

BAŞVURULARDA DİKKAT EDİLMESİ  
GEREKEN HUSUSLAR



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

## Değişiklik Geçmişi

Versiyon No	Yürürlüğe Girdiği Tarih	Açıklama
-	04.11.2022	İlk Yayım



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

## İÇİNDEKİLER

Kapsam.....	4
Kısaltmalar .....	4
Ön İnceleme Birimi.....	5
Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi .....	7
Farmakolojik Değerlendirme Birimi .....	9
Ruhsatlandırma Birimi .....	10
Ruhsatlı İlaçlar Birimi.....	12
Klinik Değerlendirme Birimi .....	14
Ruhsat Öncesi Teknolojik Değerlendirme Birimi.....	15
Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Değerlendirme Birimi .....	17
Önemli Not.....	18



# T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

## TÜRKİYE İLAÇ VE

### TIBBİ CİHAZ KURUMU

## KAPSAM

Söz konusu doküman paydaşlarımız tarafından başvurular sırasında dikkat edilmesi gereken hususları içermektedir. Paydaşlarımızı yönlendirme amaçlı bu dokümanın yasal olarak bağlayıcılığı bulunmamaktadır.

## KISALTMALAR

BY/BE: Biyoyararlanım / Biyodeşdeğerlik

CEP: Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia

CPP: Certificate of Pharmaceutical Product

CTD: Common Technical Document

EBYS: Elektronik Belge Yönetim Sistemi

EMA: European Medicines Agency

EMAD: Etkin Madde Ana Dosyası

GDO: Genetiği Değiştirilmiş Organizma

GMP: Good Manufacturing Practices

ICH: International Council for Harmonisation

KÜB: Kısa Ürün Bilgisi

KT: Kullanma Talimatı

PIL: Patient Information Leaflet

RYP: Risk Yönetim Planı

SPC: Summary of Product Characteristics

SLOT: Süreç Bekleme Listesi

PYRDR: Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu

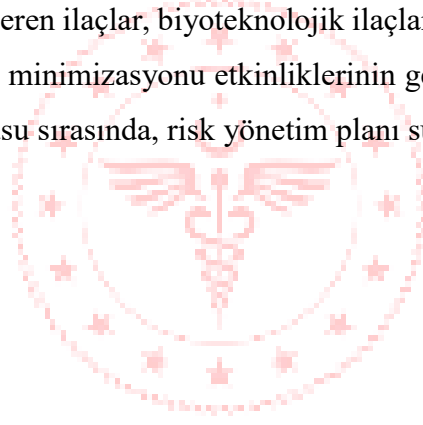
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE İLAÇ VE  
TIBBİ CİHAZ KURUMU

## ÖN İNCELEME BİRİMİ

1. CTD Birimine yapılacak Ruhsat Başvuru dosyaları *Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz* doğrultusunda başvuru tipine göre ilgili tüm modülleri ve alt başlıkları içerecek şekilde hazırlanmalıdır. Bilgi verilmesi gerekmeyen bölümlere 'Geçerli değildir' ibaresi yazılmalıdır.
2. Ruhsat başvurusunda dosya bilgilerinde bulunması gereken ancak temin edilemeyen herhangi bir belge düzeltilmiş başvuruda sunulmalı, ruhsat başvurusuna ilave başvuru yapılmamalıdır. İlave başvuruların içerdiği belgeler dosya modüllerinde yer alamayacağından, bu başvurular kabul edilmemektedir. CTD Ön Değerlendirme sonucunda eksiklik yazılan başvurular için ikinci ön inceleme başvurusu Yönetmelik gereği 30 gün içinde yapılmalıdır.
3. EBYS'de düzeltilmiş başvurular da CTD formatında eklenmelidir. Düzeltmeler yazı ekinde değil düzeltilmiş başvuru dosyası formatıyla verilmelidir.
4. Başvuru türü altında yer alan referans tıbbi ürünün hangi ülkede ruhsatlı olduğu ve ilk ruhsatlandırma tarihi belirtilmelidir.
5. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9, 1-b hibrit başvurularında 'referans tıbbi ürün ile mukayese edilen farklılık(lar)' bölümünde referans tıbbi ürün ile ambalaj boyutu farklılıkları 'Diğer farklılıklar' bölümünde mutlaka belirtilmelidir.
6. Ruhsat başvurusunda bulunan ürünün yasal durumunun belirli özel alanlarda kullanılmak üzere kısıtlanmış reçeteye tabi olması durumunda, bu durum Başvuru Formu 2.3.2'de belirtilmelidir.
7. Türkiye dışında yetkili bir otorite tarafından düzenlenen resmi belgelerin (üretim yeri izin belgesi, GMP, CPP belgeleri, ruhsatname gibi) apostilli veya konsolosluk onaylı olarak sunulması gereklidir.
8. Ruhsat başvuru dosyalarında Modül 1, Modül 2, Modül 3, Modül 4, Modül 5'te yer alan dosya bilgilerinin birbiri ile uyumlu olacak şekilde düzenlenmeleri gerekmektedir.
9. Başvuru Formu 2.2.3 Kap, kapak ve uygulama cihaz(lar)ı bölümü ile KÜB/KT bilgileri uyumlu olmalıdır.
10. Başvuru Formu 2.6.2 bölümünde sadece 'tıbbi ürünün imalat sürecinde kullanılmış olan veya içinde var olan hayvan/insan kaynaklı materyaller' belirtilmeli, insan/hayvan kaynaklı materyal olması durumunda adı, fonksiyonu vs. doldurulmalı, olmaması

