür gibi temel primer farmakokinetik parametreler, bir değişkenlik ölçüsü olarak verilmelidir.

İlgili olduğu durumda bu bölüme ilave edilebilecek farmakokinetik bilgiler şunlardır:

- a. Genel giriş, ürünün pro-drug (ön ilaç) olup olmadığına ya da etkin metabolitlerin, kiralitenin, çözünürlüğün olup olmadığı hakkında bilgiler.
- b. Ruhsatlandırılacak ürün uygulandıktan sonra etkin madde(ler)in genel özellikleri
  - Absorbsiyon: Tam ya da tam olmayan emilim, mutlak ve/veya bağlı biyoyararlanım, ilk geçiş etkisi;  $T_{max}$ : besinlerin etkisi, lokal olarak uygulanan ürün için sistemik biyoyararlanım.
  - Dağılım: Plazma proteinine bağlanma, dağılım hacmi, doku ve/veya plazma konsantrasyonu, belirgin çok bölmeli davranış.
  - Biyotransformasyon: Metabolizma derecesi, ortaya çıkan metabolitler, metabolitlerin aktivitesi, metabolizmada rol oynayan enzimler, metabolizmanın gerçekleştiği yer, *in vitro* etkileşim çalışmalarında elde edilen ve yeni bileşiğin metabolik enzimler üzerinde indüksiyon/inhibisyon yapıp yapamayacağına dair bilgiler
  - Eliminasyon: Eliminasyon yarı ömürleri, total klerens, total klerens için deneklerarası ya da denek içi varyasyon, değişmemiş maddenin ve metabolitlerin atılım yolları
  - Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Doza ve/veya zamana bağlı olarak yeni bileşiğin farmakokinetiğın doğrusal olup olmadığı; farmakokinetiğın doğrusal olmadığı durumlarda bunun nedeni.
- c. Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, polimorfik metabolizma ve derecesi ile birlikte böbrek yetmezliğı, karaciğer yetmezliğı gibi eşzamanlı patolojik durumlar. Bu durumlar ürünün farmakokinetiğı üzerine etki ediyor ise bu bölümde kantitatif olarak açıklanmalıdır
- d. Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler
  - Doz/konsantrasyon/farmakokinetik parametreler ile etki arasındaki ilişki
  - Var ise metabolitlerin etkiye katkısı

#### **1.4.1.5.3 Klinik Öncesi Güvenlik Verileri**

Hekimin, izin verilen endikasyonlarda kullanılan ürünün güvenlik profilini anlayabilmesi için klinik öncesi testlerden elde edilen ve halihazırdaki KÜB'ün başka bölümlerinde yer almayan bilgiler bu kısımda verilmelidir.

Yeni bir tıbbi ürünün geliştirilmesi aşamasında bir çok çeşitli klinik öncesi çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalar değerlendirme yapılırken Bakanlık tarafından incelenir. Eğer çalışma sonuçları hekimlerin ihtiyaç duyduğu bilgilere katkı sağlamıyorsa KÜB içinde tekrarlanmalarına gerek yoktur.

Klinik öncesi testlerin sonuçları aşağıdaki örneklerdeki gibi açık ve kalitatif ifadeler ile açıklanmalıdır.

- Güvenlilik farmakolojisine ait geleneksel çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.
- Klinik öncesi çalışmalarda görülen etkiler, insanların maruz kalabileceği maksimum düzeyden daha fazla oranda maruz kalındığında gözlenmiştir ve bu klinik kullanım açısından fazla önem taşımamaktadır.
- Klinik çalışmalarda advers etkiler gözlenmemiş olmasına rağmen benzer düzeyde muamele edildiğinde hayvanlarda advers etkiler gözlenmiştir ve bu klinik kullanım açısından olası bir önem taşımaktadır.

İlgili olduğu durumlarda ürünün çevresel risk değerlendirmesine ilişkin varılan sonuçlara bu bölümde yer verilmeli ve bölüm 1.4.1.6.6'ya atıfta bulunulmalıdır.

#### **1.4.1.6 Farmasötik Özellikleri**

##### **1.4.1.6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi**

Bu bölümde yardımcı maddelerin tam listesi kalitatif olarak verilmelidir. Baskı mürekkepleri gibi ürün içerisinde çok küçük miktarlarda yer alan maddeler bile belirtilmelidir.

Yardımcı maddeler, eğer mevcut ise, INN isimleri ile belirtilmeli ve uygun olduğunda tuz/hidrat şekilleri veya Avrupa Farmakopesi'nde yer alan isimleri eklenmelidir. Yardımcı maddenin herhangi bir INN veya Avrupa Farmakopesinde yer alan ismi olmadığı durumlarda yaygın adı kullanılmalıdır.

“Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddeler” kılavuzunda yer alan bir yardımcı maddenin yaygın adı ile birlikte eğer mevcut ise E numarası belirtilmelidir.

Yardımcı madde karışımlarının içeriği ayrı ayrı listelenmelidir. Başvuru sahibi tarafından karışım içeriğinin tam olarak bilinmediği durumlarda genel ifadeler (Örneğin portakal tadı, limon kokusu) kullanılabilir. Ancak bilinen ya da kabul edilmiş bir etkiye sahip olan bileşikler belirtilmelidir.

pH ayarlaması için eklenebilecek maddelerin yanına parantez içinde “pH-ayarlaması için) ifadesi eklenmelidir.

İcat edilmiş isimler ya da “baskı mürekkebi” gibi açıklayıcı isimler bileşiğin yaygın ismi yerine kullanılmamalıdır.

Kimyasal olarak modifiye edilmiş yardımcı maddeler, modifiye edilmemiş olanlarla karışıklığa yol açmayacak şekilde ifade edilmelidir (prejelatinize nişasta gibi).

Her bir yardımcı maddenin ayrı bir satırda yazılması tavsiye edilmektedir. Ürünün farklı kısımlarında bulunan yardımcı maddelerin ayrı ayrı yazılması (örneğin tablet çekirdeği bileşimi, kapsül içeriği gibi) daha uygundur. Birden fazla kap içinde ya da çift bölümlü kaplar içinde sunulan ürünler için her kap içinde yer alan yardımcı maddeler ayrı ayrı listelenmelidir. Yardımcı maddeler için kısaltmalar kullanılmamalıdır. Ancak tam ismin sığmadığı durumlarda etikette bölüm 1.4.1.6.1’de tanımlanmış yardımcı maddeler kısaltılmış şekilde yer alabilir.

#### **1.4.1.6.2 Geçimsizlikler**

Ürünün diğer ürünlerle karıştırılarak ya da eş zamanlı uygulanması gerektiği durumlarda, söz konusu ürünler arasındaki fiziksel ve kimyasal geçimsizlikler belirtilmelidir. Ürünün diğer tıbbi ürünlerle veya cihazlarda geçimli olup olmadığını gösteren ifadeler bölüm 1.4.1.6.6’da yer almalıdır.

#### **1.4.1.6.3 Raf Ömrü**

Bir ürün için raf ömrü, ürünün ambalajlı satışa sunulan şekli ile ve dilüsyondan, sulandırmadan ya da ambalajın ilk açıldığı andan itibaren olacak şekilde verilmelidir.

Raf ömrü için uygun bir zaman birimi (ay, yıl) verilerek açık bir ifade kullanılmalıdır.

Farklı ambalajlar için farklı raf ömürleri söz konusu olmadığı sürece ambalaja atıfta bulunulmamalıdır. Ambalajın açılmasından sonraki saklama koşulları dışındaki saklama koşulları belirtilmemelidir. “Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.” ifadesi yer almamalıdır.

#### **1.4.1.6.4 Özel Saklama Önlemleri**

İstisnai durumlarda, etikette ve kullanma talimatında belirtilmemiş olmasına rağmen belli koşullar altında saklamaya yönelik bilgiler verilebilir.

Saklamaya yönelik özel uyarıların yer alması gerektiği durumlarda KÜB, etiket ve kullanma talimatında yer alan söz konusu uyarının uyumlu olması gerekmektedir.

Ürünün çocukların görebileceği ve erişebileceği yerlerden uzak tutulması gerektiğine ilişkin uyarı yer almamalıdır.

#### **1.4.1.6.5 Ambalajın Yapısı ve İçeriği**

Avrupa Farmakopesinde yer alan standart terimler kullanılarak primer ambalaja atıfta bulunulmalı ve primer ambalaj materyali belirtilmeli (“Tip I cam şişe, PVC/Al blister, HDPE şişe gibi), ürünün diğer parçaları (swap, inhaler, ölçek, nem çekici gibi) listelenmelidir. Ürün yanında sunulan solvanın (var ise) ambalajı da tanımlanmalıdır. Tıkacın rengi, isı contası verniğinin niteliği gibi detaylara genelde yer verilmemelidir.

Örnek:

Çocuk emniyet kapağı ve silikajel nem çekicisi bulunan HDPE şişe. 30, 60, 90 film kaplı tabletlik ambalaj formlarında.

Bütün ambalaj boyutları listelenmelidir. Belirtilen ambalaj boyutu doz sayısını, uygun olduğunda primer ambalajın total ağırlığı/hacmini ve dış ambalaj içinde yer alan kapların sayısını içermelidir. Sağlık mensuplarının listelenen her ambalaj boyutunun piyasada olmayabileceği hususunda uyarılması amacı ile “Ambalaj boyutlarının tümü satışa sunulmamıştır” ifadesi yer almalıdır.

Dağıtım amacına yönelik olarak paketlenen ürünlerde bu paketler ambalaj boyutu olarak değerlendirilmez ve bu bölümde açıklanmaz.

#### **1.4.1.6.6 Kullanılmış Bir Ürünün veya Böyle Bir Üründen Kaynaklanan Atık**

##### **Maddelerin İmha Talimatları**

Ürün için geçerli olduğu durumlarda atıl maddeler ile ilgili talimatlara bu bölümde yer verilir. Sitotoksinler ve bazı biyolojik ürünler veya bunlarda türeyen atık maddelerin atılmasına ilişkin özel önlemler alınması tavsiye edildiği durumlarda söz konusu önlemler bu bölümde belirtilmelidir. Yine ilgili olduğunda, ürünün uygulanması için kullanılan materyalin (kaşık gibi) atılmasına yönelik tedbirlerden de bu bölümde bahsedilmelidir.

Uygulanabilir olduğu durumda, örneğin sitotoksinler için, şu standart ifadeye yer verilmelidir: “ Kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.”

Eczacılar ya da diğer sağlık mensuplarına yönelik kullanıma ilişkin özel bir önlem bulunmuyorsa “Özel bir gereksinim yoktur” ifadesi yer almalıdır.

Ürünün kullanımdan hemen önce hazırlanması gerekiyor ise (dilüe edilmesi, süspansiyon hazırlanması gibi) buna ait talimatlar bu bölümde yer almalıdır.

Bu bölüme, sadece ürünün eczacı ya da diğer sağlık mensupları tarafından hazırlanması gerektiği durumlarda gerekli bilgiler eklenmelidir.

Sulandırılarak ya da seyreltilerek kullanılacak ürünlerde sulandırma/seyreltme sonrası ürüne ait görünüşe bu bölümde yer verilmelidir.

Ürünün diğer tıbbi ürünler ya da cihazlar ile geçimliliğine ilişkin ifadeler, gerekli verilerin temin edildiğine dair dosyada bilgiler olması durumunda bu bölümde yer alabilir.

Yetişkin dozundan hareketle o anda çocuklar için hazırlanacak formülasyonlar için formülasyonun hazırlanmasına ve kalite kontrolüne yönelik talimatlar ve uygulanabilir

olduğunda söz konusu ürünün spesifikasyonlara uygunluğunu kaybetmeyeceği maksimum saklama süresi ile ilgili bilgiler bu bölümde verilir.

#### **1.4.1.7 Ruhsat Sahibi**

Ruhsat sahibinin adı ve daimi adresi (telefon ve faks numaraları, e-posta adresi dahil edilebilir) yer alır.

#### **1.4.1.8 Ruhsat Numarası**

Bakanlık tarafından ruhsat düzenlenmesinden sonra ruhsat sahibi tarafından doldurulması gereken alandır.

#### **1.4.1.9 İlk Ruhsat Tarihi veya Ruhsatın Yenilenme Tarihi**

Ruhsat verildikten ya da yenilendikten sonra ruhsat sahibi tarafından doldurulacak alandır.

Ruhsat verildikten sonra yenilemesi de yapılmışsa her iki bilgi de yer almalıdır.

Örnek:

Ruhsat tarihi:.....

Son yenileme tarihi:.....

#### **1.4.1.10 KÜB Yenileme Tarihi**

Ruhsatın yeni alındığı durumlarda boş bırakılmalıdır. Güncellendiği durumlarda son güncelleme tarihi yazılmalıdır.

### **1.4.2 Ambalaj, Etiket Bilgileri**

Bunların tümü, insan kullanımına yönelik tıbbi ürünlerin ambalaj/etiketleme ve kullanım talimatı hakkındaki Beşeri Tıbbi Ürünler Ambalaj ve Etiketleme Yönetmeliği'nde yer alan hükümlerdir. Veriler, bizzat etiket üzerindeki sıra ve pozisyonlarından ve ambalajın her bir yüzünde/ kanadındaki (örn., üst yüz, ön, arka vb) olası tekrarlardan bağımsız olarak, tercihen aşağıdaki şablona göre gösterilmelidir.

Çerçevesi başlıklar, şablonu tamamlarken başvuru sahiplerine yardım maksadıyla yapılmıştır. Bunlar; ürün bilgisi başvuru metninde kalmalıdır. Bununla birlikte, son basılan ambalaj materyalinde yer almaz. (Taslak/ Örnek)

#### **1.4.2.1 Dış Ambalaj Üzerinde veya Dış Ambalaj Yoksa, İç Ambalaj Üzerinde Yer**

**Alacak Ayrıntılar {Yapı/Tip}**

*Tüm metin içinde, "X" tıbbi ürünün (ticari) adı yerine geçmektedir.*

##### **1.4.2.1.1 Tıbbi Ürünün Adı**

{(Ticari) adı <dozu><farmasötik formu>}

{Etkin madde/maddeler}

**X' (tıbbi ürünün) in bebeklere, çocuklara veya yetişkinlere yönelik olduğuna dair bilgi**

#### **1.4.2.1.2 Etkin Madde/Maddelerin Bildirimi**

Birim miktarları ile verilmelidir.

#### **1.4.2.1.3 Yardımcı Maddelerin Listesi**

#### **1.4.2.1.4 Farmasötik Formu ve İçeriği**

#### **1.4.2.1.5 Uygulama Yöntemi ve Yolu/Yolları**

#### **1.4.2.1.6 Tıbbi Ürünün Çocukların Göremeyeceği ve Erişemeyeceği Yerde Saklanması Gerektiğine İlişkin Özel Uyarı**

*Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.*

#### **1.4.2.1.7 Eğer Gerekliyse, Diğer Özel Uyarılar**

*Bu tıbbi ürün, kullanma talimatında belirtilen endikasyon dışında kullanılmamalıdır.*

#### **1.4.2.1.8 Son Kullanma Tarihi**

Son Kullanma Tarihi {AA/YYYY} (AY/YIL)

#### **1.4.2.1.9 Saklama Koşulları ve Eğer Varsa Özel Saklama Koşulları**

#### **1.4.2.1.10 Kullanılmayan Tıbbi Ürünlerin ya da eğer gerekirse, Bu Tıbbi Ürünlerden Oluşan Atık Maddelerin İmha Edilmesi İçin Özel Önlemler**

#### **1.4.2.1.11 Pazarlama Ruhsat Sahibinin Adı ve Adresi**

#### **1.4.2.1.12 Pazarlama Ruhsat Numarası/Numaraları**

#### **1.4.2.1.13 Üreticinin Seri Numarası**

<Seri> <Lot> <BN> numarası

#### **1.4.2.1.14 Kullanma Ait Bilgiler**

#### **1.4.2.2 Blisterler ya da Stripler Üzerinde Yer Alması Gereken Minimum Ayrıntılar (Yapı/Tip)**

##### **1.4.2.2.1 Tıbbi Ürünün Adı**

##### **1.4.2.2.2 Ruhsat Sahibinin Adı**

##### **1.4.2.2.3 Son Kullanma Tarihi**

Son Kullanma Tarihi {AA/YYYY} (AY/YIL)

##### **1.4.2.2.4 Seri Numarası**

#### **1.4.3 Kullanma Talimatı**

Bilgiler alternatif başlıklar altında verilebilir. Bazı tıbbi ürünler için konuların tümü geçerli olmayabilir, bu durumda ilgili başlık dahil edilmemelidir.

