Ek-3

**KALİTE BİLGİSİ ÖZETİ (KBÖ)**

**<Bitmiş ürünün ismi, Ruhsat numarası: ör. 2022/XX>**

**GİRİŞ**

1. **Kısa ürün bilgisi:**

|  |  |
| --- | --- |
| Beşeri tıbbi ürünün ismi |  |
| **Etkin maddenin/maddelerin uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen ismi (tuz, hidrat, polimorf gibi formunu belirtecek şekilde)** |  |
| **Başvuru sahibi** |  |
| **Farmasötik şekil** |  |
| **Yitilik** |  |
| **Uygulama yolu** |  |
| **Başvuru sahibi adına iletişimden yetkili kişi** | Ünvan:  Adı-Soyadı: |

1. **İdari Özet:**

|  |  |
| --- | --- |
| KBÖ’nin hazırlanma ya da revizyon tarihi |  |

**2.3.S ETKİN MADDE (ADI, ÜRETİCİSİ)**

***Etkin madde bilgisi ibrazı için uygun olanı işaretleyiniz: <****sadece tek bir şıkkı işaretleyiniz, onaylı tüm etkin madde üreticileri için ayrı ayrı doldurunuz****>***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Etkin madde ismi | |  |
| **Etkin maddde üreticisinin ismi** | |  |
| □ | Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası (*Certificate of suitability to the European Pharmacopoeia (CEP))* | |
| □ | Etkin madde ana dosyası (EMAD)  EMAD versiyon numarası/numaraları ve tarihi/tarihleri (uygulanabilir olduğu durumlarda açık kısım ve kapalı kısım ayırımı yapılarak) | |
| □ | CTD dosyası tüm detayları | |
| □ | Plazma ana dosyası (Plasma Master File (PMF)) <onaylı en son PMF için evrak tarih/takip numarası bilgilerini içerecek şekilde belirtiniz> | |

Etkin madde için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önyeterlilik belgesinin bulunduğu durumda sunulması gerekmektedir *<KBÖ sonunda ek numarası verilerek sunulması gerekmektedir>*

**2.3.S.2 Üretim (isim, üretici)**

***2.3.S.2.1 Üretici(ler)***

Her bir onaylı üretici için (fason üreticiler de dâhil olacak şekilde) isim, adres ve sorumluluklar (ör. üretim, ambalajlama, analiz, depolama) ve bu aktiviteler için onaylı yer /tesis bilgileri

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| İsim ve adres  (blok ve ünite bilgisini içerecek şekilde) | Sorumluluk | EMAD/CEP numarası (uygulanabilir olduğu durumlarda) | Erişim mektubu sağlanmış mı? | Geçerli GMP belgesi (uygulanabilir olduğunda) *<KBÖ sonunda ek numarası verilerek sunulması gerekmektedir>* |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**2.3.S.2.3Materyallerin kontrolü (isim, üretici)** *<3.2.S bölümünde sadece CTD dosyası tüm detayları sunulduysa >*

**Başlangıç maddesinin ismi**:

**Başlangıç maddesi üretim yerinin adı ve adresi:**

**2.3.S.4 Etkin maddenin kontrolü (isim, üretici)** *<onaylı tüm etkin madde üreticileri için ayrı ayrı doldurunuz****>***

**2.3.S.4.1 Spesifikasyonlar (isim, üretici)**

**Bitmiş ürün üreticisinin etkin madde spesifikasyonları:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Standart (ör. TF, EP, BP, USP, in-house) | |  |
| **Spesifikasyonlar** | |  |
| **Test** | **Uygunluk kriterleri** | **Analitik prosedür**  **(Tip/Kaynak/Versiyon)**  *<farmakope yöntemi olması durumunda ilgili farmakope monografı, in-house olması durumunda detaylı analitik prosedürler KBÖ sonunda ek numarası verilerek sunulması gerekmektedir. Ek sunulması durumunda bu kısımda ilgili ek’e atıfta bulunulabilir.>* |
| Tanım |  |  |
| Tanıma |  |  |
| Safsızlıklar |  |  |
| Miktar tayini |  |  |
| vb. |  |  |