durumunda 'Hiçbirisi yok' seçeneği işaretlenmeli, bu bilgiler başvuru dosyası ile uyumlu olmalıdır.

11. Ek 6.22 bölümünde sunulan Fason Üretim Sözleşmesi'ne imza atan yetkililere ait sicil tasdiknameleri sunulmalıdır.
12. Modül 3.P.7'de bitmiş ürün ambalaj spesifikasyonları ve analiz sertifikaları sunulmalıdır.
13. Başvuruda bulunan tıbbi ürünün tıbbi cihaz içermesi durumunda, tıbbi cihaza ait CE sertifikası veya Onaylanmış Kuruluş görüşü olmaması durumunda bile Başvuru Formu 2.2.4 bölümünün mutlaka doldurulması gerekmektedir.
14. Yardımcı maddelere ait analiz sertifikaları Modül 3.2.P.4.4 bölümünde sunulmalıdır.
15. Yeni bir etkin madde içeren ilaçlar, biyoteknolojik ilaçlar, biyobenzer ilaçlar ve referans tıbbi ilaç için ilave risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği tespit edilmiş eşdeğer ilaçların ruhsat başvurusu sırasında, risk yönetim planı sunulmalıdır.



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

## BİYOLOJİK VE BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLER BİRİMİ

1. Başvuruya konu ürün isminin üst yazı, başvuru formu ve ürünün isminin geçtiği dokümanlarda ruhsatnamede yer aldığı şekliyle yazılması gerekmektedir.
2. Varyasyon başvuru tipi üst yazıda ve başvuru formunda uyumlu olarak yer alması gerekmektedir.
3. Üst yazıda belirtilen tüm eklerin EBYS'ye yüklendiğinin kontrolünün sağlanması gerekmektedir.
4. Kurumumuzca yazılan eksiklik yazısına EBYS üzerinden aynı takip numarası ile cevap verilmesi gerekmektedir.
5. Aynı varyasyon konusuna sahip farklı ürünler için aynı tarihte başvuru yapılması gerekmektedir.
6. Varyasyon başvurularında yalnızca varyasyon ile ilgili bilgi ve belgelerin ek olarak sunulması gerekmektedir.
7. Grup varyasyon yapıldığında her bir başvuru için ayrı tahakkuk ücreti yatırılması; konu olarak her bir başvurunun üst yazıda ayrıca belirtilmesi gerekmektedir.
8. *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzunda* yer alan değişikliklere ilişkin sağlanması gereken şartlar başlığında yer alan “test yöntemi, bir biyolojik/ immünolojik/ immünokimyasal yöntem veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem olmamalıdır (test yöntemi, standart farmakope mikrobiyolojik yöntemlerini içermez).” şartının sıklıkla gözden kaçırıldığı ve başvurunun Tip IA olarak yapıldığı görülmektedir. Bu şartın sağlanmadığı başvurular reddedilmektedir. Başvurularda kılavuzda belirtilen tüm şartlar sağlandığından emin olunmalıdır.
9. Bazı başvuru dosya içeriklerinde, başvuru yapılan üründen bağımsız farklı ürünlere ait çalışmaların da sunulduğu görülmektedir. Başvurularda yalnızca başvurusunda bulunan ürüne ilişkin bilgi ve bulguların sunulması gerekmektedir.
10. Farmasötik gelişimden itibaren üretilen tüm serilere ait seri boyutu bilgilerinin sunulması gerekmektedir.
11. Saklamaya özel koşulları olan ürünler için, talep edilen özel koşullara yönelik stabilite çalışmalarının sunulmuş olması (rekonstitüsyon/seyreltme sonrası raf ömrü, alternatif raf ömrü, açıklıktan sonraki raf ömrü) gerekmektedir.
12. Ürünlere ait stres stabilite çalışmalarının sunulması gerekmektedir (örn. Işığa karşı duyarlı ürünler için fotostabilite çalışmalarının sunulması).