Kullanma Talimatı hastanın okuyabileceği gibi olmalıdır; Tıbbi Ürünlerin Ambalaj, Etiket ve Kullanma Talimatı Okunabilirliği ve Anlaşılabilirliği ile ilgili kılavuz doğrultusunda hazırlanmalıdır.

*Tüm metin içinde, "X" tıbbi ürünüün (ticari) adı yerine geçmektedir.*



## KULLANMA TALİMATI

**<Bu tıbbi ürünü <almaya> <kullanmaya> başlamadan önce bu kullanma talimatı'nın tümünü dikkatlice okuyunuz.**

- Bu kullanma talimatını muhafaza ediniz. Tekrar okumanız gerekebilir.
- Eğer başka sorularınız varsa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza sorunuz.

**<Bu kullanma talimatının tümünü dikkatlice okuyunuz çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.**

Bu tıbbi ürün reçetesiz satılmaktadır. Bununla birlikte, ondan en iyi sonucu elde etmek için X (tıbbi ürün)'i yine de dikkatlice kullanmanız gerekir.

- Bu kullanma talimatını muhafaza ediniz. Tekrar okumanız gerekebilir.
- Eğer daha fazla bilgi veya tavsiyeye ihtiyaç duyarsanız doktorunuza veya eczacınıza sorunuz.
- Eğer <{gün sayısı} gün sonra> semptomlarınız kötüleşir ya da düzelmezse bir doktora görünmelisiniz.

### **Bu kullanma talimatında:**

1. X nedir ve ne için kullanılır
2. X'i <almaya> <kullanmaya> başlamadan önce
3. X nasıl <alınmalı> <kullanılmalı>
4. Olası yan etkileri
5. X'in saklanması
6. Diğer bilgiler

{(Ticari) adı, dozu ve farmasötik formu, ağırlık veya hacim miktarları, ambalajın içerdiği ürün miktarı}

{Etkin madde}

- Etkin madde: ...(birim miktarları ile verilmelidir)

- Diğer bileşenler: ...

{Ruhsat Sahibi}

<{Üretici}>

### **1.4.3.1 X NEDİR VE NE İÇİN KULLANILIR**

### **1.4.3.2 X'İ <ALMAYA> <KULLANMAYA> BAŞLAMADAN ÖNCE**

**X'in bebeklere, çocuklara veya yetişkinlere yönelik olduğuna dair bilgi**

X ....-.... yaş grubuna yönelik olarak kullanılır. .... yaşın altında kullanılmamalıdır.

**Aşağıdaki durumlarda X'i <almayınız> <kullanmayınız>:**

-<Eğer {etkin madde}'ye veya X'in herhangi bir bileşenine aşırı duyarlıysanız (alerjik)> - <Eğer ...>

**Aşağıdaki durumlarda X'i özellikle dikkatle kullanınız:**

-<Eğer ...>

-<Eğer ...>

**X'in etkisine tesir edebilecek besinlerle ve içeceklerle birlikte <alınması> <kullanılması>**

**Gebelik**

*<Bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.>*

*<Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz, hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.>*

**Emzirme**

*<Bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.>*

**Araç ve makine kullanma:**

*<Araç kullanmayınız çünkü...>*

*<Herhangi bir alet veya makine kullanmayınız.>*

**X'in bazı bileşenleri hakkında önemli bilgiler:**

**X ile birlikte diğer tıbbi ürünleri <almak> <kullanmak>**

*<Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandıysanız lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.>*

**1.4.3.3 X Nasıl <Alınmalı> <Kullanılmalı>**

<X'i alırken/ kullanırken her zaman doktorunuzun talimatlarına kesin olarak uyunuz. Emin olmadığımızda doktorunuza veya eczacımıza sorunuz.> <Olağan doz ...>

<Eğer X'in etkisinin çok güçlü ya da çok zayıf olduğu izlenimine sahipseniz, doktorunuzla ya da eczacınıza bildiriniz.>

**Eğer almanız gerekenden fazla X <alır> <kullanırsanız>:**

**Eğer X'i almayı/ kullanmayı unutursanız:**

*<Unuttuğunuz dozu tamamlamak için çift doz almayınız.>*

## **X ile tedavi kesildiğinde görülen etkiler:**

### **1.4.3.4 Olası Yan Etkileri**

Tüm ilaçlar gibi, X'in de yan etkileri olabilir.

*[Eğer gerekirse, alınması gereken önlemleri açıklayın. Eğer hastanın acilen yardım alması gerekiyorsa, <derhal> terimini kullanın; daha az acil durumlar için, <mümkün olan en kısa sürede> ifadesini kullanın.]*

*<Eğer bu kullanma talimatında değinilmeyen herhangi bir yan etki fark ederseniz, lütfen doktorunuza ya da eczacınıza bildiriniz.>*

### **1.4.3.5 X'in Saklanması**

*<X'i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.>*

*<...°C'nin altındaki oda sıcaklığında/.... °C'de buzdolabında saklayınız.>*

X'de gözle görülebilir bir bozulma/değişiklik durumuna ilişkin uyarı

*< Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz X'i kullanmayınız.>*

**<Son kullanma tarihi ile uyumlu olarak kullanınız.>**

*<Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra X'i kullanmayınız.>*

### **1.4.3.6 Diğer Bilgiler**

Bu tıbbi ürün hakkında herhangi bir bilgi için, lütfen Ruhsat Sahibi ile temasa geçiniz.

Ruhsat Sahibi: (adı ve adresi)

Tel:

Faks:

e-mail:

Üretim Yeri: (adı ve adresi)

### **1.4.3.7 Bu Kullanma Talimatının Son Onay (Tarihi)**

*< Bu kullanma talimatı ..... 'da (gün/ay/yıl) onaylanmıştır.>*

### **1.4.3.8 X'in sadece eczanelerde satılacağına dair uyarı**

**<SADECE ECZANELERDE SATILIR.>**

## **1.4.4 Taslaklar**

“Maket”, ürünün ambalaj/ etiketine ait iki boyutlu olarak hazırlanmış ve iç/ dış ambalajın aynı renk ve dizaynda düzenlenmiş bir eş-örneğidir. Genellikle “kağıt kopya” ya da “bilgisayarla oluşturulan versiyon” şeklinde ifade edilir.

Taslak ve/ veya örnek sunumuna ilişkin gereklilikler Bakanlıkça hazırlanan kılavuzlarla yayımlanır.

Taslaklar sunulduğunda başvuruyla birlikte detaylı bir taslak listesi, asıl taslaklara ilaveten sunulmalıdır.

#### **1.4.5 Örnekler**

Bir “örnek”, asıl basılı dış ve iç ambalaj materyalinin ve kullanma talimatının bir numunesidir.

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler için Bakanlıkça talep edilirse sunulacaktır.

#### **1.4.6 Okunabilirlik Testi**

Tıbbi Ürünlerin Ambalaj, Etiket ve Kullanma Talimatı Bilgilerinin Okunabilirliği ve Anlaşılabilirliği ile ilgili kılavuzdan yararlanılır.

Başvuru sahipleri yasal olarak Okunabilirlik Testi’ni yapmak zorunda olmadığı halde yeni başvurular için bu test özellikle teşvik edicidir.

Başvuru sahibinin yaptığı Okunabilirlik Testi veya böyle bir testi yapmama gerekçesi ile ilgili bilgi bu bölümde yer almalıdır.

#### **1.4.7 Halen Var ise Diğer Ülkelerden Onaylanmış KÜB**

(Geçerli olduğunda)

### **1.5 Uzmanlar Hakkında Bilgi**

#### **1.5.1 Kalite**

İlgili niteliklerine göre, aşağıda imzası bulunan uzman, Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereğince saptanan görevleri yerine getirmiş olduğunu iş burada beyan eder.

Uzmanın Adı,Soyadı, Adresi

İmzası, Tarih

(İlgili Yönetmelik uyarınca uzmanın özgeçmiş, eğitimi ve mesleki deneyimine ilişkin kısa bilgi ilişikte verilmiştir).

Modül 2.3 deki bilgilerden sorumlu uzman tarafından imzalanmalıdır.

#### **1.5.2 Klinik Öncesi**

Modül 2.4.deki bilgilerden sorumlu uzman tarafından imzalanmalıdır.

İlgili niteliklerine göre, aşağıda imzası bulunan uzman, Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereğince saptanan görevleri yerine getirmiş olduğunu iş burada beyan eder.

Uzmanın Adı,Soyadı, Adresi

İmzası, Tarih

(İlgili Yönetmelik uyarınca uzmanın özgeçmiş, eğitimi ve mesleki deneyimine ilişkin kısa bilgi ilişikte verilmiştir).

### **1.5.3 Klinik**

Modül 2.5.deki bilgilerden sorumlu uzman tarafından imzalanmalıdır.

İlgili niteliklerine göre, aşağıda imzası bulunan uzman, Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereğince saptanan görevleri yerine getirmiş olduğunu iş burada beyan eder.

Uzmanın Adı,Soyadı, Adresi

İmzası, Tarih

(İlgili Yönetmelik uyarınca uzmanın özgeçmişi, eğitimi ve mesleki deneyimine ilişkin kısa bilgi ilişikte verilmiştir).

### **1.6 Farklı Başvuru Tipleri İçin Spesifik Gereklilikler**

Bu bölümde ürünün geleneksel kullanımına ve konuyla ilgili kanıtlara ait kısa bir bilgilendirme yapılmalıdır.

### **1.7 Çevresel Risk Değerlendirilmesi**

1.7.1 Non-GDO (Genetiği Değiştirilmemiş Organizmalar)

1.7.2 GDO (Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar)

konularında bilgilendirme yapılmalıdır.

## MODÜL 2 GENEL ÖZETLER

Tıbbi ürünün genel girişi, farmakolojik sınıfını, etki mekanizmasını ve öngörülen klinik kullanımını içermelidir.

### 2.1 İçindekiler Tablosu (Modül 2-5)

### 2.2 Giriş

Geleneksel tıbbi ürünün genel girişi, farmakolojik sınıfı, etki mekanizmasını ve öngörülen kullanımını içermelidir. Bu giriş bölümü bir sayfayı geçmemelidir.

### 2.3 Genel Kalite Özeti

Genel Kalite Özeti, Modül 3'deki Veri Kitlesinin kapsamını ve ana hatlarını izleyen bir özettir. Genel Kalite Özeti halen Modül 3'ün veya OTD'nin diğer bölümlerine dahil edilmemiş olan bilgi, veri ya da gerçeklemeleri içermemelidir.

Genel Kalite Özeti her bir bölümden yeterli bilgi içererek, kaliteyi inceleyen kişiye Modül 3'ün genel bir özetini sağlamalıdır. Genel Kalite Özeti aynı zamanda ürünün kritik önem taşıyan anahtar parametrelerini vurgulamalı ve **örneğin kılavuzların izlenmemiş olduğu durumlarda haklı gerekçeler sunulmalıdır**. Bitkisel preparatlar için, bitmiş ürünün tanımı, genel özelliklere ait özet bilgi, karakteristik özellikler ve bilgiler S.3.1.'de tanımlandığı şekliyle verilmelidir. Buna ek olarak bu bölüm, mikroorganizma, pestisit, toksik metal, radyoaktif kontaminasyon, fumigantlarla ilgili kontaminasyon riski hakkındaki bilgilerin özetlerini içermelidir.

Genel Kalite Özeti, Kalite Modülündeki bölümlerden gelen bilgileri ve diğer Modüllerden gelen destekleyici bilgileri ve diğer **Modüllerdeki cilt ve sayfa numaralarına yapılan göndermeleri kapsayan bir anahtar konular tartışmasını içermelidir** (40 sayfalık metni aşmamalıdır). Aşağıda *italik* yazılmış metin, tablolar, şekiller veya diğer maddelerin doğrudan Modül 3'ten aktarılabilceği durumları göstermektedir.

### 2.3.S ETKİN MADDE (İSİM, ÜRETİCİ)

#### 2.3.S.1 Genel Bilgi (isim, üretici)

3.2.S.1'de yer alan bilgiler dahil edilmelidir.

### **2.3.S.2 Üretim (isim, üretici)**

3.2.S.2'de yer alan bilgiler dahil edilmelidir:

- Üretici hakkında bilgi;
- Üretim prosesinin (örneğin, başlangıç materyalleri, kritik aşamalar ve yeniden işleme ile ilgili bilgileri içerecek şekilde) ve uygun kalitede materyallerin rutin ve tutarlı üretimini sağlaması amaçlanan kontrollerin kısa bir tanımı;
- 3.2.S.2.2'de sağlandığı şekilde, bir işlem akış şeması;
- 3.2.S.2.3'de açıklandığı şekilde, etkin maddenin üretiminde kullanılan biyolojik kökenli hammaddeler, Kaynak ve Başlangıç Materyalinin tanımı;
- Kritik üretim aşamaları, proses kontrolleri ve kabul kriterlerinin seçimi ve geçerliğinin doğrulanmasına ilişkin bir tartışma. 3.2.S.2.4'de açıklandığı şekilde, kritik proses ara ürünleri vurgulanmalıdır;
- 3.2.S.2.5'de açıklandığı şekilde, proses validasyonu ve/veya değerlendirmesinin tanımı;
- 3.2.S.2.6'da açıklandığı şekilde, geliştirme süreci boyunca yapılan önemli üretim değişiklikleri ve ürünün tutarlılığının değerlendirilmesinde varılan sonuçların kısa bir özeti. Genel Kalite özeti ayrıca, güvenilirlik, klinik öncesi ve klinik araştırmalara (varsa) yapılan göndermeleri de içermelidir.

### **2.3.S.3 Tanımlama (isim, üretici)**

3.2.S.3.1 ve 3.2.S.3.2'de sağlanan verilerin çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.

### **2.3.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü (isim, üretici)**

Spesifikasyonların geçerliğinin doğrulanması, analitik prosedürler ve validasyonun kısa bir özeti dahil edilmelidir.

3.2.S.4.1'de belirtilen spesifikasyonlar sunulmalıdır.

3.2.S.3.4'de belirtilen seri analizlerinin çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.

### **2.3.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller (isim, üretici)**

3.2.S.5'de yer alan bilgiler (uygun olan durumlarda çizelgeli sunum) dahil edilmelidir.

### **2.3.S.6 Kap Kapak Sistemi (isim, üretici)**

3.2.S.6'da yer alan bilgilere ilişkin kısa bir açıklama ve tartışma dahil edilmelidir.

### **2.3.S.7 Stabilite (isim, üretici)**

Bu bölüm, 3.2.S.7.1’de açıklandığı şekilde, yapılan araştırmaların bir özetini (koşullar, seriler, analiz prosedürleri) ve sonuçlar ile değerlendirmeler, öngörülen saklama koşulları, tekrar test tarihi veya raf ömrüne ilişkin kısa bir tartışmayı içermelidir.