**2.3.S.6 Kap kapak sistemi (isim, üretici)** *<onaylı tüm etkin madde üreticileri için ayrı ayrı doldurunuz****>***

**Etkin maddenin saklanması ve sevkiyatı için kullanılan kap kapak sisteminin tanımı:**

**2.3.S.7 Stabilite (isim, üretici)** *<onaylı tüm etkin madde üreticileri için ayrı ayrı doldurunuz****>***

**2.3.S.7.1 Stabilite özeti ve sonuç (isim, üretici)**

**Önerilen saklama koşulları ve re-test süresi (ya da raf ömrü, hangisi uygunsa)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kap kapak sistemi (etkin madde için) | Saklama koşulları | Re-test süresi\* |
|  |  |  |

\* eğer re-test süresi yerine raf ömrü önerilecekse belirtiniz (ör. etkin maddenin dayanıksız olması durumunda)

**2.3.P BİTMİŞ ÜRÜN**

**2.3.P.1 Bitmiş ürünün tanımı ve bileşimi**

**Bitmiş ürünün tanımı (onaylı spesifikasyonlar doğrultusunda):**

**Bitmiş ürünün bileşimi:**

**Bileşim (ör. Bitmiş üründeki tüm bileşenler ve birim farmasötik şekil başına ve yüzde olarak miktarları (in-house olarak hazırlanan karışımların (ör. kaplama) bileşenlerini de içerecek şekilde ve varsa eksezler):**

| **Bileşenler ve kalite standartı (ve grade uygulanabilir olduğunda)** | **Formülasyondaki görevi** | **Yitilik :** | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Birim farmasötik şekil ya da mL başına miktar** | **%** |
| <uygun başlıklarla doldurunuz ör. Çekirdek tablet (Katman 1, Katman 2 gibi, uygulanabilir olduğunda), Kapsül içeriği, Enjeksiyon için toz> | | | |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| Ara toplam 1 |  |  |  |
| <uygun başlıkla doldurunuz ör. Film kaplama> | | | |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| Toplam |  |  |  |

**Karışım olarak satın alınan tüm bileşenlerin bileşimleri (ör. renklendiriciler, kaplama maddeleri):**

**Varsa rekonstitüsyon seyrelticileri (bitmiş ürünle birlikte bulunan):**

**2.3.P.2.1 Farmasötik gelişim**

**Primer seriler hakkında bilgi (stabilite serisi, ticari seri bilgilerini de içerecek şekilde):**

**Seri numaralarının özeti:**

|  |  |
| --- | --- |
| Bitmiş ürünün seri numaraları | |
| **Stabilite çalışmaları (primer seriler):** | |
| ‹kap-kapak sistemi (uygulanabilir olduğunda farklı ambalaj büyüklüklerini de belirtecek şekilde)› |  |
| **Stabilite çalışmaları (üretim serileri):** | |
| ‹kap-kapak sistemi (uygulanabilir olduğunda farklı ambalaj büyüklüklerini de belirtecek şekilde)› |  |
| **Validasyon çalışmaları (primer seriler):** | |
| ‹kap-kapak sistemi (uygulanabilir olduğunda farklı ambalaj büyüklüklerini de belirtecek şekilde)› |  |
| **Validasyon çalışmaları (en az ilk ardışık üç üretim serisi) ve proses validasyon protokolü (kod(lar)/versiyon(lar) ile birlikte):** | *<Proses validasyon protokolü revizyon tarihçesi ile birlikte KBÖ sonunda ek numarası verilerek sunulması gerekmektedir, bu kısımda ek numarası referans olarak verilmelidir>* |

**Formülasyon özeti ve farklılıkların tartışması**

| **Bileşenler ve kalite standartı (ör. TF, BP, EP, in-house)** | **İlgili seriler** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Stabilite** | | **Proses validasyonu** | | **Ticari seriler** | |
| **Seri numaraları ve büyüklükleri** | | **Seri numaraları ve büyüklükleri** | | **Seri numaraları ve büyüklükleri** | |
| **Teorik**  **Seri başına miktar** | **%** | **Teorik**  **Seri başına miktar** | **%** | **Teorik**  **Seri başına miktar** | **%** |
| <uygun başlıklarla doldurunuz ör. Çekirdek tablet (Katman 1, Katman 2 gibi, uygulanabilir olduğunda), Kapsül içeriği, Enjeksiyon için toz> | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Ara toplam 1 |  |  |  |  |  |  |
| <uygun başlıkla doldurunuz ör. Film kaplama> | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Ara toplam 2 |  |  |  |  |  |  |
| Toplam |  |  |  |  |  |  |