13. Dosyada yapılan çalışmalara ait sonuçların ilgili analizle ilgili kabul kriteri aralıkları ile birlikte sunulması gerekmektedir.
14. Dosyada yapılan çalışmalara ait sonuçların yalnızca «uygun» ifadesi ile belirtilmemesi, nicel olarak veri sunulması gerekmektedir.
15. Sunulan kromatogram, jel görüntüleri vb.nin okunaklı ve seçilebilir olarak sunulması gerekmektedir.
16. Biyobenzer karşılaştırma çalışmalarında referans tıbbi ürün yerine referans standart kullanılmaması gerekmektedir.
17. Ürünlerin primer ambalajla geçimliliğine dair çalışmalar ile ekstrakte olabilen ve sızabilen maddelere ilişkin gerekli çalışmaların yapılmış ve sonuçlarının sunulmuş olması gerekmektedir.
18. Klinik öncesi incelemenin bir parçası olarak, *in vitro* aktivite ve bağlanma çalışmalarında benzerliği kanıtlayacak şekilde yeterli seri sayısında ürünle karşılaştırma yapılması gerekmektedir.
19. Klinik çalışmalarda hasta sayısı belirleme ve hasta dışlama kriterlerinin ayrıntılı olarak açıklanması gerekmektedir.
20. Klinik çalışmalarda kullanılan serilere ait ayrıntılı bilgi verilmesi (seri numarası, üretim yeri, etkin madde kaynağı, analiz sertifikası) gerekmektedir.
21. *In vivo* çalışmalarda hayvan modelinin doğru seçilmesi gerekmektedir.
22. Tüm klinik öncesi ve klinik çalışmaları içeren özet tabloların ilgili modül başında sunulması gerekmektedir.
23. Kalite özelliklerindeki önemli farklılıkları gerekçelendirmek için klinik verilerin kullanılmak istenmemesi gerekmektedir.



## FARMAKOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

1. Varyasyon başvuru tipi üst yazıda ve başvuru formunda uyumlu olarak yer alması gerekmektedir.
2. Başvuruya konu ürün isminin üst yazı, başvuru formu ve KÜB/KT metinlerinde ruhsatnamede yer aldığı şekliyle yazılması gerekmektedir.
3. Tüm başvurularda KÜB/KT Değerlendirme Başvuru Formunun eksiksiz doldurulması ve ek olarak eklenmesi gereklidir. Üst yazıda KÜB/KT Değerlendirme Başvuru Formundaki bilgilerin doğruluğunun taahhüt edilmesi gerekmektedir.
4. Tüm başvurularda ürünün hayvansal kaynak içerip içermediğinin ve içeriyorsa kaynağın ne olduğunun belirtilip doğruluğunun taahhüt edilmesi gerekmektedir.
5. Üst yazıda belirtilen tüm eklerin EBYS'ye yüklendiğinin kontrolünün sağlanması gerekmektedir.
6. KÜB ve KT metinlerinin renkli ve temiz olarak ayrı ayrı PDF dosyaları şeklinde eklere eklenmesi gerekmektedir.
7. Firma başvurusuna yazılan Kurum yazısına EBYS üzerinden cevap verirken aynı takip numarası ile ilerlenmesi gerekmektedir.
8. Ürünün tüm formları ve yitilikleri için aynı tarihte başvuru yapılması gerekmektedir.

## RUHSATLANDIRMA BİRİMİ

1. Ürünün Türkiye'ye ithali, ruhsatlandırılması ve satışı konusunda tek yetkili olduğunu gösteren ve «exclusively» ifadesini içeren, lisansör firma tarafından verilmiş yetki belgesinin sunulması gerekmektedir.
2. Ürünün diğer ülkelerden alınmış sağlık otoritelerince onaylı ruhsat örneğinde yer alan ruhsat sahibi bilgilerinin, yetki belgesini veren lisansör firma bilgilerinden farklı olduğu durumlarda bu iki firma arasındaki ilişkinin gösterildiği belgenin sunulması gerekmektedir.
3. Yeni etkin madde içeren, biyoteknolojik, biyobenzer ilaçlar ve referans ilaç için ilave risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği belirlenmiş eş değer ilaçlar için, ayrıca sürecin herhangi bir evresinde ilave farmakovijilans veya ilave risk taşıyan ilaçlar için Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi ilgili birimine Risk Yönetim Planının sunulması onay alınması gerekmektedir.
4. Risk Yönetim Planı onayı almak üzere Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesine başvuru yapılması gerekmektedir.
5. Dış ambalajda kabartma yazısı (Braille) uygulanması, ilgili uzmanın Braille alfabesine ait yetkinliğini gösteren onaylı belge, ambalajda yer alan kabartma yazı ile yazılması gereken bilgilerin Türkçe karşılığına uygunluğunu gösteren ilgili uzman tarafından onaylanan belge ile birlikte dış ambalajda kabartma yazısı (Braille) eklenmesi gerekmektedir.
6. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına, Okunabilirliklerine ve Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz gereği; okunabilirlik testi verilerinin 27.11.2017 tarihinde yayınlanan duyuruda belirtilen taahhüdü de içerecek şekilde tarafımıza sunulması gerekmektedir.
7. EBYS veri girişinin ürün bilgisi ile uyumlu olacak şekilde, ruhsat kesim öncesi, yapılması gerekmektedir.
8. Başvuru dosyasında yer alan resmi belgelerinin (özellikle GMP belgelerinin) güncel olup olmadığının takibinin yapılması ve güncel belgelerin sunulması gerekmektedir.
9. Ruhsat harç ücretinin ruhsatlandırma sürecinin tamamlandığı seneye ait tarife üzerinden yatırılması gerektiğinden, ruhsatlandırma süreci tamamlandığı sene harç

farkı oluşup oluşmadığının takibinin yapılması ve fark oluşması durumunda fark ücretinin yatırılması gerekmektedir.

10. Vergi Dairesine yatırılacak olan ruhsat harcı için tahakkuk talebinde bulunulmamalıdır. Ruhsat harcı için tahakkuk fişi yerine vergi alındısının gönderilmesi gerekmektedir.
11. Ruhsatlandırma sonrası onaylanmak ve yayınlanmak üzere gönderilen KÜB/KT'lere ruhsat tarih ve ruhsat numarasının eklenmesi gerekmektedir.
12. Kurumumuzca bildirilen eksiklikler için bilgi ve belgelerin sunulmadığı durumda sunulacak taahhüt için net tarihin belirtilmesi, belgeler tamamlanınca sunulacak vb. şekilde taahhüt sunulmaması gerekmektedir.
13. Kurumumuzca bildirilen eksiklikler için bir kısmına cevap verilip, bir kısmı için taahhüt sunulmaması gerekmektedir. Bildirilen tüm eksikliklere tek başvuru ile cevap verilmesi gerekmektedir.
14. Farklı birimlerce değerlendirilen ve ayrı üst yazılarla bildirilen eksiklikler için tek evrak girişi ile cevap verilmemesi gerekmektedir. Her eksiklik yazısı için ayrı ayrı cevap evrakı düzenlenerek başvuru yapılmalıdır.
15. Üst yazıda belirtilen tüm eklerin EBYS sistemine yüklendiğinin kontrolünün sağlanması gerekmektedir.
16. Satış izni başvurularında;
  - a. Ruhsat gönderme yazısında belirtilen ve satış izni yapılmadan önce tamamlanması bildirilen hususlar yerine getirilmeden satış izni için başvurusu yapılmaması gerekmektedir.
  - b. Onaylanan KT/ambalajdan farklı KT/ambalaj örnekleri ile başvuru yapılmaması gerekmektedir.
  - c. Ruhsat tarih/no, karekod alanı, barkod bilgileri bulunmayan ambalaj örneklerinin sunulmaması gerekmektedir.
  - d. Depolama yerine ait bilgi ve belgelerin başvuru ekinde sunulması gerekmektedir.
  - e. Sorumluluk Hizmet Paylaşım Belgesinde imzası bulunan yetkililerin sunulan ticari sicil tasdiknamelerinde isimlerinin yer alması ve yetkili kişilerce imzalanmış olması gerekmektedir.

## RUHSATLI İLAÇLAR BİRİMİ

1. Kurumumuza sunulan cevap başvurularında; ilgi yazının sadece ek olarak sunulmaması, ilgi yazının EBYS'den seçilerek elektronik evrak olarak eklenmesi gerekmektedir.
2. Başvuru eklerinin sadece «Ek-1» şeklinde isimlendirilmemesi; “Ek-1 ruhsatname sureti” veya “ruhsatname sureti” şeklinde isimlendirilmesi gerekmektedir.
3. Başvuru üst yazılarındaki ilgilerde Kurumumuza başvuru yapıldığında EBYS tarafında verilen takip numaraları ve sayılarının yerine firmanın kendi kullandığı belge yönetim sisteminde oluşturulan sayıların kullanılmaması gerekmektedir.
4. Kurumca bildirilen yazılara cevaben sunulan evrakların bildirim yapıldığı ilgili birime sunulması gerekmektedir.
5. Farmakovijilans Risk Yönetimi Biriminden PYRDR onayı alınmadan Ruhsatlı İlaçlar Birimine ruhsat yenileme başvurusu yapılmaması gerekmektedir.
6. Ruhsat yenileme başvurularında ruhsatname/sertifikada belirtilen üretim tesislerine ait, ruhsatnamede kayıtlı faaliyetleri ayrıntılı gösteren, 03.12.2021 tarihli «Yurt içi Üretim Tesisleri GMP Sertifikaları» ve «Yurt Dışı GMP Denetimleri ve Sertifikasyon Süreçleri Hakkında Pandemi Sürecinde Uygulanacak Ek Tedbirler» konulu duyurularımızda belirtilen hükümlere uygun, güncel ve geçerliliğini koruyan GMP belgelerinin sunulması gerekmektedir.
7. Herhangi bir sözleşme sunulması durumunda, başvuru ekinde sözleşmeye taraf firmaların yetkililerini gösteren sicil tasdiknamelerinin sunulması gerekmektedir.
8. Kurumumuza yapılan başvurularda doğru doküman tiplerinin seçildiğinin kontrol edilmesi gerekmektedir.
9. Eksik evrak başvuruları için “Eksik Evrak Başvurusu (Fiziksel evrak gerektirmeyen)” veya «Eksik Evrak Başvurusu (Fiziksel evrak gerektiren)» doküman tiplerinin kullanılması gerekmektedir. Bu doküman tipleri yerine «Uygulamaya Geçiş ve Taahhütler» başvuru tipinin eksik evrak sunumu için kullanılmaması gerekmektedir.
10. Stok KÜB/KT kullanım taleplerinde karşılaştırmalı ve renkli KÜB/KT'nin gönderilmesi gerekmektedir.
11. Satış izni başvurularında sunulan KT'nin Kurumumuz tarafından onaylanmış dizayn/formatta KT olarak sunulması gerekmektedir.
12. Ruhsatname/sertifika aslı gerektiren başvurularda, elektronik başvuruya ruhsatname/sertifika suretinin eklenmesi gerekmektedir.

13. 02.09.2022 tarihli Nitrozamin Safsızlıkları Hakkında Bilgilendirme duyurusu doğrultusunda ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için “Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimi” ne, ruhsatlandırma süreçleri devam eden beşeri tıbbi ürünler için ise “Ruhsatlandırma Birimi”ne başvuru yapılması gerekmektedir.



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

## KLİNİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

1. Ruhsat başvuru dosyası CTD Modül 5 literatürler bölümüne klinik özet ile uyumlu olmayan ve bilimsel açıdan yeterli ve güncel olmayan literatür eklenmemesi gerekmektedir.
2. Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerin KÜB/KT bilgilerine endikasyon ve pozoloji ilavesi için sunulan varyasyon başvurularında ilgili literatürlerin verilmemeli; ilişkisiz, okunamayan, güncel olmayan literatür sunulmamalıdır.
3. Kullanma Talimatı belgelerinin hazırlanırken terminoloji hastaya yönelik kullanılmalıdır.
4. Beşeri tıbbi ürünlerin KÜB/KT bilgilerinde farmasötik form dikkate alınmadan bölünmüş dozlarda kullanım bilgileri verilmemelidir (Çentikli olmayan tablet, saşe gibi bölünemeyen farmasötik formlarda yarım ya da çeyrek doz önerilmesi).
5. İlk başvuru ve cevap başvurularında literatür ya da klinik çalışma eşliğinde talep edilen değişikliklerin renkli gösterildiği KÜB/KT sunulmalıdır.
6. Klinik Değerlendirme Birimine muadili olmayan ambalaj büyüklüğü *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz* doğrultusunda varyasyon başvurusu BII.e.5 a 1' e göre yapılmaktadır. Ancak bu başvuruların *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzu* doğrultusunda BII.e.5 a 2'den yapılması gerekmektedir. Yapılan başvuruda tedavi süresi dikkate alınması gerekmektedir.
7. CTD dosyalarında ve KÜB güncellemelerinde referans ürüne ait sağlık otoritesince onaylı SPC, PIL sunulması gerekmektedir. İlgili doküman CTD dosyasında Modül 1/ek 6.23 ve Modül 1/ 1.3.5'te yer alması gerekmektedir.

## RUHSAT ÖNCESİ TEKNOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

1. Bitmiş ürün üretim yönteminde yer alan filtrasyon yöntemine ilişkin bilgilerin (filtre seçimi, materyali, boyutu, uygunluğu ve filtre bütünlüğü vs) eksiksiz verilmesi gerekmektedir.
2. Ürünlerin primer ambalajla geçimliliğine dair çalışmalar ile ekstrakte olabilen ve sızabilen maddelere ilişkin gerekli çalışmaların yapılmış ve sonuçlarının sunulmuş olması gerekmektedir.
3. Bulk bekletme süresi hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir.
4. Proses validasyonunda ekipman bilgilerinin yer alması (Pilot/ ticari serilerin üretildiği/üretileceği ekipmanların ve varsa scale-up planı) gerekmektedir.
5. Stabilite tablolarında seri üretim tarihi, boyutu, analiz tarihinin net olarak belirtilmesi gerekmektedir.
6. Safsızlık Karakterizasyonu (3.2.P.5.5) ve Spesifikasyon Doğrulama (3.2.P.5.6) bölümlerinin doldurulması gerekmektedir.
7. Bitkisel kaynaklı etken madde ve yardımcı maddeler için GDO beyanı sunulması gerekmektedir.
8. Bitmiş ürün spesifikasyon parametre ve limitlerinin ilgili Farmakope monografi ve kılavuzlara göre (gerekli olduğu durumlarda bilimsel literatür ve ürün değerlendirme raporlarına göre) belirlenmesi gerekmektedir.
9. Bitmiş ürüne ait impürite ve limitlerin Farmakope bitmiş ürün monografi veya ICH kılavuzları doğrultusunda belirlenmesi gerekmektedir.
10. Antimikrobiyal etkinlik testi sonuçlarının Farmakope doğrultusunda sunulması gerekmektedir.
11. İlgili kılavuz gereği, *çok dozlu ürünlerde* kullanım sırasında raf ömrü belirlemesinin uygun yapılması (Referans ürüne benzer veya ürüne spesifik şartlar, Mikrobiyolojik kalitesi veya spesifikasyon parametrelerinde limit dışı değer tespiti) gerekmektedir.

12. Etkin madde tedarikçisi ve ruhsat sahibi tarafından sunulan spesifikasyonlar ile ilgili olarak dosyada sunulan EMAD ve Modül 3.2.S bölümlerinde farklılık olmaması (ilgili EMA kılavuzlarında izin verilen hususlar dışında) gerekmektedir.
13. CEP'li etkin maddeler için başvuru dosyası Modül 3.2.S.3.2. impürite kısmının doldurulması gerekmektedir
14. Etkin madde ara üreticileri ve GMP belgelerinin sunulması (Modül 3.2.S, başvuru formu, Modül 1 ekler 6.8) gerekmektedir.
15. Etkin madde spesifikasyon parametre ve limitlerinin ilgili Farmakope monografi ve kılavuzlara göre, gerekli olduğu durumlarda bilimsel literatür ve ürün değerlendirme raporlarına göre belirlenmesi gerekmektedir.
16. Sentetik etkin maddelerin impürite ve limitlerinin Farmakope etkin madde monografi veya ICH kılavuzları doğrultusunda belirlenmesi gerekmektedir.
17. CEP'li etkin madde spesifikasyonları için CEP'te belirtilmeyen parametreler için çalışma sonuçlarının dosyada sunulması gerekmektedir.
18. Bitmiş ürün analitik prosedür bölümünde spesifikasyonlarda bulunan tüm parametrelere ait analiz kontrol yöntemlerinin ayrıntılı bir şekilde sunulması gerekmektedir.
19. Bitmiş ürün ve etkin madde spesifikasyonlarında bulunan parametreler için analiz kontrol yöntemine ait validasyon çalışmalarının ilgili kaynaklar (Örn: ICH Q2R1, farmakopeler) doğrultusunda yapılması gerekmektedir.
20. Bitmiş ürün ve etkin madde analitik validasyon protokolünün sunulması gerekmektedir.
21. Analitik metot transferi için metot geliştiren ve transfer eden yerlerin açık bir şekilde belirtilmesi ve yöntemi geliştiren firmaya ait validasyon raporu ve istatistiksel verileri içeren metot transfer raporu sunulması gerekmektedir.
22. Etkin madde analitik prosedür bölümünde spesifikasyonda bulunan tüm parametreler için etkin madde üreticisine ait analiz kontrol yöntemlerinin ayrıntılı bir şekilde sunulması gerekmektedir.



## BİYOYARARLANIM/BİYOEŞDEĞERLİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

1. Referans ürün temin belgesinin sunulması gerekmektedir.
2. Referans ürün temin belgesinde referans ürünün son kullanma tarihi ve seri numarasının yer alması, yer almıyorsa referans ürün temin belgesinin yanında son kullanma tarihi ve seri numarasının yer aldığı referans ürün ambalaj görsellerinin sunulması gerekmektedir.
3. Yitiliklerin biyomuafiyetini destekleyen *in vitro* çözünme testlerinin test biyoseri ve referans biyoseri ile karşılaştırmalı yapılarak sunulması gerekmektedir.
4. Know-How başvurularında *in vitro* çözünme hızı testleri için;
  - a. Biyo eşdeğerlik çalışması yapılan Test biyoseri ile referans biyoserinin
  - b. Türkiye’de üretilen seriler ile biyo eşdeğerlik çalışması yapılan test biyoserinin
  - c. Türkiye’de üretilen seriler ile referans biyoserinin karşılaştırılması gerekmektedir.
5. *İn vivo* çalışmalarda sunulan verilere ulaşımında sorun yaşanmaması için Modül 5 içerisinde İlgili klasörde sunulan pdf formatındaki dosyaların ayrıntılı olarak isimlendirilmesi ve başvuru sahibi tarafından düzenlenen BY/BE inceleme formunda ilgili verilerin yerinin belirtilmesi gerekmektedir.
6. *İn vitro* çalışmalarda farklı serilerde 12’li setler halinde gerçekleştirilen çalışmalardaki numunelere ait verilerin ve istatistiki değerlendirmelerin, ortalama olarak değil, tek tek sunulması gerekmektedir.
7. Analitik validasyon bulgularının ve kromatogram/ spektrumların okunaklı bir şekilde sunulması gerekmektedir.
8. *İn vivo* çalışmalardan muafiyet durumunda başvurunun 5.3.1.2 bölümünde gerekli *in vitro* çalışmalar, muafiyet gerekçesi ve validasyon çalışmalarıyla birlikte sunulması gerekmektedir.
9. *İn vivo* muafiyeti destekleyen verilerin, analitik çalışmalar sonucu elde edilmesi ve sayısal olarak belirtilmesi (çözelti oluşumu vb.) gerekmektedir.

## ÖNEMLİ NOT

**Ruhsatlandırılmış ürünlerde yürütülen süreçlere ilişkin yapılan varyasyon başvurularının başvuruya esas ilgili birime yapılmaması veya yanlış doküman tipi seçilmesi durumunda söz konusu başvuru değerlendirmeye alınmayacak olup başvuru ücreti iadesi yapılmayacaktır. Bu sebeple varyasyon başvurularının doğru birime ve doğru doküman tipi seçilerek yapılması gerekmektedir**



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