*3.2.S.7.2’de açıklandığı şekilde, onay sonrası stabilite protokolü dahil edilmelidir.*

*3.2.S.7.3’de belirtilen stabilite sonuçlarının çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.*

### **2.3.P BİTMİŞ ÜRÜN (İsmi ve Dozaj Formu)**

#### **2.3.P.1 Bitmiş Ürününün Tanımı ve Bileşimi (isim, dozaj formu)**

*3.2.P.1’de belirtilen bilgiler sağlanmalıdır.*

*3.2.P.1’de belirtilen bileşim sağlanmalıdır.*

#### **2.3.P.2 Farmasötik Geliştirme (isim, dozaj formu)**

3.2.P.2’de yer alan bilgi ve verilere ilişkin bir tartışma sunulmalıdır.

#### **2.3.P.3 Üretim (isim, dozaj formu)**

3.2.P.3’den alınan bilgiler aşağıdakileri içermelidir:

- Üretici hakkında bilgi.
- Üretim prosesinin ve uygun kalitede ürünün rutin ve tutarlı üretimini sağlaması amaçlanan kontrollerin kısa bir tanımı.
- *3.2.P.3.3’de sağlandığı şekilde, bir işlem akış şeması.*
- *3.2.P.3.5’de açıklandığı şekilde, proses validasyonu ve/veya değerlendirmesinin kısa bir tanımı.*

#### **2.3.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü (isim, dozaj formu)**

3.2.P.4’de açıklandığı şekilde, yardımcı maddelerin kalitesine ilişkin kısa bir özet dahil edilmelidir.

#### **2.3.P.5 Bitmiş Ürününün Kontrolü (isim, dozaj formu)**

Spesifikasyonların doğrulanmasının kısa bir özeti, analitik prosedürler ve validasyonun ile safsızlıkların tanımlanmasının bir özeti sağlanmalıdır.

*3.2.P.5.1’de belirtilen spesifikasyonlar sunulmalıdır.*

*3.2.P.5.4’de belirtilen seri analizlerinin çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.*



### **2.3.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller (isim, dozaj formu)**

3.2.P.6'da yer alan bilgiler (uygun olan durumlarda çizelgeli sunum) dahil edilmelidir.

### **2.3.P.7 Kap Kapak Sistemi (isim, dozaj formu)**

3.2.P.7'de yer alan bilgilere ilişkin kısa bir açıklama ve tartışma dahil edilmelidir.

### **2.3.P.8 Stabilite (isim, dozaj formu)**

Bu bölüm, yapılan araştırmaların bir özetini (koşullar, seriler, analiz prosedürleri) ve stabilite araştırmalarının sonuçlar ile değerlendirmeleri ve veri analizine ilişkin kısa bir tartışmayı içermelidir. Saklama koşulları ve raf ömrü ve eğer gerekiyse, kullanım sırasında saklama koşulları ve raf ömrü ile ilgili olarak varılan sonuçlar verilmelidir.

3.2.P.8.3'de belirtilen stabilite sonuçlarının çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.

3.2.P.8.2'de açıklandığı şekilde, onay sonrası stabilite protokolü sağlanmalıdır.

### **2.3.A Genel Kalite Özeti-Ekler**

2.3.A.1 Tesisler ve Donanım (isim, imalatçı)

(tesis bilgilerinin bir özeti dahil edilmelidir).

2.3.A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenilirlik Değerlendirmesi (isim, dozaj formu, imalatçı)

2.3.A.3 Yardımcı Maddeler

### **2.3.R Genel Kalite Özeti-Bölgesel Bilgi**

3.2.R'de verildiği şekilde, bölgeye özgü bilgilerin kısa bir tanımı uygun olan durumlarda dahil edilmelidir.

### **2.4 Klinik Öncesi Genel Özet**

Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler için, uzman raporu ile birlikte ürünün güvenliliği belgelenmelidir. Klinik öncesi veriler için sunulan ilgili referanslar Modül 2.4.'ün sonuna ilave edilmelidir. Eğer mevcut ise veya talep edilirse, klinik öncesi genel özet aşağıdaki sıralamayla sunulmalıdır:

Farmakoloji

Farmakokinetik

Toksikoloji

Bütünleyici genel özet ve varılan sonuçlar

Literatür alıntılarının listesi

Bütünleyici özet ve varılan sonuçlar, tıbbi ürünün klinik öncesi araştırmalarda gösterilen özelliklerini açıkça tanımlamalı ve ürünün amaçlanan klinik kullanımı açısından güvenilirliğini destekleyen mantıklı, kanıtlanmış sonuçlara ulaşmalıdır. Farmakoloji,

farmakokinetik ve toksikoloji sonuçları dikkate alınarak, klinik öncesi bulguların, bu tıbbi ürünün insanlar tarafından güvenilir kullanımı açısından olası etkileri (yani, ambalaj uygulanabilirliği) tartışılmalıdır.

## **2.5 Klinik Genel Özet**

Bu modülde, Geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin Türkiye ve Avrupa Birliği üye ülkelerinde 15 yıldır, diğer ülkelerde ise 30 yıldır kullanıldığının belgelenmesi gerekmektedir. Buna ek olarak, ürünün farmakolojik etkilerinin/etkinliğinin yanı sıra kullanım güvenliği hakkındaki bilgiler bu bölümde yer almalıdır.

## **2.6 Klinik Öncesi Yazılı ve Çizelgeli Özet**

Klinik ve klinik öncesi özetlere ait tablolar Modül 2’de yer almalıdır. Tablolar, iyi bilinen maddeler için gerekli olmayabilir ancak bunun sağlanamamasına ait uygun bir gerekçe talep edilecektir.

### 2.6.1 Giriş

### 2.6.2 Yazılı Farmakolojik Özet

### 2.6.3 Çizelgeli Farmakolojik Özet

### 2.6.4 Yazılı Farmakokinetik Özet

### 2.6.5 Çizelgeli Farmakokinetik Özet

### 2.6.6 Yazılı Toksikolojik Özet

### 2.6.7 Çizelgeli Toksikolojik Özet

## **2.7 Klinik Özetler**

Klinik ve klinik öncesi özetlere ait tablolar Modül 2’de yer almalıdır. Tablolar, iyi bilinen maddeler için gerekli olmayabilir ancak bunun sağlanamamasına ait uygun bir gerekçe talep edilecektir.

### 2.7.1 Klinik Farmakoloji Çalışma Özeti

### 2.7.2 Klinik Etkinlik Özeti

### 2.7.3 Güvenlilik Özeti

### 2.7.4 Literatürler (SCI ve benzeri indekslerde kayıtlı bilimsel yayınlar)

### 2.7.5 Bireysel Çalışmaların Özeti

## **MODÜL 3 KALİTE**

### **BİTKİSEL ETKİN MADDELER VE BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN KİMYASAL-FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK BİLGİLER**

Kimyasal, farmasötik ve biyolojik dokümantasyonun çeşitli bölümlerinde belirtilen tüm analitik test prosedürleri, prosedürlerin (örn. resmi bir laboratuvar tarafından) tekrar edilmesine imkan verecek ayrıntılarla birlikte açıklanmalıdır. Tüm prosedürler valide edilmeli ve validasyon çalışmalarının sonuçları verilmelidir.

#### **3.1 Modül 3 İçindekiler tablosu**

#### **3.2 Veriler**

#### **3.2.S Etkin Madde (İsim, imalatçı(lar))**

#### **3.2.S.1 Genel Bilgiler**

#### **3.2.S.1.1 İsimlendirme**

Bitkisel droğa ait isimlendirme aşağıdaki bilgiler ışığında hazırlanmalıdır.

Bitkinin binominal bilimsel adı (cins, tür, varyete ve otör) ve varsa kemotipi

Bitkinin kullanılan kısımları,(kök, meyve, yaprak vb.) ve nasıl kullanıldığı (tamamı, toz edilmiş, taze, kurutulmuş)

Bitkisel droğun Latince adı

Avrupa Farmakopesindeki monograf adı (varsa)

Diğer isimleri (varsa diğer Farmakopelerde kayıtlı olan sinonimleri)

Laboratuvar kodu

Bitkisel preparata ait isimlendirme aşağıdaki bilgiler ışığında hazırlanmalıdır.

Bitkinin binomial bilimsel adı (cins, tür, varyete ve otör) ve kemotipi (gerektiğinde)

Bitkinin kullanılan kısımları

Bitkisel preparatın tanımlanması

Bitkisel drog ile bitkisel preparatın oranı ve/veya standardizasyon kriterleri

Ekstraksiyon solvanı

Avrupa Farmakopesi monograf adı (varsa)

Diğer isimleri (diğer Farmakopelerde kayıtlı olan sinonimleri)

Laboratuvar kodu

İlave edilen olası yardımcı maddeler (koruyucu, taşıyıcı madde vb.)

### 3.2.S.1.2 Yapısı

Bitkisel drog(lar) için;

- Bilinen terapötik aktivitesi olan bileşiklerin veya markörlerin tanımlanması (molekül formülü,bağlı molekül ağırlığı, bağlı ve mutlak stereokimyasını da içeren yapısal formülü)
- Toksik bileşikler (varsa) (örn. Siyonagenetik heterozitler, Pirolizidin alkaloitleri, Aristolohik asit )
- Diğer bileşikler

Bitkisel preparatlar için;

- Fiziksel formu
- Ekstraksiyon prosesine göre: ekstre edilen ve bilinen terapötik aktivitesi olan bileşiklerin veya markörlerin tanımlanması (molekül formülü, bağlı molekül ağırlığı, bağlı ve mutlak stereokimyasını da içeren yapısal formülü)
- Toksik bileşikler (varsa)
- Diğer bileşikler

### 3.2.S.1.3 Genel Özellikleri

*Bitkisel droglar için;*

Uygulanmaz

*Bitkisel preparatlar için;*

Organoleptik ve fizikokimyasal karakteri ( örn. ilgiliyse; çözünürlük, yoğunluk, partikül büyüklüğü, akışkanlığı)

### 3.2.S.2 Üretim

#### 3.2.S.2.1 Üretici

*Bitkisel droglar için;*

- Her bir tedarikçinin adı, adresi, sorumluluğu ve bitkisel droğun üretiminin, toplanmasının ve testlerinin gerçekleştirildiği her üretim yeri veya tesise ait bilgiler, Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası veya GMP belgesi yer almalıdır.
- Tedarikçi, ilgili bitkisel droğa ait teknik bilgiyi içeren taahhütname ve GAP sertifikasını sunmalıdır.

*Bitkisel preparatlar için;*

Her bir tedarikçinin adı, adresi, sorumluluğu ve bitkisel droğun üretiminin, toplanmasının ve testlerinin gerçekleştirildiği her üretim yeri veya tesise ait bilgiler yer almalıdır.

Üretici veya tedarikçi, uygunsa, 3.2.S.2.2.2’de tanımlanan üretim prosesine ait taahhütnameyi sunmalıdır.

### **3.2.S.2.2 Üretim Prosesi ve Proses Kontrolünün Tanımı**

*Bitkisel droklar için;*

Bitkinin üretilmesi, toplanması ve aşağıdaki verileri de içerecek şekilde yeterli bilgilerin verilmesi gerekmektedir;

Tıbbi bitkinin coğrafi kaynağı, hasat zamanı ve gelişme evresi (örn. Tomucuklanma dönemi vb.)

Bitkinin doğal veya kültür olup olmadığı hakkındaki bilgi

Kültür, hasat, kurutma ve saklama koşulları (mikrobiyolojik içerik, aflatoksin, ağır metaller, pestisitler vb.)

Hasat öncesi/sonrası kimyasal uygulamalar (pestisit, fumigant, gerektiğinde PAH gibi kontaminantlar)

Nakliye koşulları (özellikle taze bitkisel droklar için)

Seri boyutu

*Bitkisel preparatlar için;*

Başvuru sahibinin üretim süreci ve proses kontrollerini tanımlarken, yeterli bilgilendirmeyi yapması gerekir. Proses basamakları, tanımlanmış uygun proses parametrelerini (zaman, sıcaklık veya pH) içermelidir. İlgili sayısal değerler, tahmini aralıkta verilebilir. Kritik basamaklar için verilen sayısal değerler 3.2.S.2.4 bölümünde gerekçelendirilmelidir.

Örneğin;

- Proses tanımı ( akış şeması da dahil)

-Bitkisel preparatın üretim sürecinin detaylı tanımlaması (ekstraksiyon, distilasyon, ekspresyon ve saflaştırma) ve başlangıç aşamasındaki uygulamalar (enzim inaktivasyonu, parçalama veya yağdan kurtarma gibi) ile mikrobiyal dekontaminasyon uygulamaları.

-Alternatif durumunda, her bir ekstraksiyon süreci, net bir şekilde tanımlanmalıdır.

- Solvanlar ve belirteçler
- Saflaştırma aşamaları: bitkisel preparat ve ara ürünler için
- Diğer başlangıç materyalleri (solvanlar, belirteçler bkz: 3.2.S.2.3. Materyallerin Kontrolü) ile bitkisel preparatın üretimi sırasında ilave edilen yardımcı maddelerin kalitesinden emin olmak için uygulanan kontrol yöntemlerinin açıklanması

- Standardizasyon: Eğer bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşikleri içeren bitkisel drogtan hareketle hazırlanan preparatlar standardize edildiyse (bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşiklerin miktarı ayarlanmış ise), standardizasyon yönteminin açıklanması şarttır. Eğer bu amaçla bir diğer bileşik (dolgu maddesi) kullanılmış ise, eklenen miktarın belli bir aralık içerisinde belirtilmesi gerekmektedir.
- Seri Boyutu: Maksimum seri boyutu, halihazırda üretilmiş seriler göz önünde bulundurularak belirlenmelidir.

### **3.2.S.2.3 Materyallerin Kontrolü**

*Bitkisel drog için;*

Uygulanmaz

*Bitkisel preparatlar için;*

Etkin maddenin imali sırasında kullanılan materyaller (örn: başlangıç materyali, solvanlar, yardımcı maddeler) liste halinde belirtilmelidir. (Her bir materyalin üretimde ne amaçla kullanıldığı belirtilerek)

Bu materyallerin kalite ve kontrollerine ait bilgiler verilmelidir.

Kullanılan materyallerin, amaçlanan kullanımının, standart kullanıma uygun olduğunu gösteren bilgi verilmelidir.

#### **3.2.S.2.3.1 Başlangıç Maddesi Bitkisel Drog Olanlar**

Bkz: Bölüm 3.2.S.4 Etkin madde kontrolü

#### **3.2.S.2.3.2 Solvanlar**

Yapılacak olan kontrol testleri, Avrupa Farmakopesi monograflarına göre veya Avrupa Farmakopesinde bulunmama durumunda, diğer Farmakopelere göre yapılmalıdır.

#### **3.2.S.2.3.3 Yardımcı Maddeler**

Ekstre ayarı için kullanılan yardımcı maddeler ve diğer yardımcı maddeler için yapılacak olan kontrol testleri ( teknolojik yardımcı maddeler) Avrupa Farmakopesi monograflarına göre veya Avrupa Farmakopesinde bulunmama durumunda, diğer Farmakopelere göre yapılmalıdır.

#### **3.2.S.2.4 Kritik Basamakların ve Ara Ürünlerin Kontrolleri**

*Bitkisel drog için;*

Uygulanmaz

*Bitkisel preparat için;*

Kritik basamaklar: 3.2.S.2.2 bölümündeki tanımlanmış üretim prosesinde uygulanmış testleri ve kabul limitleri verilmelidir.

Ara Ürün: İmalat süresince izole edilen ara ürünlerin kalite ve kontrollerine ait bilgiler verilmelidir.

### **3.2.S.2.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirme**

*Bitkisel drog;*

Uygulanmaz

*Bitkisel preparat;*

Proses validasyonu ve/veya değerlendirilmesine ait çalışmalar (geçmiş verilere dayanan), özellikle standart olmayan prosesler için (sprey-dryer ile elde edilen ürünler) verilmelidir.

Dekontaminasyon prosesinin validasyonuna ait bilgiler verilmelidir.

### **3.2.S.2.6 Üretim Süreci Gelişimi**

Bitkisel drog ve preparatın geliştirilmesine ait kullanım amacı ve uygulama yolu da dikkate alınarak kısa özet bilgi verilmelidir. Bibliografik veriler ile bitkisel drog ve bitkisel preparatın fitokimyasal kompozisyonun karşılaştırmalı sonuçları yer almalıdır.

### **3.2.S.3 Özellikler**

#### **3.2.S.3.1 Yapısı ve Diğer Özellikleri**

*Bitkisel drog için;*

Botanik, makroskobik, mikroskobik, fitokimyasal özellikler ve gerektiğinde biyolojik aktiviteye ait bilgiler verilmelidir.

Bitkinin kullanılan kısımları ve mikroskobik özelliklerinin resimlemesi yer almalıdır.

Kromatografik profiller (TLC- İnce Tabaka Kromatografisi, HPLC- Yüksek Basıncılı sıvı Kromatografisi, GC-Gaz Kromatografisi) yer almalıdır.

*Bitkisel preparatlar için;*

Fitokimyasal ve fizikokimyasal özellikler ile gerektiğinde biyolojik aktiviteye ait bilgilere yer verilmelidir.

Bitkisel preparatın tipik bir kimyasal profil (kromatografik profiller: TLC, HPLC, GC) kullanılarak tanımlanması toksikolojik çalışmalar açısından önemlidir.

#### **3.2.S.3.2 Yabancı Maddeler**

*Bitkisel drog için;*

Pestisit ve fumigant artıkları, toksik metal, mikotoksin, radyoaktif kontaminant (bulaşan), mikrobiyal kontaminant yanısıra potansiyel taşıyıcı gibi bitkisel droğa ait üretim ve hasat sonrası uygulamalardan kaynaklanan potansiyel kontaminasyon riskleri tartışılmalıdır.

İlgili türler arasındaki ayırıcı özellikler

Potansiyel tağşışatlar ve kontaminasyonlar ( bunların mevcut olması muhtemeldir).

Yabancı organik maddeler

İnorganik kirlilikler, toksik metaller (ağır metaller): Ürünün geliştirilmesi sırasında inorganik kirlilikler için testler ve kabul limitleri – bitki türü, doğal veya kültür olup olmaması ve üretim prosesi bilgileri ışığında- çalışılmalıdır. Ekstrelerin hazırlanmasında kullanılan bitkisel droğta ağır metaller sınırı aşabilir. Bu yüzden, bitmiş ekstre, Avrupa Farmakopesi Bitkisel Droğ monografında yer alan ağır metallerle ilgili kriterleri karşılamalıdır. Sülfat kül miktarı ve ağır metallerle ait prosedürler ve kabul limitleri, Avrupa Farmakopesi örneklerine göre yapılmalıdır (Bölüm 2.4.27)

Pestisitler, fumigant, vb.: Pestisit ve fumigant artıkları tam olarak göz önüne alınmalıdır. Gerekli olduğunda, pestisitlerin kontrolü amacıyla uygun valide metotlar kullanılmalıdır. Pestisit atığının varlığı durumunda, kabul limitleri Avrupa Farmakopesi (Bölüm 2.8.13) esas alınarak belirlenmelidir.

Eğer droğun eldesinde kullanılacak olan bitki, pestisit ve vb.'ler kullanılmadan kati organik kültür koşullarında yetiştirildiyse, bitkilerin yakın ekimine bağlı potansiyel kontaminasyon riski elimine edilmek Őartıyla, pestisit artıklarına ait uygulanacak testlerde azaltma yapılabilir. Radyoaktif Bileşikler: Herhangi bir Őüpheden dolayı, ilgili testler yapılmalıdır.

Su içeriği: Bitkisel droğun higroskopik olması halinde, bu test çok önemlidir.

Mikrobiyal limitler: Aerobik mikroorganizmaların, maya ile küflerin toplam sayısı ve belirli sakıncalı bakterilerin olmadığının belirtilmesi gerekebilir. Diğer olası patojenlere (örn. *Campylobacter* ve *Listeria* türleri) ek olarak Avrupa Farmakopesinde belirtilenlerin de (Bölüm 5.1.4 ve 5.1.8) içerikte bulunma ihtimaline karşı bitkisel materyalin kaynağı göz önünde bulundurulmalıdır. Mikrobiyal sayımlar Farmakopede yer alan prosedürlere göre veya valide edilmiş yöntemler kullanılarak yapılmalıdır. Avrupa Farmakopesi, kabul limitlerine ilişkin yol göstermektedir.

Degradasyon ürünleri: Gerektiğinde, iyonizasyon radyasyonu gibi dekontaminasyon uygulamaları ile meydana gelen olası değişikliklerin çalışılması

*Bitkisel preparatlar için;*

Bitkisel droğun hazırlanması ve hasat sonrası uygulamalara bağlı potansiyel kontaminasyonlar

Üretim için kullanılan bitkisel materyalin analiz sonuçları ve pestisit, fumigantlar, toksik metaller, mikrobiyal kontaminasyon, mikotoksinler ile potansiyel tağşışat için yapılan testler üretim prosesi de dikkate alınarak tartışılmalıdır.



- Pestisitler, fumigantlar, vb.

Pestisitler, fumigant artıklarına ait potansiyel risk tam olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Gerekli hallerde, uygun validasyon metotları kullanılmalı ve kabul limitleri belirlenmelidir. Pestisit artığının bulunması halinde, valide edilmiş metota bağlı kabul limitleri tam olarak gerekçelendirilmez ise, Avrupa Farmakopesinde yer alan kabul limitleri uygulanır.

- İnorganik kirlilikler, toksik metaller:

İnorganik kirlilikler için uygulanacak testler ve kabul limitleri, bitkinin türü, kültür koşulları ve üretim prosesi bilgilerine dayandırılarak preparatı geliştirme sürecinde çalışılmalıdır. İmalat prosesinde konsantre toksik maddelere ait risk tam olarak açıklanmalıdır. Eğer üretim prosesi, toksik maddelerin miktarını azaltıyor ise, bitkisel drog üzerinde gerekli testlerin yapılması yeterli olacaktır. Kabul limitleri, esas olarak güvenlik koşullarına bağlıdır. Sülfat külü miktarı ve toksik metaller (ağır metaller) için izlenmesi gereken prosedür ve kabul limitleri için farmakope verileri esas alınmalıdır.

- Mikrobiyal limitler:

Aerobik mikroorganizmaların, maya ile küflerin toplam sayısı ve belirli sakıncalı bakterilerin olmadığı belirtilmesi ihtiyacı olabilir. Bu limitler Avrupa Farmakopesi ile uyumlu olmalıdır (Bölüm 5.1.4 ve 5.1.8).

- Olası kirlilikler:

Üretim ve degradasyona bağlı olası kirlilikler listelenmeli ve kaynağı belirtilerek tartışılmalıdır.

- Solvan kalıntısı

Toksik solvanlar (sınıf 1 ve sınıf 2) özel testlerde daima limitli kullanılmalıdır (bkz. Avrupa Farmakopesi Bölüm 2.4.24.)

Risk/yarar değerlendirilmemesi durumunda, Sınıf 1 solvanlar, etkin madde veya yardımcı maddelerin üretimi aşamasında kullanılmamalıdır.

Eğer sınıf 2 solvanlar, saflaştırma öncesindeki üretim prosesinde kullanılacaksa, bitmiş üründe bu tip solvanların olmadığı belgelenmesi gerekmektedir.

Kullanılan toksik olmayan solvanlar (sınıf 3) listelenmeli ve özel testlerle veya kurutmada kayıp testi kullanılarak % 0.5'i geçmediği belgelenmelidir.

### 3.2.S.4 Etkin Madde Kontrolleri (isim, imalatçı(lar))

#### 3.2.S.4.1 Spesifikasyonlar

*Bitkisel drog için;*

Rutin testler için kullanılan analizler ve kabul limitleri tablo halinde sunulmalıdır. Eğer bitkisel tıbbi ürünün üretimi için kullanılan bitkisel bir preparatsa, her bir bitkisel drog için kapsamlı şekilde özellikleri verilmelidir.

Bitkisel tıbbi ürün, etkin madde olarak sabit ve uçucu yağları içeriyor ise, sabit veya uçucu yağların spesifikasyonlarına ilave olarak bitkisel droğun da spesifikasyonları verilmelidir.

Avrupa Farmakopesi veya diğer Farmakopelerde tanımlanmış bitkisel droglar için, referans monograf belirtilmeli ve eğer gerekliyse- özellikle kirliliklere ve partikül büyüklüğüne ait - ilave testler hakkında da bilgi verilmelidir.

Avrupa Farmakopesi veya diğer Farmakopelerde bulunmayan bitkisel drogların her biri için son yıllardaki bilimsel veriler ışığında kapsamlı bir spesifikasyon çalışması yapılmalıdır. Bu grup bitkisel droglar, Avrupa Farmakopesindeki "Bitkisel Droglar" başlığı altındaki genel monografa benzer yorumlanmalıdır.

a) Tanım:

Kullanılan bitkinin kısmı, durumu (tamamı, toz, taze, kuru)

b) Karakteri:

Karakteristik ise organoleptik kontroller ve bitkisel droğun makroskobik özellikleri

c) Teşhis:

Teşhis reaksiyonları, ilgili türlerle ve/veya potansiyel taşıyıcı olabilecek durumlarda, ayırımın iyi yapılmasını sağlamalıdır. Teşhis reaksiyonları, bitkisel drog için spesifik olmalı ve genelde Makroskobik Karakterizasyonu/ Mikroskobik Karakterizasyonu/Kromatografik Prosedürler/Kimyasal Reaksiyonlar bölümlerinden oluşmalıdır.

d) Testler:

Yabancı maddeler/Total kül miktarı/ Asitte erimeyen kül miktarı/ Suda çözünen madde/ Ekstre edilen madde

• Partikül büyüklüğü: Katı dozaj formundaki bazı bitkisel tıbbi ürünler için çözünme hızının, biyoyararlanım ve/veya stabilite verileri üzerinde önemli etkileri olabilir. Bu koşullarda, partikül büyüklüğü dağılımının uygun prosedür ve kabul limitleri belirtilmelidir. Partikül büyüklüğü katı dozaj formlarının dağılıma zamanını da etkiler.

• Su içeriği: Bitkisel droğun higroskopik olduğu biliniyorsa, bu test önemlidir. Kabul limitleri, hidrasyon veya nem absorpsiyonu etkileri dikkate alınarak gerekçelendirilebilir.

Kurutmada kayıp yöntemi yeterli olabilir fakat bazı özel durumlarda (uçucu yağ içeren bitkilerde) su tayini için özel olan yöntemlerin kullanılmasına ihtiyaç vardır.

- Kontaminasyon: Bkz Bölüm 3.2.S.3.2 “Kirlilikler”

- Diğer uygun testler (örn. Şişme indisi)-Bu testin bütün bitkisel droglara uygulanmasına gerek yoktur.

- Analiz: Bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşikleri veya markörleri içeren bitkisel droglar için, içerik ait analizi gereklidir. İçerik, belirli bir aralıkta ifade edilmeli ve böylece bitkisel tıbbi ürünün kalitesinin tekrarlanabilirliğinden emin olunması sağlanmalıdır.

Eğer mümkünse, spesifik ve stabiliteyi belirleyen prosedürler, bitkisel droğun içeriğini tayin etmek için kullanılan yöntemlere dahil edilmelidir.

Spesifik olmayan bir analiz kullanılıp gerçekleştirildiğinde, özgünlüğü sağlamak için diğer destekleyici analitik yöntemler de gerekli hallerde kullanılabilir.

Terapötik aktiviteden sorumlu olan etkin madde grubunun bilinemediği bitkisel droglarda, analitik markörlerin analizi veya gerçekleştirilmiş diğer tayin yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Uygun markörlerin seçildiği hususunun doğruluğu teyit edilmelidir.

Toksik bileşik (iyot, pirolizidin alkaloidleri, tuyon vb.) içeren bazı bitkisel droglarda bu bileşiklere ait limitler tanımlanmalıdır.

*Bitkisel preparat için;*

Rutin testler için kullanılan analizler ve kabul limitleri tablo halinde sunulmalıdır. Eğer bitkisel tıbbi ürünün üretimi için kullanılan bitkisel bir preparatsa, her bir bitkisel drog için kapsamlı şekilde spesifikasyonları verilmelidir.

Avrupa Farmakopesi veya diğer Farmakopelerde tanımlanmış bitkisel preparatlar için, referans monograf belirtilmeli ve eğer gerekliyse- özellikle kirliliklere ve partikül büyüklüğüne ait testler- ilave testler hakkında da bilgi verilmelidir.

Avrupa Farmakopesi veya diğer Farmakopelerde bulunmayan bitkisel preparatların her biri için son yıllardaki bilimsel veriler ışığında kapsamlı bir spesifikasyon çalışması yapılmalıdır ve Avrupa Farmakopesindeki ”Bitkisel Drog Preparatları” (bitkisel preparatlar) başlığı altındaki genel monografa benzer yorumlanmalıdır.

a) Tanım:

Kullanılan bitki kaynağı ve preparatın tipi (kuru veya sıvı ekstre) Bitkisel drog ile ham bitkisel preparatın oranı mutlaka verilmelidir.

b) Karakteri:

Karakteristik ise bitkisel preparata ait organoleptik kontroller

c) Teşhis:

Teşhis reaksiyonları, bitkisel preparat için spesifik olmalı ve mevcut olabilecek diğer bileşikler/tağşişatın tam olarak ayırımına olanak sağlamalıdır. Sadece kromatografik alıkonma zamanları ile yapılacak teşhis spesifik olarak düşünülmemektedir. Ancak, kombine kromatografik yöntemler (HPLC ve TLC-dansitometri) veya kombine cihazlar (HPLC/UV, HPLC/MS veya GC/MS) kullanılarak yapılan teşhis reaksiyonları kabul edilecektir.

d) Testler:

- Su içeriği: Bitkisel preparatın higroskopik olduğu biliniyorsa, bu test önemlidir. Kabul limitleri, hidrasyon veya nem absorpsiyonu etkileri dikkate alınarak gerekçelendirilebilir. Kurutmada kayıp yöntemi yeterli olabilir fakat bazı özel durumlarda (uçucu yağ içeren bitkilerde) su tayini için özel olan prosedürlerin kullanılmasına ihtiyaç vardır.

- Kirlilikler:

Solvan artıkları: Detaylı bilgi için bkz Avrupa Farmakopesi “Atık Solvanlar (5.4) ve metotlar (2.4.14).

Başlangıç materyali kaynaklı kirlilikler: Bkz.Bölüm 3.2.S.3.2. “Kirlilikler”.

- Analiz: Bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşiklerin veya markörlerin kantitatif tayininin yapılması gerekmektedir. Eğer mümkünse, spesifik ve stabiliteyi belirleyen prosedürler, bitkisel maddenin preparat içindeki miktarını tayin etmek için kullanılan yöntemlere dahil edilebilir.

Spesifik olmayan bir analiz kullanılıp gerekçelendirildiğinde, özgünlüğü sağlamak için diğer destekleyici analitik yöntemler de gerekli hallerde kullanılabilir. Örn. Antrakınon glikozitlerinin tayininde UV/VIS spektrofotometrik yöntem kullanıldıysa, kombine bir test ve teşhis için uygun bir test (fingerprint kromatografi) kullanılabilir.

Standardize bitkisel preparatlarda, terapötik aktiviteden sorumlu olan bilinen etkin madde grubunun miktarı olası en düşük hata payı ile birlikte (en düşük ve en yüksek limitler dahil) verilmelidir.

Ayarlı ekstralar için aktif markörlerin kullanıldığı durumlarda, aktif markörlerin miktarı belli bir aralıkta verilmelidir.

Ekstre, ister terapötik aktivitesi bilinen bileşikleri isterse de aktif markörleri içersin, en uygun analitik markörlerin kullanıldığına dair gerekçelendirme verilmelidir. Belirlenen minimum ve maksimum içerik, seri kontrolü çerçevesinde analitik uygunluğa dayanan valide edilmiş analitik aralıkla ilgilidir.

### **3.2.S.4.2 Analitik Yöntemler**

*Bitkisel drog;*

*Bitkisel preparat;*

Duruma göre, sağlanması gerekenler:

- Gerekli olduğunda yapılacak ilave testlere ait Farmakopede bulunan ilgili monograf fotokopileri veya
- İmalatçı tarafından hazırlanan monograflarda, uygulanan analitik yöntemlerin detaylı tanımlaması olmalıdır.

### **3.2.S.4.3 Analitik Yöntemlerin Validasyonu**

*Bitkisel drog için;*

*Bitkisel preparat için;*

Bitkisel drog ve preparat için Farmakopede yer almayan test prosedürlerinin deneysel sonuçlarını da içerecek şekilde analitik validasyonlarla ilgili bilgiler verilmelidir.

Kirlilikler için, pestisit atıklarının kantitatif analizi benzer bitkisel matriks üzerinde valide edilmelidir (Avrupa Farmakopesi bölüm 2.8.13’de verildiği şekilde). Aflatoksinler ve okratoksinA tayinleri için, Avrupa Farmakopesi yöntemlerinden uygun olanı ( 2.8.18 ve 2.8.22 sırasıyla) yakın bitkisel matriks üzerinde yapılmalıdır. Mikrobiyolojik inceleme için, uygun bir yöntem kullanılmalıdır (2.6.31 Bölümünde belirtildiği gibi)

### **3.2.S.4.4 Seri Analizleri**

*Bitkisel drog için;*

*Bitkisel preparat için;*

En az iki örnek serinin tanımlarıyla birlikte (seri boyutu, üretim tarihi, analiz tarihi) test sonuçlarının verilmesi gerekmektedir.

Bitkisel droglar için; üretimi farklı alanlarda yapılıyor ise, her üretim yeri için analiz sertifikası sunulması gerekir.

Bitkisel preparatlar için; dosyada farklı üretim yöntemleri veya alternatif alanlar bildirildiyse, her biri için seri analiz sonuçları verilmelidir.

“Uyumludur” “uygundur” ifadeleri yerine, mümkünse, analiz sonuçları, gerçek rakamlar veya figürlerle verilmelidir. ITK testlerinde, tabakanın fotoğrafıyla birlikte sonuçların değerlendirilmesi gerekir.

### **3.2.S.4.5 Spesifikasyonların Doğrulanması**

*Bitkisel drog*

*Bitkisel preparat*

Avrupa veya diğer farmakopelerde bitkisel drog/preparat veya kullanılan metot kayıtlı değil ise, bitkisel drog veya bitkisel preparatın spesifikasyonlarının doğrulanması gerekmektedir.

İmalatçı, özel kalite özellikleri veya yapılan diğer testlerin doğruluğunu sağlamalıdır.

Eğer sunulabiliyorsa, önceki deneysel veriler kabul limitleri belirlenirken hesaba katılmalıdır.

### **3.2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller (isim, üretici(ler))**

*Bitkisel drog;*

*Bitkisel preparat;*

Referans standart veya referans materyal, analizlerde, teşhiste veya saflaştırma testlerinde standart olarak kullanılmak üzere hazırlanan maddedir. Referanslar, kullanım amacına uygun kalitede olmalıdır.

Bitkisel drog için referans standart, bitkisel droğa ait örnek olmalıdır. Eğer bitkisel drog, Avrupa Farmakopesinde veya diğer Ulusal Farmakopelerde tanımlanmadıysa, bitkinin tamamı veya (bitki ağaç ise) bir kısmının uzman onaylı herbaryum örneği mevcut olmalıdır.

Bitkisel drog veya bitkisel preparat için kullanılacak referans standartlar, kimyasal olarak tanımlanmış maddeler olabilir. Örn: Terapötik aktivitesi bilinen bileşik, aktif markör, veya analitik markör veya bilinen kirlilik veya standardize ekstre.

Analizde kullanılması düşünülen referans maddelerinin kompozisyonunun kontrolü yeterince yapılmış olmalı ve yine standartın saflığı valide edilmiş kantitatif yöntemlerle ölçülmelidir.

Avrupa Farmakopesinden verilmiş kimyasal referans maddesi (Chemical Reference Substance-CRS) veya bitkisel referans maddesi (Herbal Reference Substance -HRS), için tedarikçinin adı, standartın referans numarası yazılmalı ve saklama koşulları belirtilmelidir.

### **3.2.S.6 Kap Kapak Sistemi (isim, üretici(ler))**

*Bitkisel drog için;*

Ambalaj kapama sistemine ait -her bir primer ambalaj materyaline ait bilgiler ve bunların spesifikasyonları yer alacak şekilde- detaylı açıklamaya yer verilmelidir.

*Bitkisel preparat;*

Ambalaj kapama sistemine ait -her bir primer ambalaj materyaline ait bilgiler ve bunların spesifikasyonları yer alacak şekilde- detaylı açıklamaya yer verilmelidir (uygunsa, kritik boyutlara ait çizimler verilmelidir).

Fonksiyonel olmayan sekonder ambalajlama materyali için (ilave koruma ihtiyacı olmayanlar için) kısa bir açıklama içermelidir. Fonksiyonel sekonder ambalajlama materyali için ilave bilgilere yer verilmelidir.

Uygunluk, seçilen materyalin nem ve ışıktan koruması, bitkisel preparat ile materyalin yapısının uygunluğu göz önüne alınarak tartışılmalıdır.

### **3.2.S.7 Stabilite (isim, üretici(ler))**

*Bitkisel drog için;*

Üretim prosesinde başlangıç materyali olarak kullanılan bitkisel drogların, ekstraksiyon öncesi Avrupa Farmakopesi veya diğer Farmakopelerde kayıtlı mevcut spesifikasyonlarla uyum sağladığı belgelenmelidir. Üretici ve/veya tedarikçi ile etkin madde üreticisinin bitkisel droğu saklama koşulları belirtilmelidir.

*Bitkisel preparatlar için;*

Stabilite çalışmalarının amacı, etkin maddenin en az iki veya üç serisinin test edilmesi ve stabilite bilgilerinin değerlendirilmesi benzer koşullarda üretilen etkin maddenin tüm gelecek dönem serilerinde tekrar test süresinin uygunluğunun kanıtlanmasıdır.

Her bir serinin değişiklik derecesi, ileri dönemde yapılacak olan tekrar test süresine ait serilerin güvenliliğini etkilemektedir.

#### **3.2.S.7.1 Stabilite Özeti ve Sonuçları**

Yürütülen çalışmaların tipleri, kullanılan protokoller ve yapılan çalışmaların sonuçları özetlenmelidir. Eğer uygunsa, bu özetler, tekrar test süresi veya raf ömrü ile saklama koşullarına bağlı sonuçları içermelidir.

Bitkisel preparatlar için stres testlerine gerek yoktur.

- Stabilite spesifikasyonu

Stabilite spesifikasyonları tablo halinde sunulmalı ve miktar tayini sonuçlarını içermelidir.

Stabilite çalışmaları, saklama koşullarına duyarlı olan ve buna bağlı olarak etkinliği, güvenliliği ve kalitesi değişen etkin maddenin spesifikasyonlarını tespit eden testleri içermelidir. Bu testler, uygunluğuna göre, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik spesifikasyonları kapsar.

Bitkisel preparatın doğal kompleks yapısına bağlı olarak, tek bir stabilite testi veya parametresi, stabilite profilini net bir şekilde göstermeyebilir. Bundan dolayı, başvuru sahibi, bir seri ürün özelliği ve stabilite testleri önermelidir.

- Serilerin ve Ambalaj Kapama sisteminin seçimi

Hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri en az iki üretim ölçekli seride veya üç pilot ölçekli seride gerçekleştirilir.

Stabilite çalışmaları depolama ve dağıtım için önerilen son ambalaj ve kap kapak sistemindeki ambalajlı etkin madde üzerinden yürütülmelidir.

Test sıklığı

Uzun süreli çalışmalarda ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 60 \text{ RH} \pm \%5 \text{ RH}$  veya  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 65 \text{ RH} \pm \% 5 \text{ RH}$ ), test sıklığı etkin maddenin stabilite profilini tespit etmek için yeterli olmalıdır. Uzun süreli saklama koşullarında, normalde test sıklığı ilk bir yılda her 3 ayda bir, ikinci yılda ise 6 ayda bir olmalıdır ve yıllık olarak bundan sonra önerilen yeniden test etme süresi içerisinde yapılmalıdır.

Hızlandırılmış çalışmalarda, 6 aylık ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ} \text{C} / \%75 \text{ RH} \pm \%5 \text{ RH}$ , başlangıç ve final noktalarını içerecek şekilde minimum üç nokta (örn: 0, 3, 6 ay) önerilmektedir.

Ara koşul stabilite çalışmaları ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ} \text{C} / \%65 \text{ RH} \pm \%5 \text{ RH}$ ), 12 aylık çalışma süresi önerilir.

Bitkisel preparatlarda, geçmişe ait seri verileri varlığında, başvuru sahibi tarafından gerekçelendirilebiliyor ise, test sıklığı azaltılabilir.

Bitkisel preparatlar için, başvuru sahibi tarafından gerekçelendirilebilirse-yani gerçek süre çalışmaları varsa- ve ürünün ambalajında  $25^{\circ}\text{C}$ 'nin altındaki saklama koşulları açıkça belirtilirse hızlandırılmış stabilite çalışmaları veya ara koşul stabilite çalışmaları yapılmayabilir.

- Saklama Koşulları

Genel olarak etkin madde, farklı sıcaklıklardaki stabilitesi ve, uygunsa, neme karşı duyarlılığı test edilen saklama koşullarında değerlendirilmelidir. Saklama koşulları ve seçilen çalışmanın süresi, saklama, nakliye ve sonrasında kullanımı içerecek yeterlilikte olmalıdır.

Hızlandırılmış stabilite çalışma sonuçları ile ara koşul stabilite çalışma sonuçları, nakliye sırasında meydana gelebilecek etkileri değerlendirmek amacıyla en dış ambalaj etiketinde kullanılabilir.

- Verilerin Değerlendirilmesi

Uzun süreli çalışmalar ve hızlandırılmış çalışmalar dosya tesliminde en az 6 ayı içerecek şekilde olmalıdır.

Etkin madde,  $25^{\circ}\text{C} / \% 60 \text{ RH}$  'de veya alternatif saklama koşulu olan  $30^{\circ} \text{C} / \% 65 \text{ RH}$  'da en az 2 yıl ve  $40^{\circ} \text{C} / \% 75 \text{ RH}$  'de en az 6 ay saklandığında tanımlanmış/düzenlenmiş spesifikasyonlarda kararlı kalmalıdır.



Gerçek zamana ait veriler, ara koşul veya hızlandırılmış koşullara ait veriler ile destekleniyorsa, tekrar test süresi/ raf ömrü, gerçek süreli çalışmaların sonuçlarına göre uzatılabilir. Bu uzatım iki kata kadar olabilir, fakat saklama koşullarına ve gözlenen verilerin değişikliğine bağlı olarak gerçek zamanlı verinin kapsadığı dönemi 12 aydan fazla geçmemelidir.

- Beyan/Etiketleme

Saklama koşulları (sıcaklık, ışık, nem) net ifadeler kullanılarak tanımlanmalıdır. “Oda sıcaklığında” veya “ortam koşullarında” gibi ifadeler kabul edilmeyecektir.

### **3.2.S.7.2 Onaylanmış Stabilite Protokolü ve Taahhütname**

Onaylanmış stabilite protokolü ve stabilite taahhütnamesi olmalıdır.

Primer serilerdeki uzun süreli stabilite verileri onaylanmış zamana ait tekrar test süresini garanti etmiyor ise, stabilite çalışmalarına devam edebilmek için taahhütname sunulmalıdır.

Eğer başvuru en az 3 üretim serisindeki tasarlanan tekrar test süresini içerecek şekilde uzun süreli stabilite verilerini içeriyor ise, onaylanmış taahhüte ihtiyaç yoktur.

Diğer taraftan, aşağıda belirtilen taahhütlerden biri sağlanmalıdır;

1. Eğer başvuru en az üç üretim serisinde yapılan stabilite çalışmalarına ait verileri içeriyor ise, bu çalışmaların tahmini tekrar test süresine ait çalışmaların yapılacağına dair taahhütname verilmelidir.
2. Eğer başvuru üç üretim serisinde daha az stabilite çalışmalarına ait verileri içeriyor ise, taahhütnamede bu çalışmaların tahmini tekrar test süresine ait olacağına, en az üç üretim serisindeki uzun süreli stabilite sonuçlarına ait verilerin sunulacağına dair bilgiyi içerir.
3. Eğer başvuru üretim serisindeki stabilite verilerini içermiyorsa, tahmini tekrar test edilme periyoduna ait ilk üç üretim serisinde yapılacak uzun süreli stabilite çalışmalarını sunacağına dair bilgiyi içerir.

Taahhütname için uzun süreli stabilite çalışmaları beyanı, primer seri için yapılan testlerin aynısı olacağını- bilimsel olarak gerekçelendirilmediği sürece- garanti etmelidir.

### **3.2.S.7.3 Stabilite Verileri**

Stabilite çalışmaları uygun ve anlaşılır bir formatta -tablo, grafik veya açıklama- hazırlanmalıdır. Analizlerin yapıldığı tarih belirtilmeli ve kromatografik profillere yer verilmelidir.

Verilere ait analitik prosedürlerle ilgili bilgiler ve bu prosedürlerin validasyon detayları yer almalıdır.

### 3.2.P BİTMİŞ ÜRÜN (isim, dozaj formu)

#### 3.2.P.1 Bitmiş Ürünün Tanımı ve Bileşimi (isim, dozaj formu)

Ürünün tanımı ve bileşimi verilmelidir. Verilecek bilgiler şunları içermelidir:

- Dozaj formunun tanımı
- Bileşimi

Dozaj formunda yer alan bütün bileşenlerin listesi ve birim miktarları (mevcut ise ekse dozları), bileşenlerin fonksiyonları ve kalite standartlarına ilişkin atıflar (örneğin monograflar veya üreticinin spesifikasyonları)

- Ürünün yanında yer alan sulandırıcı/dilüe ediciler (var ise)
- Dozaj formu ve dilüent (var ise) için kullanılan kap ve kapağın tipi

#### Bitkisel tıbbi ürünün kalitatif ve kantitatif özellikleri

*A- Parçalanmış veya toz edilmiş bitkisel droglar ve bunlardan hazırlanan bitkisel preparatlar*

Bu tip droglarda parçalanma derecesi ve aşağıda belirtilen verilere yer verilmelidir.

a. Standardizasyon: Bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşiklerin kesin miktarlarına karşılık gelen bitkisel drog/preparat miktarı belli bir aralıkta belirtilmelidir.

Örn: Etkin madde

<u>Adı</u>	<u>Miktarı</u>
Sinameki yaprağı	415-500 mg, Sennozid B üzerinden hesaplanmış, 12.5 mg hidroksi antrasen glikozitlerine eşdeğer.

b. Ayarlama: Ayarlı madde(lerin) miktarları belli bir aralık içinde verilirken bitkisel drog/bitkisel preparat miktarı net bir değer olarak ifade edilmelidir.

Örn: Etkin madde

<u>Adı</u>	<u>Miktarı</u>
Söğüt kabuğu	4g, salisin olarak ifade edilen 40-48 mg total fenolik glikozitlere eşdeğer

c. Diğer Koşullar: Bitkisel drog veya ham bitkisel preparat miktarı net bir değer olarak verilmelidir.

Örn: Etkin madde

<u>Adı</u>	<u>Miktarı</u>
Valeriana kökü	900 mg

***B- Aşırı derecede parçalanmış bitkisel droglardan üretilen bitkisel preparatlar***

Ekstre halindeki bitkisel bir preparat için çözücünün yapısı, konsantrasyonu ve fiziksel hali verilmelidir. Ayrıca şunlar belirtilmelidir:

(a) Standardize Ekstreler: Bilinen bir tedavi edici etkiye sahip bileşik veya bileşik gruplarının kabul edilebilir limitler içinde ayarlanması ile hazırlanan ekstrelerdir. Standardizasyon, bitkisel droğa yardımcı madde ilavesi ile veya bitkisel droğa ait serilerin karıştırılmasıyla sağlanır. Bu tip bitkisel droglar için, bilinen aktiviteye sahip bileşik(ler)in adı ve miktarı belirtilir. Bitkisel droğun ham miktarı verilmelidir.

Bitkisel droğun eşdeğer miktarı veya bitkisel droğun ham bitkisel preparata oranı verilmeli ham bitkisel preparatın miktarı, tanımlanmış bileşiklerin miktarıyla ilişkili olarak belli aralıkta verilebilir.

Örn. Sınameki yaprağı, kesilmiş

Bilinen aktiviteye sahip bileşikler: % 2.55 hidrokiantrasen glikozitler, sennozid B üzerinden hesaplanmış.

Bitkisel droğun belli bir aralıktaki gerçek miktarı: % 85-96

Kullanılan teknik eksipiyen: % 4-15

Bitkisel tıbbi üründeki standardize edilmiş bitkisel droğun ( bitkisel drog ve yardımcı madde) miktarı: 1,3 g.

(b) Ayarlı Ekstreler: Tanımlanmış bir markör (belirleyici) bileşiğin belirli limitler içinde ayarlanması ile hazırlanan ekstrelerdir. Ayarlı ekstreler için madde ve madde grupları belli bir aralık içinde verilmelidir ve bitkisel droğun serilerinin karıştırılmasıyla ayarlama sağlanır. Bitkisel droğun gerçek eşdeğer miktarı verilmelidir.

Bitkisel droğun eşdeğer miktarı, veya bitkisel droğun ham bitkisel preparata oranı verilmeli, ham bitkisel preparatın miktarı ise kesin miktarı açıkça belirtilmeli ve ek olarak madde /madde grupları belli bir aralıkta bildirilmelidir.

Örn: Söğüt kabuğu, kesilmiş

Miktarı: %1.5-1.7 total salisilik türevleri, salisin üzerinden hesaplanmış

Bitkisel tıbbi üründe bitkisel droğun miktarı: 3 g/g

(c) Diğer Ekstreler: En az bulunması gereken bileşik grubunun limit değerinin saptanması ile hazırlanan ekstrelerdir. Aktiviteden sorumlu bileşiklerin veya markörlerin (belirleyici bileşiklerin) bilinmemesi sebebiyle ekstre üretim metodu ve üretim metodunun spesifikasyonları ile tanımlanmalıdır. Analitik markörlerin isimleri ve içeriği belirtilmeli ve gerçek bitkisel drog miktarı verilmelidir.

Bitkisel drog eşdeğer miktarı, veya bitkisel droğun ham bitkisel preparata oranı verilmelidir. Ham bitkisel preparatın miktarı ise kesin miktarı açıkça belirtilmeli ve ek olarak madde /madde grupları belli bir aralıkta bildirilmelidir.

Örn: 100 g Keten tohumu

Bitkisel tıbbi ürün içerisindeki bitkisel drog miktarı: 1g/g

Ekstraksiyonda kullanılan solvan veya solvan karışımlarının bileşimi ve ekstrenin fiziksel durumu belirtilmelidir. Bilinen aktiviteye sahip bileşiklere sahip bitkisel preparatın ayarlanması amacıyla veya diğer başka bir amaçla herhangi bir bileşik üretim esnasında ilave edildiği ilave edilen bileşik “diğer bileşikler” başlığı altında ve ham ekstre ise “etkin madde” başlığı altında verilmelidir.

Ancak, aynı ekstrenin farklı serileri bilinen aktiviteye sahip bileşiklerin miktarının ayarlanmasında veya başka bir amaçla kullanılırsa, final karışım ham ekstre olarak kabul edilir ve birim formülasyonda “ etkin madde” başlığı altında listelenir. Üretim ve kontrol yöntemlerine ait tüm detaylar verilmelidir.

### **3.2.P.2 Farmasötik Gelişim (isim, dozaj formu)**

Bu bölüm, dozaj formunun, formülasyonun, üretim prosesinin, kap-kapak sisteminin, mikrobiyolojik özelliklerin ve kullanım talimatlarının başvuruda belirtilmiş amaca uygun olup olmadığının kanıtlanması için gerçekleştirilen çalışmalar hakkında bilgileri içermelidir. Burada tanımlanan çalışmalar gerçekleştirilen rutin kontrol testlerinden özelliklere bağlı olarak ayrılırlar.

İlave olarak bu bölüm seri tekrarlanabilirliğine, ürün performansına ve ürün kalitesine etki edebilen formülasyon ve proses niteliklerini (kritik parametreler) tanımlamalı ve açıklamalıdır.

Spesifik çalışmalardan veya literatür bilgilerinden elde edilen destekleyici veriler ve sonuçlar da bu bölüm içinde veya bu bölüme ek olarak verilebilir.

İlave destekleyici veriler, başvurunun ilgili klinik öncesi bölümlerinde verilebilir.

### **3.2.P.2.1 Bitmiş Ürünün İçeriği**

#### **3.2.P.2.1.1 Etkin madde(ler)**

Etkin maddenin 3.2.P.1 de listelenen yardımcı maddelerle geçimliliği tartışılmalıdır. İlave olarak bitmiş ürünün performansını etkileyebilecek olan etkin maddenin anahtar fizikokimyasal özellikler (örneğin su içeriği, çözünürlük, partikül büyüklüğü dağılımı) tartışılmalıdır.

Kombine preparatlarda etkin maddelerin birbirleriyle geçimliliği tartışılmalıdır.

### **3.2.P.2.1.2 Yardımcı Madde(ler)**

3.2.P.1’de yer alan yardımcı maddelerin tercih edilme nedenleri, konsantrasyonları ve kendi fonksiyonlarına bağlı olarak bitmiş ürünün performansı üzerine gösterdikleri etkiler tartışılmalıdır.

### **3.2.P.2.2 Bitmiş Ürün**

#### **3.2.P.2.2.1 Farmasötik Geliştirme**

*Bitkisel Tıbbi Ürün için;*

Bitkisel drog ve preparatın geliştirilmesine ait kullanım amacı ve uygulama yolu da dikkate alınarak kısa özet bilgi verilmelidir. Bibliografik veriler ile bitkisel drog ve bitkisel preparatın fitokimyasal bileşiminin karşılaştırmalı sonuçları yer almalıdır.

#### **3.2.P.2.2.2 Eksez Doz**

3.2.P.1’de tanımlanmış olan formülasyonda yer alan eksez dozlar gerekçelendirilmeli/doğrulanmalıdır.

#### **3.2.P.2.2.3 Fizikokimyasal ve Biyolojik Özellikleri**

Dissolüsyon, partikül büyüklüğü dağılımı, reolojik özellikler, biyolojik aktivite gibi ürün performansı üzerine etki eden parametreler ele alınmalıdır.

#### **3.2.P.2.3 Üretim Yönteminin Geliştirilmesi**

3.2.P.3.3 te tanımlanan üretim prosesinin seçimi ve optimizasyonu özellikle kritik açılardan açıklanmalıdır.

#### **3.2.P.2.4 Kap Kapak Sistemi**

Saklama, nakliye ve ürünün kullanımı için kullanılan kap kapak sisteminin (3.2.P.7’de tanımlanan) uygunluğu ile ilgili şu hususlar dikkate alınmalıdır: Materyallerin seçimi, nem ve ışıktan korunma, dozaj formu ile kap-kapak sisteminde yer alan materyaller arasındaki geçimlilik (kap tarafından emilme ve kaptan dozaj formuna geçme dahil olmak üzere), materyallerin güvenliliği ve performans (bitmiş ürünün bir parçası olarak kullanıldığında cihazdan verilen dozun tekrarlanabilirliği gibi).

#### **3.2.P.2.5 Mikrobiyolojik Özellikler**

Gerektiğinde, dozaj formunun mikrobiyal özellikleri, antimikrobiyal koruyucu içeren ürünlerdeki koruyucu seçimi ve etkinliği, steril olmayan ürünlerde mikrobiyal limit testlerinin yapılmama nedenini içerecek şekilde tartışılmalıdır.

#### **3.2.P.2.6 Geçimlilik**

Etiketlemede uygun ve destekleyici bilgiler için bitmiş ürünün, sulandırıcı/dilüe edicilerle veya ölçekler ile geçimliliğinden bahsedilmelidir.

### **3.2.P.3 Üretim (isim, dozaj formu)**

#### **3.2.P.3.1 Üretim yer(ler)i**

Fason üretim yerleri de dahil olmak üzere üretim yerinin adı, adresi ve sorumluluğu (üretim aşamalarının her birinin gerçekleştiği üretim alanları ve testlerin yapıldığı yerler dahil olmak üzere) verilmelidir.

#### **3.2.P.3.2 Seri Formülü**

Dozaj formunun üretim prosesinde kullanılan tüm bileşenlerin listesi, bu bileşiklerin seri başına düşen miktarları, eksez dozları ve kalite standartlarına yapılan atıflar ile birlikte planlanan seri boyutu için seri formülü verilmelidir (Farklı ve/veya alternatif seri boyutu uygulaması için gerekçelendirme yapılmalıdır).

#### **3.2.P.3.3 Üretim Prosesinin ve Proses Kontrollerinin Tanımlanması**

Üretim aşamalarını gösteren ve maddelerin prosese hangi noktalarda girdiğini gösteren akış şeması verilmelidir. Proses kontrollerinin, ara testlerin veya bitmiş ürün kontrollerinin yapıldığı kritik aşamalar ve noktalar tanımlanmalıdır.

Ambalajlama da dahil olmak üzere üretim prosesinin adım adım tüm aşamaları ve üretim ölçeği metin şeklinde sunulmalıdır. Ürünün kalitesine doğrudan etkisi olan yeni prosesler veya teknolojiler ile ambalajlama operasyonları detaylı biçimde anlatılmalıdır. Kullanılan ekipmanın en azından tipi ve çalışma kapasitesi verilmelidir.

Proses aşamaları için uygun proses parametreleri olmalıdır (örneğin zaman, sıcaklık, veya pH, kaplanacak tabletlerde tablet çekirdeğinin sertliği ve kırılabilirliği). İlgili rakamsal değerler beklenen aralık olarak açıklanabilir. Kritik aşamalara ait rakamsal aralıklar bölüm 3.2.P.3.4'te doğrulanmalıdır.

#### **3.2.P.3.4 Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolleri**

Kritik Aşamalar: Prosesin kontrol edildiğinin garanti edilmesi açısından üretim prosesinin bölüm 3.2.P.3.3'te tanımlanan kritik aşamaları için testler ve kabul kriterleri deneysel verilerle doğrulanarak sağlanmalıdır.

Ara Ürünler: Özellikle bitkisel tıbbi ürün üzerinde gerçekleştirilemeyen testler için tüm kontrol testlerinin detayları verilmelidir (test prosedürlerinin detayları ve üretim prosesinin herhangi bir ara aşamasında uygulanan limitler ile)

Eğer elde edilen ara ürün o anda kullanılmayacak ise saklama koşulları (ambalajlama, sıcaklık, süre) açıklanmalıdır.

### **3.2.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi**

Kritik aşamalar için tanımlama, dökümantasyon ve validasyon ve/veya değerlendirme çalışmalarının sonuçları sağlanmalıdır veya eğer gerekliyse üretim proses değerlendirmesinde kullanılan kritik analizler bölüm 3.2.A.2’de verilmelidir.

### **3.2.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü (isim, dozaj formu)**

#### **3.2.P.4.1 Spesifikasyonlar**

Yardımcı maddeler için spesifikasyonlar sağlanmalıdır (Avrupa Farmakopesi monografları veya aksi istenmediği taktirde diğer monograflara göre).

#### **3.2.P.4.2 Analitik Prosedürler**

Uygun olduğu durumlarda, yardımcı maddelerin test edilmesinde kullanılan analitik prosedürler sunulmalıdır.

#### **3.2.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu**

Uygun olduğu durumlarda, yardımcı maddelerin test edilmesinde kullanılan analitik prosedürlerle ilgili deneysel verileri de içerecek şekilde analitik validasyon bilgileri verilmelidir.

#### **3.2.P.4.4 Spesifikasyonların Doğrulanması**

Uygun olduğu durumda, yardımcı maddeler için önerilen özelliklerin doğrulanması gerekmektedir.

#### **3.2.P.4.5 İnsan veya Hayvan Orijinli Yardımcı Maddeler**

İnsan veya hayvan orijinli yardımcı maddeler için (örneğin magnezyum stearat, laktöz) beklenmeyen harici ajanlara dair açıklama (örneğin kaynaklar, spesifikasyonlar; yapılan testlerin tanımı; viral güvenlik verileri) sunulmalıdır. Yardımcı maddeler için TSE Avrupa Farmakopesi uygunluk sertifikası sunulmalıdır.

#### **3.2.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler**

Bir ürün içinde ilk kez kullanılacak yardımcı maddeler için veya yeni bir uygulama yoluna sahip ürünler için üretimin bütün detayları, karakterizasyonu, kontrolleri, destekleyici güvenlik verilerine (klinik öncesi ve/veya klinik) atıflarda bulunularak etkin madde formatına göre verilmelidir (bkz. 3.2.A.3)

### 3.2.P.5 Bitmiş Ürünün Kontrolü

#### 3.2.P.5.1 Spesifikasyonlar

Bitmiş ürün için serbest bırakma ve raf ömrü özellikleri tablo halinde sunulmalıdır.

Serbest bırakmaya karşı raf ömrü özellikleri için farklı kabul kriterleri olması kavramı bitkisel tıbbi ürünlere de uygulanır. Bu, bitkisel tıbbi ürünler için raf ömrüne göre serbest bırakma için daha fazla kısıtlayıcı kriterin olması ile ilgilidir. Örnekler, uygun olduğu durumlarda, analiz ve saflık derecelerini (bozulma ürünü) de kapsmalıdır.

Bitmiş ürün üzerinde yapılan kontrol testleri etkin madde(ler)in kalitatif ve kantitatif olarak tayinine olanak sağlamalıdır.

Vitamin ve/veya minerallerin de yer aldığı geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerde vitamin ve/veya mineraller de tayin edilmeli ve kantitatif olarak belirtilmelidir.

Gerekli olduğu durumlarda tıbbi ürün serbest bırakma spesifikasyonu bir tanıma testi içermeli ve formülasyonda yer alan her bir antioksidan ve antimikrobiyal koruyucunun miktarı tayin edilmelidir.

- **Genel testler/kriterler**

a) Tanım:

Dozaj formunun kalitatif tanımı yapılmalıdır (örneğin boyut, şekil, renk). Kabul kriteri raf ömrü sonundaki en son kabul edilebilir şekli içermelidir. Eğer saklama sürecinde renk değişikliği ortaya çıkarsa, kantitatif prosedür uygun olabilir.

b) Teşhis:

Teşhis testleri bitkisel tıbbi ürün içindeki bitkisel droğun (droğların) ve/veya bitkisel preparat(lar)ın varlığını kanıtlamalı ve olabilecek taşıması ortaya çıkarabilmelidir. Retansiyon zamanı gibi sadece kromatografik teşhis spesifik olarak kabul edilmez. Ancak kombine olarak uygulanan kromatografik testler (örneğin HPLC ve TLC-dansitometri) veya tek bir prosedür içinde yer alan kombine testler (örneğin HPLC/UV, LC/MS, GC/MS) kabul edilebilmektedir. Toz edilmiş veya parçalanmış bitkisel drog içeren geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerde diğer metotlarla birlikte doğrulanabildiği takdirde mikroskobik ve makroskobik karakterizasyon da kullanılabilir.

c) Analiz:

Bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenler içeren bitkisel droğların ve/veya bitkisel preparatların yer aldığı ürünlerde, analitik prosedür(ler)ün detayları ile birlikte bu bileşenlerin miktarlarının valide edilmiş analizleri de istenmektedir. Uygun olduğu durumlarda, bitkisel tıbbi ürün içinde yer alan bitkisel droğun-droğların ve/veya bitkisel preparatın-preparatların içeriğinin belirlenmesi için, stabiliteyi gösteren spesifik bir prosedür yer almalıdır. Spesifik



olmayan analizlerin kullanıldığı durumlarda ise, destekleyici analitik prosedürler kullanılmalıdır. Örneğin antrakınon glikozitlerinin teşhisi için UV/VIS spektrofotometrik analizi ile kombine olarak uygun başka bir test kullanılabilir.

Terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin bilinmediği bitkisel drogların ve/veya bitkisel preparatların yer aldığı ürünlerde, etkin veya analitik markörlere ait validasyon analizleri veya başka doğruluğu kanıtlanabilen tanımlamalar istenmektedir. Markörlerin tercih edilme nedeni gereçlendirilmelidir. Bitkisel drog ya da bitkisel preparatın kendisi etkin madde olarak değerlendirildiği için içerik, etkin maddenin miktarı olarak açıklanmalıdır.

Bilinen terapötik aktivitesi olan bileşenlere sahip bitkisel drogları ve/veya bitkisel preparatları içeren bitkisel tıbbi ürünlerde, bu bileşenlerin miktarındaki farklılık bildirilen analiz değerini gereçlendirilmediği durumlarda %  $\pm 5$  aşmamalıdır. Terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin bilinmediği bitkisel tıbbi ürünlerde etkin maddenin serbest bırakılmasındaki farklılık deklare edilen analiz değerini %  $\pm 5$  aşamaz (gereçlendirilmediği durumlarda).

Bitkisel tıbbi ürünün birkaç bitkisel drog veya preparat karışımından oluştuğu durumlarda her bir etkin madde için ayrı bir kantitatif tayin yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda tayin, bu etkin maddeler için ortak olarak yapılabilir (örneğin aynı markörlerin birden fazla bitkisel drog/preparatta yer aldığı durumlarda). Bu prosedüre ihtiyaç duyulması gereçlendirilmelidir.

d) Safsızlıklar:

- Safsızlıkların (örneğin pestisit/fumigant artıkları gibi kontaminantlar, ağır metaller) bitkisel drog ve/veya bitkisel preparat(lar)dan kaynaklandığı durumlarda, eğer bu safsızlıklar bitkisel drog/preparatın test edilme sürecinde kontrol edildiyse söz konusu safsızlıkların bitmiş üründe kontrol edilmesine gerek yoktur.

- Benzer olarak, solvan artığının bitkisel preparatın (örneğin ekstrenin) üretiminden kaynaklandığı durumlarda, bu artığın ekstre spesifikasyonunda uygun olarak kontrol edilmiş olması şartı ile bitkisel üründe kontrol edilmesine gerek yoktur. Ancak, örneğin, tablet kaplanmasında kullanılan solvanlar dozaj formunda kontrol edilmelidir. Solvan artıkları için periyodik testler yapılması uygun olabilmektedir.

- Bitkisel drog/preparat(lar)da degradasyon ürünlerinin belirgin olarak varolduğu durumlarda (örneğin hidroksiantrazen glikozitlerinin aglikonları), degradasyon ürünleri bitkisel üründe izlenmelidir. Bu tarz degradasyon ürünleri için kabul limitleri belirtilmelidir.

Uygun analitik metotlar kullanılarak, bitkisel drog ve/veya bitkisel preparatın spesifik bir formülasyon içinde ve ruhsatta belirtilen özel saklama koşullarında degrade olmadığı anlamlı

verilerle kanıtlanabiliyorsa, Bakanlığın onayı ile degradesyon ürünlerine yönelik testler azaltılabilir veya elimine edilebilir.

e) Mikrobiyal limitler:

Toplam aerobik mikroorganizma sayısının, toplam maya ve küf sayısının belirtilmesi ve özel bazı bakterilerin bulunmadığının tayin edilmesine ihtiyaç vardır. Bu limitler Avrupa Farmakopesi ile uyumlu olmalı ve test edilme sıklığı gerekçelendirilmiş olmalıdır.

- Spesifik testler/kriterler

### **3.2.P.5.2 Analitik Prosedürler**

Bitmiş ürünün test edilmesinde kullanılan analitik prosedürler sunulmalıdır.

### **3.2.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu**

Bitmiş ürünün test edilmesinde kullanılan analitik prosedürler için deneysel verileri de içerecek şekilde analitik validasyon bilgisi verilmelidir.

Mikrobiyolojik kontroller için metodun uygunluğu ortaya konmalıdır.

### **3.2.P.5.4 Seri Analizleri**

Serilerin tanımı (seri boyutu, üretim tarihi, analiz tarihi) ve en az üç seriye ait seri analizlerin sonuçları verilmelidir. Dosya bilgilerinde farklı üretim metotları veya alternatif/farklı alanların yer aldığı durumlarda, her bir alan için seri analiz sonuçları sunulmalıdır.

Analiz sonuçları mümkün olan durumlarda “uygun”, “uyumlu” gibi ifadeler yerine gerçek sayısal ifadelerle belirtilmelidir.

İTK'nın kullanıldığı durumlarda sonuçların yanında plağın renkli fotoğrafı yer almalıdır.

### **3.2.P.5.5 Safsızlıkların Özellikleri**

“Bölüm 3.2.S.3.2 Safsızlıklar” kısmında belirtilmediği durumlarda safsızlıkların karakterizasyonu ile ilgili bilgi verilmelidir.

### **3.2.P.5.6 Spesifikasyonların Doğrulanması**

Önerilmiş olan bitmiş ürün spesifikasyonlarının doğrulanmış olması gerekmektedir.

### **3.2.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller (isim, dozaj formu)**

Bitmiş ürünün test edilmesinde kullanılan referans standartlar veya referans maddelerle ilgili bilgilerin verilmesi gerekmektedir (bölüm 3.2.S.5'te verilmediyse)

### **3.2.P.7 Kap Kapak Sistemi (isim, dozaj formu)**

Her bir primer ambalaj bileşeninin üretiminde kullanılan maddelerin tanımı ve spesifikasyonları da dahil olmak üzere kap kapak sisteminin tanımı yapılmalıdır. Bu spesifikasyonlar tanım ve teşhisi (ve uygulanabildiğinde çizimlerle birlikte kritik boyutları) içermelidir. Listede yer almayan metotlar validasyonla birlikte yer almalıdır.

Gıdalarla geçimlilik sertifikaları ve bir seriye ait test sonuçları sunulmalıdır.

Fonksiyonel olmayan (örneğin ek bir koruma sağlamayan) sekonder ambalaj bileşenleri için kısa ve öz tanım verilmelidir. Fonksiyonel olanlarda ek bilgiler sağlanmalıdır.

Uygunluk bilgileri bölüm 3.2.P.2.4'te yer almalıdır.

### **3.2.P.8 Stabilite (isim, dozaj formu)**

Stabilite çalışmalarının amacı, bitmiş ürünün en az iki veya üç serisinin test edilmesi, raf ömrü ve bitmiş ürün için etikette bildirilen koşulların tüm gelecek dönem serilerinde uygunluğunun kanıtlanmasıdır. Her bir serinin değişiklik derecesi, raf ömrü boyunca ileri dönemdeki üretim serisindeki spesifikasyonlarının güvenilirliğini etkilemektedir.

#### **3.2.P.8.1 Stabilite Sonuçları ve Özetleri**

Yürütülen çalışmaların tipleri, kullanılan protokoller ve yapılan çalışmaların sonuçları özetlenmelidir. Bu özetler, raf ömrü ile saklama koşullarına bağlı sonuçları içermelidir ve uygunsa kullanım sırasındaki raf ömrü ve saklama koşullarına ait bilgiler verilebilir

- Raf ömrü spesifikasyonu

Raf ömrü spesifikasyonları tablo halinde verilmelidir.

Stabilite çalışmaları, saklama koşullarına duyarlı olan ve buna bağlı olarak etkinliği, güvenilirliği ve kalitesi değişen bitmiş ürünün özelliklerini tespit eden testleri içermelidir. Bu testler, uygunluğuna göre, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik özellikleri, koruyucu içeriğini (örn. Antioksidan, antimikrobiyal koruyucular) ve fonksiyon testlerini (örn: dozlama sisteminin uygunluğu) kapsar.

Analitik yöntemler tam olarak valide edilmeli ve stabilite gösterilmelidir. Tekrarlanabilirliğinin olup olmadığı veya ne ölçüde olduğu validasyon çalışmalarının sonuçlarına bağlıdır.

Raf ömrü, mevcut stabilite bilgilerinin değerlendirilmesi ile belirlenmelidir. Stabilite verilerinin değerlendirilmesine ve saklama koşullarında gözlenen değişikliklere dayanılarak raf ömrü ve serbest bırakma kabul limitleri arasında gerekçelendirilebilecek farklılıklar kabul edilebilir.

Bitkisel preparatın doğal kompleks yapısına bağlı olarak, tek bir stabilite deneyi veya parametresi stabilite profilini net bir şekilde göstermeyebilir. Bundan dolayı, başvuru sahibi, bir seri ürün özelliği ve stabilite testleri önermelidir.

Bitkisel preparat kendi bütününde etkin madde olarak düşünüldüğünden, yalnızca bilinen aktiviteye sahip bileşiklerin stabilitesinin tayin edilmesi yeterli olmayacaktır. Bitkisel preparatta bulunan diğer bileşiklere ait stabilite verileri mümkün olduğunca sunulmalıdır. (Örn. Uygun fingerprint kromatografisi uygulanarak). Başlangıç fingerprint ile kıyaslandığında orantısal içeriğin aynı kaldığının gösterilmesi gerekmektedir.

Eğer bitkisel tıbbi ürün birden fazla bitkisel drog veya bitkisel preparat kombinasyonundan oluşuyor ise, ve her bir etkin maddenin stabilitesini tayin etme imkanı yoksa tıbbi ürünün stabilitesi uygun fingerprint kromatografi yöntemi, uygun testlere ait genel yöntemler, fiziksel, organoleptik ve uygun diğer testler ile tayin edilmelidir. Testlerin uygunluğunun, başvuru sahibi tarafından doğrulanması gerekmektedir.

Bilinen terapötik aktiviteye sahip bitkisel preparat veya bitkisel drog içeren tıbbi ürünlerde, beklenen raf ömrü süresinde bu bileşiklerin miktarlarındaki değişiklik –gerekçelendirilmediği sürece-  $\pm\%5$ 'i geçmemelidir.

Terapötik aktivitesinin hangi bileşik grubundan kaynaklandığı bilinmiyorsa, beklenen raf ömrü süresinde markörlerin miktarlarındaki değişiklik –gerekçelendirilmediği sürece-  $\pm\%10$ 'i geçmemelidir.

Vitamin ve/veya mineralleri içeren geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerde, vitamin ve/veya minerallerin stabilite verileri sunulmalıdır.

- Serilerin ve Ambalaj Kapama sisteminin seçimi

Klasik dozaj formları için (örn. Hemen salım yapan katı dozaj formu, solüsyonlar), stabilite bilgileri hızlandırılmış ve uzun süreli çalışmaları en az iki pilot ölçekli seride gerçekleştirilmesi gerekir.

Mümkünse, bitmiş ürün etkin maddenin değişik serileri kullanılarak üretilmelidir.

Stabilite çalışmaları, bloklama ve matriksleme uygulanmadıysa, bitmiş ürünün her bir farklı dozu ve kapak sistemi için gerçekleştirilmelidir.

Stabilite çalışmaları, son ambalaj içinde sunulan dozaj formu üzerinden yürütülmelidir.

- Test sıklığı

Uzun süreli çalışmalarda ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 60 \text{ RH} \pm \% 5 \text{ RH}$  veya  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 65 \text{ RH} \pm \% 5 \text{ RH}$ ), test sıklığı bitmiş ürünün stabilite profilini tespit etmek için yeterli olmalıdır. Uzun süreli saklama koşullarında, normalde test sıklığı ilk bir yılda her 3 ayda bir, ikinci yılda ise 6 ayda bir olmalıdır ve yıllık olarak bundan sonra önerilen raf ömrü üzerinden yapılmalıdır.

Hızlandırılmış çalışmalarda, 6 aylık ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 75 \text{ RH} \pm \% 5 \text{ RH}$ ) başlangıç ve final noktalarını içerecek şekilde minimum üç nokta (örn: 0, 3, 6 ay) önerilmektedir.

Ara koşul stabilite çalışmaları ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 65 \text{ RH} \pm \%5 \text{ RH}$ ), ki bu hızlandırılmış koşullarda belirgin değişim sonucu olarak isimlendirilir ( belirgin değişim; etkin maddenin spesifikasyonlarıyla karşılaştırıldığında yetersiz olması demektir) , 12 aylık çalışma süresi önerilir.

- Saklama Koşulları

Genel olarak bitmiş ürün, sıcaklık ve uygunsu, neme karşı duyarlılığı veya solvan kaybı test edilen saklama koşullarında (uygun toleranslar ile) değerlendirilmelidir. Saklama koşulları ve seçilen çalışmanın süresi, saklama, nakliye ve sonrasında kullanımı içerecek yeterlilikte olmalıdır. Hızlandırılmış stabilite çalışma sonuçları ile, eğer uygunsu, ara koşul stabilite çalışma sonuçları, nakliye sırasında meydana gelebilecek etkileri değerlendirmek amacıyla en dış ambalaj etiketinde kullanılabilir.

- Verilerin Değerlendirilmesi

Uzun süreli çalışmalar ve hızlandırılmış çalışmalar dosya tesliminde en az 6 ayı içerecek şekilde olmalıdır.

Veriler ihmal edilebilir düzeyde degradasyonu veya değişikliği gösteriyorsa, istenen raf ömrü onaylanır, rutin istatistiksel analizlerin uygulanmasına gerek olmaz ancak konuyla ilgili bir gerekçe sunulmalıdır.

Gerçek süreye ait veriler, ara koşul veya hızlandırılmış koşullara ait veriler ile destekleniyorsa, raf ömrü, gerçek zaman çalışma sonuçlarına göre uzatılabilir. Bu uzatım iki kata kadar olabilir fakat saklama koşullarına ve gözlenen verilerin değişikliğine bağlı olarak gerçek süre verileri kapsadığı dönemi 12 aydan fazla geçmemelidir.

- Beyan/Etiketleme

Saklama koşulları (sıcaklık, ışık, nem) net ifadeler kullanılarak tanımlanmalıdır. “Oda sıcaklığında” veya “ortam koşullarında” gibi ifadeler kabul edilmeyecektir.

### **3.2.P.8.2 Onaylanmış Stabilite Protokolü ve Taahhütname**

Onaylanmış stabilite protokolü ve stabilite taahhütname olmalıdır.

Primer serilerdeki uzun süreli stabilite verileri onaylanmış talep edilen raf ömrünü garanti etmiyor ise, stabilite çalışmalarına devam edebilmek için taahhütname sunulmalıdır.

Eğer başvuru 3 üretim serisindeki teklif edilen raf ömrü içerecek şekilde uzun süreli stabilite verilerini içeriyor ise, onaylanmış taahhüte ihtiyaç yoktur.

Diğer taraftan, aşağıda belirtilen taahhütlerden biri sağlanmalıdır;

1. Eğer başvuru en az üç üretim serisinde yapılan stabilite çalışmalarına ait verileri içeriyor ise, bu çalışmaların talep edilen raf ömrüne ait uzun süreli stabilite çalışmalarına devam edileceğine dair taahhütname verilmelidir.

2. Eğer başvuru üç üretim serisinde daha az stabilite çalışmalarına ait verileri içeriyor ise, taahhütname de bu çalışmaların raf ömrüne ait olacağına, en az üç üretim serisindeki uzun süreli stabilite sonuçlarına ait verilerin sunulacağına dair bilgiyi içerir.

3. Eğer başvuru üretim serisindeki stabilite verilerini içermiyorsa, raf ömrüne ait ilk üç üretim serisinde yapılacak uzun süreli stabilite çalışmalarını ve 6 aylık hızlandırılmış stabilite çalışmalarını sunacağına dair bilgiyi içerir.

Taahhütname için uzun süreli stabilite çalışmaları beyanı, primer seri için yapılan testlerin aynısı olacağını- bilimsel olarak gerekçelendirilmediği sürece- garanti etmemelidir.

### **3.2.P.8.3 Stabilite Verileri**

Stabilite çalışmaları uygun ve anlaşılır bir formatta -tablo, grafik veya açıklama- hazırlanmalıdır. Analizlerin yapıldığı tarih belirtilmeli ve kromatografik profillere yer verilmelidir.

Verilere ait analitik prosedürlerle ilgili bilgiler ve bu prosedürlerin validasyon detayları yer almalıdır.

Verilere ait analitik prosedürlerle ilgili bilgiler ve bu prosedürlerin validasyon detayları yer almalıdır.

Kirliliklerin karakterizasyonuna ait bilgiler 3.2.P.5.5. bölümünde verilmelidir.

### **3.2.A EKLER**

Tesisler ve Donanım

### **3.2.R. BÖLGESEL BİLGİ**

Bölgesel Bilgiler

AB için

İlaç maddesi/etkin madde ve/veya müstahzara ilişkin her bölgeye özgü ilave bilgiler başvurunun 3.2.R bölümünde verilmelidir. Başvuru sahipleri, ilave yönlendirme için, uygun bölgesel kılavuzlara ve/veya ruhsatlandırma makamlarına danışmalıdır.

- Müstahzar için Proses Validasyon Planı  
Referans CPMP-ICH Kılavuzu: Proses Validasyonuna İlişkin Kılavuz Notu (CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99)
- Tıbbi Cihaz
- Uygunluk Sertifikası /Sertifikaları
- Hayvan ve/veya insan kaynaklı maddeler içeren veya üretim sürecinde kullanılan tıbbi ürünler

*Hayvansal TSE ajanlarının (ruminant kaynaklı maddeler) önlenmesine ilişkin alınan spesifik tedbirler: üretim sürecinin her adımında, başvuru sahibi, kullanılan maddelerin Komisyon tarafından Avrupa Birliği Resmi Gazetesi'nde yayımlanan, Hayvansal spongiform Ensefelopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notuna ve bu notun güncellemelerine uyduğunu ispatlamalıdır. Söz konusu Kılavuz Notuna uygunluk, Avrupa İlaç Kalitesi Müdürlüğü tarafından verilen, Avrupa*

*Farmakopesinin ilgili monografına uygunluk sertifikasının sunulması veya bu uygunluğu destekleyen bilimsel verilerin verilmesi ile ispatlanabilir.*

Bu uygunluğu destekleyen bilimsel verilerin, dosyanın Kalite Bölümünde yer alması halinde, söz konusu veriler Genel Kalite Özetinde incelenmelidir (Modül 2.3).

*Tüm başvurularda “Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notu kapsamına giren hayvani maddeler” hakkındaki A Tablosu doldurulmalıdır.*

Varsa, TSE Uygunluk Dokümanları eklenmelidir.

*Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notu kapsamına girmeyen hayvan kaynaklı maddeler için, başvuru sahipleri “Diğer hayvan kaynaklı maddeler” hakkındaki B tablosunu doldurmalıdır.*

Bir başvurunun insan kaynaklı maddeler içeren veya üretiminde insan kaynaklı maddeler kullanılan bir tıbbi ürünle ilgili olması durumunda, başvuru sahipleri, albümin ve diğer insan dokusundan elde edilen ürünler hakkındaki C tablosunu doldurmalıdır.

**Tablo A: Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notu kapsamına giren hayvansal maddeler<sup>i</sup>**

<b>Tıbbi ürün: (icat edilen ismi/INN)</b>
<b>Başvuru sahibi:</b>
<b>Tabloyu düzenleme tarihi:</b>

<b>Maddenin adı</b>			
<b>Üreticinin ismi ve adresi<sup>ii</sup></b>			
<b>Maddenin türeği olduğu tür veya doku</b>			
<b>Bahsedilen maddenin kaynak hayvanlarının menşe ülkesi</b>			
<b>Hayvan kaynaklı madde için TSE-Uygunluk Sertifikamız<sup>iii</sup> var mı? Evet ise lütfen sertifikamızın sayısını ve tarihini yazın ve bir kopyasını ekleyin.</b>			
<b>Maddenin Kullanılma Şekli</b>	<b>Etkin madde olarak</b>		
	<b>Yardımcı madde olarak</b>		
	<b>Rutin üretimde kullanılan reaktif/kültür ortamı bileşeni olarak</b>		
	<b>Yeni master hücre bankalarının tesisinde kullanılan reaktif/kültür ortamı bileşeni olarak<sup>iv</sup></b>		
	<b>Çalışan hücre bankalarının tesisinde kullanılan reaktif/kültür ortamı bileşeni olarak</b>		
	<b>Etkin maddelerin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak</b>		
	<b>Yardımcı maddenin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak</b>		
	<b>Diğer, ayrıntılarıyla yazınız</b>		

<sup>i</sup> Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notu, Ocak 2004 (EMEA/410/01 rev2) veya gelecekteki bir revizyonu

<sup>ii</sup> Hayvan kaynaklı maddenin tedarikçisi/aracısı değil üreticisi belirtilmelidir. Aynı maddenin farklı üreticilerden gelmesi durumunda, her bir üretici için ayrı bir sütun doldurun.

<sup>iii</sup> 1 Ocak 2000 tarihinden itibaren hayvan kaynaklı maddelerin üreticileri “Hayvansal spongiform ensefalopatileri aktarma riski bulunan ürünler” monografına göre bir Uygunluk Sertifikası almak üzere Avrupa Farmakopesi’ne bir dosya sunabilirler.

<sup>iv</sup> Mevcut master hücre bankalarının tesisinde kullanılan ruminant kaynaklı maddeler Tablo B’de yer almalıdır.



**Tablo B: Hayvan kaynaklı diğer maddeler<sup>i</sup>**

<b>Tıbbi ürün: (icat edilen ismi/INN)</b>
<b>Başvuru sahibi:</b>
<b>Tabloyu düzenleme tarihi:</b>

<b>Maddenin ismi</b>				
<b>Üreticinin ismi ve adresi</b>				
<b>Maddenin türevi olduğu tür veya doku</b>				
<b>Bahsedilen maddenin kaynak hayvanlarının menşe ülkesi</b>				
<b>Maddenin Kullanılma Şekli</b>	<b>Etken madde olarak</b>			
	<b>Rutin üretimde kullanılan reaktif/kültür ortamı bileşeni olarak</b>			
	<b>Master hücre bankalarının tesisinde kullanılan reaktif/kültür ortamı bileşeni olarak<sup>ii</sup></b>			
	<b>Çalışan hücre bankalarının tesisinde kullanılan reaktif/kültür ortamı bileşeni olarak</b>			
	<b>Etkin maddelerin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak</b>			
	<b>Yardımcı madde olarak</b>			
	<b>Yardımcı maddenin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak</b>			
	<b>Diğer, ayrıntılarıyla yazınız</b>			

<sup>i</sup> Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notunun, Ocak 2004 (EMA/410/01 rev2) veya gelecekteki bir revizyonunun kapsamına girmeyen maddeler.

<sup>ii</sup> Mevcut master hücre bankalarının tesisinde kullanılan ruminant kaynaklı maddeler bu Tablo'da yer almalıdır.

### 3.3. LİTERATÜRLER

Uygun olduğunda, referans gösterilen önemli literatürler (SCI ve benzeri indekslerde kayıtlı bilimsel yayınlar) belirtilmelidir.

#### Modül 3'e Ek

##### Referans gösterilen kalite kılavuzlarının listesi

OTD formatı hazırlanırken AB kılavuzları referans alınmıştır. Ancak, dosyanın hazırlanması sırasında tüm ilgili mevzuat ve kılavuzların dikkate alınması başvuru sahibinin sorumluluğundadır.

Aşağıda referans gösterilen rehberler EMEA Web Sitesinde <http://www.emea.eu.int> adresinden bulunabilir.

Bu ek düzenli olarak güncellenecek olsa da, başvuru sahiplerine aşağıda sıralanan kılavuzların son versiyonlarını veya bunlar üzerinde yapılan eklemeleri görmek için EMEA web sitesini kontrol etmeleri tavsiye edilir.

#### Kalite Modülü için Referans Kılavuzların Listesi

##### Genel Kılavuzlar

Kılavuzun Adı	Numarası/Versiyonu
Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of Dossier	CHMP/QWP/297/97 Rev.1
Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products-Chemical Substances (ICHQ6A)	CPMP/ICH/367/96
Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (ICH Q2 (R1))	CPMP/ICH/38195-ICH Q2 (R1)
Development Pharmaceutics Pharmaceutical Development (ICH Q8 (R2))	CPM/QWP/155/96 EMEA/CHMP/167068/2004-ICH Q8 (R2)
Suitable of Graduation of Delivery Devices for Liquid Dosage Forms	CHMP/QWP/178621/05

### Etkin Madde İçin Hazırlanan Kılavuzlar

Kılavuzun Adı	Numarası/Versiyonu
Guideline on Impurities in New Drug Products (ICH Q3B (R2))	CPMP/ICH/2738/992
Impurities: Residual Solvent (ICH Q3C (R3))	CPMP/ICH/283/95-ICH Q3C (R3)
Annexes to Specifications for Class 1 and Class 2 Residual Solvents in Active Substances	CPMP/QWP/450/03
Quality of Water for Pharmaceutical Use	CPMP/QWP/158/01 Rev.1

### Tıbbi Ürün İçin Hazırlanan Kılavuzlar

Kılavuzun adı	Numarası/Versiyonu
Process Validation Process validation Annex II: Process Validation- Non-Standard Processes	CPMP/QWP/848/96 EMA/CHMP/CVMP/QWP/809114/2009 CPMP/QWP/2054/03
Parametric Release Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)	CPMP/QWP/3015/99 EMA/CHMP/QWP/811210/2009 Rev 1
Manufacture of Finished Dosage Form	CPMP/QWP/486/95
The Use of Ionizing Radiation in the Manufacture of Medicinal Products	3AQ4A
Specifications and Control Tests on the Finished Products	3AQ11A
Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of Medicinal Product	CHMP/QWP/396951/06
Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products	CPMP/CVMP/QWP/115/95
Plastic Primary Packaging Materials	CPMP/QWP/4359/03
Stability Testing of Applications for Variations to a Marketing Authorization Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorization	CPMP/QWP/576/96 Rev 1 EMA/CHMP/CVMP/QWP/63033/2010

Stability testing of New Drug Substances and products (Q1A (R))	CPMP/ICH/2736/99
Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products	CPMP/QWP/122/02 Rev.1 corr
Annex: Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances	CPMP/QWP/609/96 Rev.2
Evaluation of Stability Data (ICH Q1E)	CPMP/ICH/420/02-ICH Q1E
In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products	CPMP/QWP/2934/99

### **Biyoteknoloji İçin Hazırlanan Kılavuzlar**

Kılavuzun adı	Numarası/Versiyonu
Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products (ICH Q6B)	CPMP/ICH/365/96
Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products	EMEA/CPMP/CVMP/410/01 Rev.2

### **Bitkisel Etkin Madde ve Bitkisel Tıbbi Ürünler için Hazırlanan Kılavuzlar**

#### **Genel Kılavuzlar**

Kılavuzun Adı	Numarası/Versiyonu
Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin	EMEA/HMPC/246816/05
The Use of Fumigants	EMEA/HMPC/125562/06
Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products	CPMP/QWP/2819/00 Rev.1 EMEA/CVMP/814/00 Rev.1
Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products	CPMP/QWP/2820/00 Rev.1 EMEA/CVMP/CPMP/QWP/2820/00 Rev.1

### **Tıbbi Ürünler İçin Hazırlanan Kılavuzlar**

<b>Kılavuzun Adı</b>	<b>Numarası/Versiyonu</b>
Quality of Combination Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products	EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/06
Reflection Paper on Stability Testing of Herbal Medicinal Products and Traditional of Herbal Medicinal Products	EMEA/HMPC/3626/09

## **MODÜL 4 KLİNİK ÖNCESİ ÇALIŞMALARA AİT RAPORLAR**

Geleneksel kullanıma sahip olan bitkisel ürünler için bu bölüme ait bilgilendirmeye ihtiyaç yoktur.

### **4.1 Modül 4 İçindekiler Tablosu**

### **4.2 Çalışma Raporları**

Eğer varsa ve/veya Bakanlıkça talep edilirse, ilgili AB kılavuzları doğrultusunda yapılan deney sonuçlarına ait veriler sunulmalı ve Modül 2.4’de yer alan ilgili uzman raporu Modül 2.6’da özetlendirilmelidir.

### **4.3 Literatürler**

Geleneksel bitkisel ürün kategorisinde değerlendirilecek ürün gruplarının güvenliliğine ait bibliyografik referanslar (SCI ve benzeri indekslerde kayıtlı bilimsel yayınlar) bu bölümde verilmelidir.

## **MODÜL 5: KLİNİK ARAŞTIRMA RAPORLARI**

Geleneksel kullanıma sahip olan bitkisel ürünler için bu bölüme ait bilgilendirmeye ihtiyaç yoktur.

### **5.1 Modül 5 İçindekiler Tablosu**

### **5.2 Tüm Klinik Çalışmaların Çizelgeli Listesi**

### **5.3 Klinik Çalışma Raporları**

Eğer varsa veya Bakanlıkça talep edilirse, ilgili veriler sunulmalı ve Modül 2.4’de yer alan ilgili uzman raporu Modül 2.6’da özetlendirilmelidir.

### **5.4. Literatürler**

Referanslar (SCI ve benzeri indekslerde kayıtlı bilimsel yayınlar) Modül 5 içinde indekslenmelidir. Geleneksel kullanıma sahip bitkisel ürünler için klinik çalışma sunulmasına gerek yoktur. Ancak, eğer ürünün güvenliliği, etkinliği ve uzun süreli kullanımını destekleyen konuyla ilgili yapılmış klinik çalışmalar varsa, sırasıyla Modül 5’de verilmelidir.