**2.3.P.3 Üretim**

**2.3.P.3.1 Üretici(ler)**

**Her bir onaylı üretici için (fason üreticiler de dâhil olacak şekilde) isim, adres ve sorumluluklar (ör. üretim, ambalajlama, analiz, depolama) ve bu aktiviteler için onaylı yer/tesis bilgileri**:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| İsim ve adres  (blok ve ünite bilgisini içerecek şekilde) | Sorumluluk | Geçerli GMP  *<KBÖ sonunda ek numarası verilerek sunulması gerekmektedir>* |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**2.3.P.3.2 Seri Formül**

**En büyük onaylı üretim serisi boyutu:**

**Diğer onaylı üretim serisi boyutları:**

<tüm onaylı seri boyutu bilgilerinin KBÖ’de yer alması gereklidir>

**Bitmiş ürünün üretim prosesinde kullanılan tüm bileşenlerin listesi ve her bir onaylı seri için miktarları (in-house olarak hazırlanan karışımların (ör. kaplama) bileşenlerini de içerecek şekilde ve varsa eksezler)** *<her bir onaylı seri boyutu için ayrı ayrı hazırlanmalıdır>:*

|  |  |
| --- | --- |
| Yitilik : |  |
| **Üretim seri boyutu (oral katı farmasötik şekiller için dozaj ünitelerinin sayısı da belirtilmelidir):** |  |
| **Bileşenler** | **Seri başına miktar (ör. kg/seri)** |
| <uygun başlıklarla doldurunuz ör. Çekirdek tablet (Katman 1, Katman 2 gibi, uygulanabilir olduğunda), Kapsül içeriği, Enjeksiyon için toz> | |
|  |  |
|  |  |
| Ara toplam 1 |  |
| <uygun başlıkla doldurunuz ör. Film kaplama> | |
|  |  |
|  |  |
| Ara toplam 2 |  |
| Toplam |  |

**2.3.P.3.3 Üretim prosesi ve proses kontrollerinin tanımı**

**Üretim akış şeması :**

**Ekipman tipi ve çalışma kapsasitesi bilgilerini içerecek şekilde üretim prosesinin kısa tanımı, proses parametreleri:**

**2.3.P.3.4 Kritik basamakların kontrolü ve ara ürünler**

**Üretim prosesinin kritik basamaklarında ve ara ürünlerde gerçekleştirilen kontrollerin özeti:**

|  |  |
| --- | --- |
| Basamak  (ör. Granülasyon, basım, kaplama) | Kontroller (parametreler/limitler/test sıklığı) |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Ara ürünler için onaylı/valide edilen bekletme süreleri (bulk ürünü içerecek şekilde):**

**2.3.P.3.5 Proses validasyonu veya değerlendirmesi**

**Proses validasyon protokolü ve raporu (revizyon tarihçeleri ile birlikte):** <*Proses validasyon protokolü revizyon tarihçesi ile birlikte KBÖ sonunda ek numarası verilerek sunulması gerekmektedir, bu kısımda ek numarası referans olarak verilmelidir>*

**2.3.P.5 Bitmiş ürünün kontrolü**

**2.3.P.5.1 Spesifikasyonlar**

**Bitmiş ürün spesifikasyonları:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Standart (ör. TF, BP, USP, EP, in-house) | | |  |
| **Spesifikasyonlar** | | |  |
| **Test** | **Kabul kriterleri**  **(serbest bırakma)** | **Kabul kriterleri**  **(raf ömrü)** | **Analitik prosedür (tip/kaynak/versiyon)**  *<farmakope yöntemi olması durumunda ilgili farmakope monografı, in-house olması durumunda detaylı analitik prosedürler KBÖ sonunda ek numarası verilerek sunulması gerekmektedir. Ek sunulması durumunda bu kısımda ilgili ek’e atıfta bulunulabilir.>* |
| Tanımlama |  |  |  |
| Tanıma |  |  |  |
| Safsızlıklar |  |  |  |
| Miktar tayini |  |  |  |
| vb. |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**2.3.P.7 Kap-kapak sistemi**

**Birim farmasötik şekil sayısı ya da dolum hacmi, kap-kapak büyüklüğü ya da hacmi bilgilerini içerecek şekilde kap-kapak sisteminin tanımı:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tanımlama**  **(bileşimdeki materyalleri içerecek şekilde)** | **Birim farmasötik şekil sayısı ya da dolum hacmi** | **Kap büyüklüğü**  **(ör. 5 mL, 100 mL)** |
|  |  |  |

**2.3.P.8 Stabilite**

**2.3.P.8.1 Stabilite özeti ve sonuç**

**Onaylı saklama koşulu ve raf ömrü (uygulanabilir olduğunda açıldıktan sonra kullanım koşulları ve periyodu):**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kap-kapak sistemi | Saklama koşulları | Raf ömrü |
|  |  |  |

**2.3.P.8.2 Onay sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü**

**Primer stabilite serileri için stabilite protokolü (ör. Saklama koşulları (toleransları içerecek şekilde), seri numaraları ve seri büyüklükleri, testler ve onay kriterleri, test sıklığı, kap-kapak sistemi):**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | **Parametreler** | **Ayrıntılar** | | | --- | --- | --- | | **Saklama koşulu (sıcaklık, %BN)** |  | | | **Seri numaraları / seri büyüklükleri** | <primer seriler> | | | **Testler ve Kabul kriterleri** | Tanımlama |  | | Nem |  | | Safsızlıklar |  | | Miktar tayini |  | | vb. |  | |  |  | | **Test sıklığı** |  | | | **Kap-kapak sistemi** |  | | |  |  | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | **Taahhüt serileri için stabilite protokolü** **(ör. Saklama koşulları (toleransları içerecek şekilde), seri numaraları (eğer varsa) ve seri büyüklükleri, testler ve onay kriterleri, test sıklığı, kap-kapak sistemi): Parametreler** | **Ayrıntılar** | | | --- | --- | --- | | **Saklama koşulu (sıcaklık, %BN)** |  | | | **Seri numaraları / seri büyüklükleri** | <üç seriden az olmayacak şekilde> | | | **Testler ve Kabul kriterleri** | Tanımlama |  | | Nem |  | | Safsızlıklar |  | | Miktar tayini |  | | vb. |  | | **Test sıklığı** |  | | | **Kap-kapak sistemi** |  | | |  |  | | |

**Devam eden seriler için stabilite protokolü** (**ör. Saklama koşulları (toleransları içerecek şekilde), yitilik başına seri numaraları ve seri büyüklükleri, testler ve onay kriterleri, test sıklığı, kap-kapak sistemi:**

| **Parametreler** | **Ayrıntılar** | |
| --- | --- | --- |
| **Saklama koşulu (sıcaklık, %BN)** |  | |
| **Seri numaraları / seri büyüklükleri** | <her yıl en az bir üretim serisi (o yıl hiçbir seri üretilmediğinde uygulanmaz) > | |
| **Testler ve Kabul kriterleri** | Tanımlama |  |
| Nem |  |
| Safsızlıklar |  |
| Miktar tayini |  |
| vb. |  |
| **Test sıklığı** |  | |
| **Kap-kapak sistemi** |  | |
|  |  | |

**2.3.P.8.3 Stabilite verisi**

*<KBÖ sonunda ek numarası verilerek sunulması gerekmektedir. Bu kısımda ilgili ek’e atıfta bulunulabilir.>*

**Taahhüt veya devam eden seriler için bloklama ve matriksleme dizaynı (uygulanabilir olduğunda):**

**Değişiklik tarihçesi**

***Orjinal KBÖ oluşturulma tarihi:***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Değiştirilen versiyonun tarihi | Değitirilen bölüm (ör. S.2.1) | Revizyon |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |