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

CTD KILAVUZU

IRD-KLVZ-02

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	01.01.2006
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	18.01.2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: ilac.ruhsat.@titck.gov.tr İnternet Adresi:
https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

Modül 3

Kalite

Kimyasal etken maddeler ve biyolojik tıbbi ürünler için kimyasal-farmasötik ve biyolojik bilgiler

Kimyasal etken madde/maddeler ve biyolojik tıbbi ürünler için kimyasal farmasötik ve biyolojik dokümantasyon

Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneler Yönetmeliği ve İyi İmalat Uygulamaları kılavuzları geçerlidir. Bu yönetmelik ve kılavuzlar, hastanelerde klinik deneylerde kullanılması ve uygun olduğunda toptan satış yapılması hedeflenen ürünlerin hazırlığı için gerçekleştirilen büyük ölçekli farmasötik üretim süreçleri için de geçerlidir.

Kimyasal, farmasötik ve biyolojik dokümantasyonun çeşitli bölümlerinde tarif edilen tüm analitik test prosedürlerinin gerektiğinde prosedürlerin (örn. resmi bir laboratuar tarafından) tekrar edilmesine imkân verecek ayrıntılarla birlikte açıklanmalıdır. Tüm prosedürler valide edilmeli ve validasyon çalışmalarının sonuçları verilmelidir.

Kılavuzun Kapsamı

Bu dokümanın amacı, kimyasal etkin madde(ler), biyolojik tıbbi ürünler, radyofarmasötikler ve mukabil tıbbi ürünlere ilişkin ruhsat başvurusundaki kimyasal farmasötik ve biyolojik dokümantasyonun formatıyla ilgili yönlendirme sağlamaktır. Bu format, bazı diğer ürün kategorileri için de uygun olabilir (bitkisel, aşılar, kan...). Bu formatın belli bir ürün tipine uygulanabilirliğini tespit etmek üzere, başvuruda bulunanların Bakanlığa danışmaları gerekir.

Bölüm başlıklarını takip eden metin yalnızca açıklayıcı ve tanımlayıcı niteliktedir. Bu bölümlerin içeriği mevcut CPMP-ICH veya CPMP kılavuzlarında tarif edilen ilgili bilgileri kapsamalıdır.

Bu kılavuzdaki "Veri Grubu" yalnızca bilgilerin nerede bulunması gerektiğini gösterir. Bu kılavuzda spesifik destekleyici verilerin türü veya kapsamından bahsedilmemiştir.

"Veri Grubunda", başvurunun kimyasal, farmasötik ve biyolojik bölümü hazırlanırken dikkate alınması gereken mevcut CPMP-ICH veya CPMP kılavuzları referans gösterilir. Uygun olabilecek ek kılavuzlar Modül 3'ün Ekindeki listede sunulmuştur. Aşağıdaki CPMP kılavuzları daha genel bir nitelikte olup ayrıca, ilgili olduğunda, dikkate alınmalıdır:

"Tıbbi Ürünlerin Üretiminde Etilen Oksitin kullanılmasına ilişkin sınırlamalar"
"Tıbbi ürünlerin Üretiminde İyonlaştırıcı radyasyon kullanılması"
"Kuru toz İnhaler
"Modifiye Salımlı Ürünlerin Kalitesine ilişkin: A: Oral Dozaj Formları B: Transdermal Dozaj Formları Bölüm I (Kalite)"
"Kiral Etkin maddelerin Araştırılması"
"Radyofarmasötik Ürünler"
"Rekombinant DNA Teknolojisi ile elde edilen Tıbbi Ürünlerin Üretimi ve Kalite Kontrolü"
"Biyoteknolojik Süreçler ile elde edilen Sitokin Ürünlerin Üretimi ve Kalite Kontrolü"
"Monoklonal Antikorların Üretimi ve Kalite Kontrolü"
"Vektörlerin ve Genetik Olarak Modifiye Edilmiş Somatik Hücrelerin Üretiminde Gen Terapisi Ürün Kalite Özellikleri"
"Beşeri Biyolojik Tıbbi Ürünlerin Üretiminde Transgenik Hayvanların Kullanılması"
"Tıbbi gazlara ilişkin Kılavuz Notu – farmasötik dokümantasyon"

"Basınçlı ölçülü doz inhalasyon ürünlerinin farmasötik dokümantasyonuna ilişkin şartlara hakkında Kılavuz Notu"
"Farmasötik amaçlı kullanılan suyun kalitesine ilişkin Kılavuz Notu"
"Farmasötik endüstrisinde Yakın Kızıl Ötesi Spektroskopi kullanılması ve yeni sunumlar ve varyasyonlara ilişkin veri şartları"
"Allerjen ürünlere ilişkin Kılavuz Notu"
"Grip Aşıları için Uyumlaştırma Şartlarına ilişkin Kılavuz Notu"
"Canlı güçsüzleştirilmiş grip aşılarının geliştirilmesi sırasında dikkate alınacak konular"
"İnsanlarda kullanılan hayvansal immünoglobulin ve immünoserum üretim ve kalite kontrolüne ilişkin Kılavuz Notu"
"Kombine Aşıların Farmasötik ve Biyolojik yönlerine ilişkin Kılavuz Notu"
"Plazma Türevli Tıbbi Ürünlere ilişkin Kılavuz Notu"

Başvuru sahiplerine yardımcı olmak üzere kılavuzlara ilişkin referanslar sunulmuştur. Ancak, dosyanın her bir bölümünü hazırlarken düzeltildiği haliyle ilgili tüm mevzuat ve kılavuzların dikkate alınması başvuru sahibinin sorumluluğundadır. Her bölümde referans edilen kılavuzlar o bölümde beklenen içerik ile ilgili yararlı bilgi sağlar. Bununla birlikte, bu liste kapsamlı olarak kabul edilmemelidir.

Gerektiğinde, Avrupa Farmakopesinin şartları geçerlidir: spesifik monograflar, genel monograflar ve genel bölümler.

3.1 Modül 3 İçindekiler Tablosu

Modül 3 için bir İçindekiler tablosu sunulmalıdır.

3.2 Veri Grubu

3.2.S ETKİN MADDE[1] (İSİM, ÜRETİCİ)

Referans CPMP Kılavuzları
Avrupa Farmakopesi'nin monograflarının Uygunluk Sertifikası dahil olmak üzere, "dosyanın II. Bölümünde etkin maddelere ilişkin şartların özeti" (ayrıca bkz. Başvuru Sahibine Bildiri, cilt 2B - giriş)

"Etkin Maddeler için Ana Dosya prosedürü"

3.2.S.1 Genel Bilgiler (isim, üretici)

3.2.S.1.1 Nomenklatür (isim, üretici)

Etkin maddenin nomenklatürü hakkında bilgi verilmelidir. Örneğin:

- Tavsiye Edilen Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan İsmi (INN):
- İlgili olduğunda, farmakopedeki ismi (örn. Avrupa Farmakopesi)
- Kimyasal ismi (isimleri)
- Şirket veya laboratuar kodu;

[1] Birden fazla etkin madde içeren bir müstahzar söz konusu olduğunda, "S" bölümü için talep edilen bilgi her bir etkin madde için eksiksiz verilmelidir.

- Diğer tescilsiz isim(ler); örneğin, ulusal ismi, Birleşik Devletlerde Benimsenen İsmi (USAN), Japonca Kabul Edilen İsmi (JAN); İngiltere'de Onaylanan İsmi (BAN) ve
- Kimyasal Özet Hizmeti (CAS) kayıt numarası

Referans CPMP Kılavuzları "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"

3.2.S.1.2 Yapı (isim, üretici)

Yeni Kimyasal Molekül (NCE (YENİ ETKİN MADDE)):

Rölatif ve mutlak stereokimya, molekül formülü ve rölatif molekül kütlesi dahil olmak üzere, yapısal formül verilmelidir.

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"

Biyoteknolojik ürünler:

Glikosilasyon yerleri veya diğer çeviri sonrası değişiklikleri gösteren şematik aminoasit sekansı ve rölatif molekül kütlesi verilmelidir.

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"

3.2.S.1.3 Genel Özellikler (isim, üretici)

Biyoteknolojik ürünlere ilişkin biyolojik faaliyetler dahil, etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri ve diğer ilgili özelliklerine ilişkin bir liste verilmelidir.

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni Etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar-Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri" ve "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar: Test Prosedürleri ve Kabul kriterleri"

3.2.S.2 Üretim (isim, üretici)

3.2.S.2.1 Üretici(ler) (isim, üretici)

Yükleniciler dâhil her bir üreticinin ismi, adresi ve sorumluluğu ve üretim ve testlerin yapıldığı her bir üretim yeri veya tesisi verilmelidir.

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"

3.2.S.2.2 Üretim Sürecinin ve Süreç Kontrollerinin Tanımı (isim, üretici)

Etkin maddenin üretim sürecinin tarifi başvuru sahibinin etkin madde üretme taahhüdünü temsil eder. Üretim sürecini ve süreç kontrollerini tanımlamaya yetecek bilgi verilmelidir. Örneğin:

NCE (YENİ ETKİN MADDE):

Sentetik süreç(ler)e ilişkin başlangıç maddeleri, ara maddeler, belirteçler ve etkin maddelerin molekül formülleri, ağırlıkları, hasıla aralıkları, kimyasal yapılarını kapsayan, stereokimyasını yansıtan ve işletme koşulları ve çözeltileri belirten bir akış şeması verilmelidir.

Üretim sürecinin sıralamalı prosedürü anlatılmalıdır. Anlatımda, örneğin, hammaddelerin, çözeltilerin, katalizörlerin ve belirteçlerin ticari üretim için temsili seri ölçeğini yansıtan miktarları, kritik adımlar, süreç kontrolleri, ekipman ve işletme koşulları (örn. sıcaklık, basınç, pH, zaman) yer almalıdır.

Alternatif süreçler de primer süreçlerle aynı şekilde açıklanmalı ve ayrıntılarıyla tarif edilmelidir. Yeniden işleme adımları belirtilmeli ve gerekçeleri açıklanmalıdır. Bu gerekçeleri destekleyecek veriler 3.2.S.2.5'de referans olarak gösterilmeli veya içinde sunulmalıdır.

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"

Biyoteknolojik ürünler:

Hücre bankasının küçük şişe/şişeleri ile başlayan ve hücre kültürü, hasat (hasatlar), saflaştırma ve modifikasyon reaksiyonları, doldurma, saklama ve sevk koşullarını kapsayan üretim süreci hakkında bilgi verilmelidir.

Seri/Seriler ve ölçek tanımı

Hasatların veya ara maddelerin havuzda toplanmasıyla ilgili bilgiler dahil olmak üzere seri numaralandırma sistemine ilişkin açıklama ve seri büyüklüğü veya ölçeği verilmelidir.

Hücre kültürü ve hasat

Çalışan Hücre Bankasının asıl aşılamasından (örneğin, bir veya daha fazla küçük şişede yer alan hücreler) son hasat operasyonuna kadar giden üretim yolunu gösteren bir akış şeması verilmelidir. Şema tüm adımları (yani birim operasyonlarını) ve ara maddeleri içermelidir. Her bir aşama için popülasyon ikiye katlanma seviyeleri, hücre konsantrasyonu, hacimler, pH, kültivasyon süreleri, bekletme süreleri ve sıcaklık gibi ilgili bilgiler verilmelidir. Spesifikasyonların belirlendiği kritik adımlar ve kritik ara maddeler tespit edilmelidir (3.2.S.2.4'de bahsedildiği gibi).

Akış şemasındaki her bir proses basamağı tarif edilmelidir. Örneğin, ölçek; kültür medyası ve diğer katkı maddeleri (ayrıntılar 3.2.S.2.3'de verilmiştir); önemli ekipman (ayrıntılar 3.2.A.1'de verilmiştir); in-proses testler ve işlem parametreleri, proses basamakları, ekipman ve ara maddeler dahil olmak üzere kabul kriterleriyle (ayrıntılar 3.2.S.2.4'de verilmiştir) birlikte proses kontrolleri hakkında bilgi verilmelidir. Materyali; basamaklar, ekipman, alanlar ve binalar arasında taşımak için kullanılan usuller ile sevkiyat ve saklama koşullarına ilişkin bilgiler verilmelidir (Sevkiyat ve saklamayla ilgili bilgiler 3.2.S.2.4'de verilmiştir).

Saflaştırma ve modifikasyon reaksiyonları

Ham hasat/hasatlardan etkin maddenin doldurma önce (Yeni Etkin Madde)sindeki adımına kadar olan saflaştırma basamaklarını (yani birim operasyonları) gösteren bir akış şeması verilmelidir. Her bir aşama için ilgili basamaklar ve ara maddeler ve ilgili bilgiler (örneğin, gerekliyse; hacimler, pH, kritik proses zamanı, bekleme süreleri, sıcaklıklar ve elüsyon profilleri

ve fraksiyon seçimi, ara maddenin saklanması) verilmelidir. 3.2.S.2.4'de bahsedildiği gibi spesifikasyonların belirlendiği kritik adımlar belirtilmelidir.

Akış şemasında belirtilen her bir proses basamağı tarif edilmelidir. Tarifte, örneğin, ölçek, tampon maddeler ve diğer belirteçler (ayrıntıları 3.2.S.2.3'de verilmiştir), önemli ekipman (ayrıntıları 3.2.A.1'de verilmiştir) ve materyaller hakkında bilgiler içermelidir. Membranlar ve kromatografi reçineleri gibi materyaller için kullanma ve yeniden kullanma koşulları hakkında bilgi verilmelidir (Ekipman bilgileri; 3.2.A.1, sütunların ve membranların yeniden kullanılması ve yeniden üretilmesine ilişkin validasyon çalışmaları 3.2.S.2.5). Tarifte proses basamakları, ekipman ve ara maddeler için kabul kriterleri ile birlikte proses kontrolleri (in-proses testler ve işlem parametreleri dahil) yer almalıdır. (Ayrıntılar 3.2.S.2.4'de).

Herhangi bir ara veya etkin maddenin yeniden işlenme prosedürleri, kriterleriyle birlikte tarif edilmelidir (Ayrıntılar 3.2.S.2.5'de verilmelidir).

Materyalleri; adımlar, ekipman, alanlar ve binalar arasında taşımak için kullanılan usuller ile sevkiyat ve saklama koşullarına ilişkin bilgiler verilmelidir (Sevkiyat ve saklamayla ilgili bilgiler 3.2.S.2.4'de verilmiştir).

Dolum, saklama ve nakliyat (sevkiyat)

Etkin maddenin dolum prosedürü, proses kontrolleri (in-proses testler ve işlem parametreleri dahil) ve kabul kriterleri verilmelidir. (Ayrıntılar 3.2.S.2.4'de). Etkin maddenin saklanmasında kullanılan kap kapak sistem/sistemleri (ayrıntılar 3.2.S.6'da verilmiştir) ve etkin maddenin saklama ve sevkıyat koşulları tarif edilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: " İnsan veya Hayvan Kaynaklı Hücre Sıralarından Elde Edilen Biyoteknoloji Ürünlerinin Viral Güvenlik Değerlendirmesi, "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: r-DNA'dan elde edilen Protein Ürünlerinin Üretiminde kullanılan Hücrelerdeki Ekspresyon Yapısının Analizi" ve "Biyoteknolojik/Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.S.2.3 Materyallerin Kontrolü (isim, üretici)

Etkin maddenin üretiminde kullanılan materyaller (örn. hammaddeler, başlangıç maddeleri, çözeltiler, belirteçler, katalistler) her bir materyalin süreçte nerede kullanılacağını tespit edecek şekilde sıralanmalıdır. Bu maddelerin kalitesi ve kontrolüyle ilgili bilgi verilmelidir. Gerekliyse, materyallerin (biyolojik kaynaklı maddeler, örneğin, media bileşenleri, monoklonal antikorlar, enzimler dahil) amaçlanan kullanımına uygun standartları karşıladığını gösteren bilgiler (beklenmedik ajanların temizlenmesi veya kontrolü dahil) verilmelidir. Biyolojik kaynaklı maddeler için kaynağı, üretimi ve karakterizasyonuyla ilgili bilgi verilebilir (hem NCE (YENİ ETKİN MADDE) hem de Biyoteknolojik ürünler için ayrıntılar 3.2.A.2'dedir)

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"
Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni Etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar-Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri" ve "Biyoteknolojik/Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar: Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri", "Beşeri Biyolojik Tıbbi Ürünlerin üretiminde bovin serumunun kullanımı"

Biyoteknolojik ürünler:

Biyolojik Menşeli Kaynak ve Başlangıç Maddelerinin Kontrolü

Biyolojik kaynaklı maddelerin viral güvenlik bilgilerinin özetleri verilmelidir (ayrıntılar 3.2.A.2'de verilmiştir).

Hücre katmanının kaynağı, tarihçesi ve üretimi

Hücre katmanının kaynağına ve hücreleri genetik olarak değiştirmede kullanılan ve Ana Hücre Bankasını geliştirmekte kullanılan ilk hücre klonuna dahil edilen ekspresyon yapısının analizi hakkındaki bilgiler CPMP-ICH kılavuzları, Q5B ve Q5D'de tarif edildiği gibi verilmelidir.

Hücre banka sistemi, karakterizasyon ve test

Hücre banka sistemi, kalite kontrol faaliyetleri ve üretim ve saklama sırasındaki hücre sırası stabilitesi hakkındaki bilgiler (Ana ve Çalışan Hücre Bankasını/Bankalarını üretmede kullanılan prosedürler dahil), CPMP-ICH kılavuzları Q5B ve Q5D'de tarif edildiği gibi verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları:" İnsan veya Hayvan Kaynaklı Hücre Sıralarından Elde Edilen Biyoteknolojik Ürünlerinin Viral Güvenlik Değerlendirmesi, "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: r-DNA'dan elde edilen Protein Ürünlerinin Üretiminde kullanılan Hücrelerdeki Ekspresyon Yapısının Analizi" "Biyoteknolojik Ürünlerinin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Kararlılığı" "Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin üretiminde Kullanılan Hücre Katmanlarının Elde Edilmesi ve Karakterizasyonu"

3.2.S.2.4 Kritik Adımlar ve Ara Maddelerin Kontrolleri (isim, üretici)

Kritik Adımlar: Sürecin kontrol edilmesini sağlamak için üretim sürecinin 3.2.S.2.2'de belirtilen kritik adımlarında yapılan testler ve kabul kriterleri (deneysel veriler dahil gerekçeleriyle birlikte) verilmelidir.

Ara maddeler: Süreç sırasında izole edilen ara maddelerin kalitesi ve kontrolüne ilişkin bilgiler verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni Etkin Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri" ve "Biyoteknolojik/Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar: Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"

Biyoteknolojik ürünler için ek olarak: Saklama koşullarını destekleyen stabilite verileri temin edilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzu: "Biyoteknoloji Ürünlerinin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Kararlılık Testi" .

3.2.S.2.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirme (isim, üretici)

Aseptik proses ve sterilizasyon için proses validasyonu ve/veya değerlendirme çalışmaları verilmelidir.

Biyoteknolojik ürünler:

Üretim prosesinin (yeniden işleme adımları dahil) amacına uygun olduğunu göstermek ve kritik proses kontrolleri (işlem parametreleri ve in-proses testler) ve kritik üretim basamaklarının limitlerine (örneğin, hücre kültürü, hasat, saflaştırma ve değişiklik) ilişkin seçimleri desteklemek için validasyon ve değerlendirme çalışmaları hakkında yeterli bilgi verilmelidir.

Çalışmayı yürütme planı tarif edilmeli ve yapılan çalışmadan (çalışmalardan) elde edilen bulgular, analizler ve varılan sonuçlar verilmelidir. Analitik prosedürler ve mukabil validasyon çapraz referans olarak gösterilmeli (örn. 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.3) veya kritik proses kontrolleri ve kabul kriterlerinin seçilmesinin bir parçası olarak verilmelidir.

Viral kontaminasyonu ortadan kaldırmaya veya inaktive etmeye yönelik üretim basamakları için değerlendirme çalışmalarından elde edilen bilgiler 3.2.A.2'de verilmelidir.

3.2.S.2.6 Üretim Prosesi Gelişimi (isim, üretici)

NCE (YENİ ETKİN MADDE):

Klinik harici, klinik, ölçek büyütme, pilot ve varsa üretim ölçek serilerinin üretiminde kullanılan etkin maddenin üretim prosesinde ve/veya üretim yerinde yapılan önemli değişiklikler tarif edilmeli ve tartışılmalıdır.

3.2.S.4.4. bölümdeki etkin madde verileri referans olarak gösterilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzu:"Safsızlık testlerine ilişkin kılavuz: yeni etkin maddelerdeki safsızlıklar".

Biyoteknolojik ürünler:

3.2.S.2.2'de tarif edildiği gibi üretim prosesinin nasıl geliştirildiği anlatılmalıdır. Ruhsatlandırma başvurusunu desteklemek için kullanılan etkin madde serilerinin üretiminde yapılan değişikliklerin (örneğin, klinik dışı veya klinik çalışmalar) tarifi, mesela proses veya kritik ekipmanda yapılan değişiklikleri kapsamalıdır. Değişikliğin nedeni açıklanmalıdır. Değişikliğe ilişkin olarak geliştirme sırasında, üretilen etkin madde serilerine dair ilgili bilgiler, örneğin seri numarası, üretim ölçeği ve kullanımı (örn. stabilite, klinik harici, referans madde) verilmelidir.

Değişikliğin önemi etkin maddenin (ve/veya duruma göre ara maddenin) kalitesini etkileme potansiyeli değerlendirilerek tespit edilmelidir. Önemli addedilen üretim değişiklikleri için etkin maddenin kalitesi üzerindeki etkisini tespit etmek amacıyla ilgili etkin madde serilerinin karşılaştırılmalı analitik testlerinden elde edilen veriler sunulmalıdır (ilave yönlendirme için bkz. Q6B). Testleri seçerken ve sonuçları değerlendirirken, başvurulan gerekçeler dahil olmak üzere, verilerin açıklaması yer almalıdır.

Üretim değişikliklerinin etkin madde (maddeleri) ve mukabil müstahzar(lar) üzerindeki etkisini değerlendirmede kullanılan testler klinik dışı ve klinik çalışmaları da içerebilir. Bu çalışmaların, sunumun diğer modüllerindeki yerleri çapraz referans olarak gösterilmelidir.

3.2.S.4.4. kısımda verilen etkin madde verileri referans olarak gösterilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri" "Aktif etkin madde olarak biyoteknolojik yöntem ile elde edilen proteinler içeren tıbbi ürünlerin karşılaştırılabilirliği"

3.2.S.3 Karakterizasyon (isim, üretici)

3.2.S.3.1 Yapının ve Diğer Özelliklerin Açıklanması (isim, üretici)

NCE (YENİ ETKİN MADDE):
Örneğin sentetik yol ve spektral analizlere dayanan yapının teyidi verilmelidir. İzomerizm potansiyeli, sterokimya tespiti veya polimorf oluşturma potansiyeli gibi konularla ilgili bilgiler de verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni Etkin Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Şartnameler – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası"

Biyoteknolojik ürünler:
Arzu edilen ürün ve ürünle ilgili maddeler için primer, sekonder ve daha üst kademedeki yapı, çeviri sonrası formlar (örn. glikoformlar), biyolojik aktivite, saflık ve immünokimyasal özellikler hakkında bilgi verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.S.3.2 Safsızlıklar (isim, üretici)

Safsızlıklar hakkında bilgi verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Safsızlıkların testlerine ilişkin kılavuz: yeni etkin maddelerde safsızlıklar","Safsızlıklar: artık çözeltiler" "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin stabiletisi" "Yeni Etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri", "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için spesifikasyonlar- Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP – Kılavuzları : Farmakope'de yer alan maddelerin safsızlık kontrolleri

3.2.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü (isim, üretici)

3.2.S.4.1 Spesifikasyon (isim, üretici)

Etkin maddenin spesifikasyonu verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni Etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar: Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

"Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar: - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzları: "Yeni Etkin Madde Kimyası" ve "Etkin Madde Kimyası" ve farmakope'de yer alan maddelerin safsızlık kontrolleri

3.2.S.4.2 Analitik Prosedürler (isim, üretici)

Etkin madde testlerinde kullanılan analitik prosedürler verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji" "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzları: Farmakope yer alan maddelerin safsızlık kontrolü

3.2.S.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (isim, üretici)

Etkin madde testlerinde kullanılan analitik prosedürlere ilişkin deneysel veriler dahil analitik validasyon bilgileri verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji" "Analitik prosedürlerin validasyonu: metodoloji", "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri", "Biyolojik Menşeli Örnekler Üzerindeki Testler"

3.2.S.4.4 Seri Analizleri (isim, üretici)

Seri tarifleri ve seri analizlerinin sonuçları verilmelidir

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Safsızlık testlerine ilişkin kılavuz: yeni etkin maddelerdeki safsızlıklar", "Safsızlıklar: artık çözeltiler", "Yeni Etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri", "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.S.4.5 Spesifikasyonun Gerekçelendirilmesi (isim, üretici)

Etkin maddenin spesifikasyonunun gerekçelendirilmesi gösterilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Safsızlık testlerine ilişkin kılavuz: yeni etkin maddelerde safsızlıklar", "Safsızlıklar: artık çözeltiler","Yeni etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri", "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzları: Farmakope yer alan maddelerin safsızlık kontrolü

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

Etkin maddenin test edilmesinde kullanılan referans standartları veya referans maddeleri verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzu: "Yeni Etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri" "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

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

Her bir ana ambalaj bileşeninin yapısındaki malzemeler ve bunların spesifikasyonları dahil olmak üzere kap kapak sisteminin (sistemlerinin) bir tarifi verilmelidir. Bu spesifikasyonlarda tarifler ve tanımlar (ve uygun olan yerlerde çizimleriyle birlikte kritik boyutlar) yer almalıdır. Farmakope dışı yöntemler (validasyon ile birlikte) uygun olan yerlere dahil edilmelidir.

Fonksiyonel olmayan, sekonder ambalaj bileşenleri için (örneğin ilave koruma sağlamayanlar) yalnızca kısa bir tarif verilmelidir. Fonksiyonel sekonder ambalaj bileşenleri için ilave bilgi verilmelidir.

Örneğin, malzeme seçimi, nem ve ışıktan korunma, bileşimindeki maddelerinin etkin madde ile geçimliliği, kap ile sorpsiyon ve ayrılma dahil ve/veya bileşimindeki maddelerinin güvenliği açısından uyumluluğu tartışılmalıdır.

3.2.S.7 Stabilite (isim, üretici)

3.2.S.7.1 Stabilite Özeti ve Sonuçlar (isim, üretici)

Yürütülen çalışmaların türleri, başvurulan protokoller ve çalışmaların sonuçları özetlenmelidir. Özette örneğin zorlamalı degradasyon çalışmalarından gerilim koşullarına kadar yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular ile saklama koşulları ve yeniden test tarihi veya raf ömrüyle ilgili sonuçlar yer almalıdır.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Stabilite test kılavuzları:Yeni etkin maddeler ve müstahzarların stabilite testleri" "Stabilite testi: etkin maddeler ve ürünlerinin fotostabilite testleri" "Stabilite verilerinin değerlendirilmesi", "ruhsatlandırmadaki tip II değişikliğe ilişkin stabilite testleri hakkında" "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Stabilitesi"

Referans CPMP-Kılavuzu: "Yeni Etkin Madde Kimyası" "Etkin Madde Kimyası", "Ürün özelliklerinde tıbbi ürünlerin ve etkin maddelerin saklama koşullarının beyanı hakkına "mevcut etkin maddelerin ve ilgili bitmiş ürünlerin stabilite testleri hakkında".

3.2.S.7.2 Onay sonrası Stabilite Protokolü ve Stabilite Taahhüdü (isim, üretici)

Onay sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Stabilite test kılavuzları: yeni etkin maddeler ve müstahzarların stabilite testleri" , "ruhsatlandırmadaki tip II değişikliğe ilişkin stabilite testleri

hakkında" "Stabilite verilerinin değerlendirilmesi", "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Stabilitesi"

Referans CPMP-Kılavuzu: "mevcut etkin maddelerin ve ilgili bitmiş ürünlerin stabilite testleri hakkında".

3.2.S.7.3 Stabilite Verileri (isim, üretici)

Stabilite çalışmalarının sonuçları (örneğin, zorlamalı degradasyon çalışmaları ve gerilim koşulları) tablolu, grafik veya anlatım gibi uygun şekilde sunulmalıdır. Verilerin hazırlanmasında ve bu prosedürlerin validasyonunda kullanılan analitik prosedürlere ilişkin bilgi verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Stabilite test kılavuzu: yeni etkin maddeleri ve müstahzarların stabilite testleri" "Stabilite testi: yeni etkin maddeleri ve müstahzarların fotostabilite testleri", "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji", "Analitik prosedürlerin validasyonu: metodoloji", "ruhsatlandırmada tip II değişikliğe ilişkin stabilite testleri hakkında", "Stabilite verilerinin değerlendirilmesi", "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Stabilitesi"

Referans CPMP-Kılavuzu: "mevcut etkin maddelerin ve ilgili bitmiş ürünlerin stabilite testleri hakkında".

3.2.P. MÜSTAHZAR (İSİM, DOZAJ FORMU)

3.2.P.1 Müstahzarın Tanımı ve Kompozisyonu (isim, dozaj formu)

Müstahzarın ve bileşiminin bir tarifi verilmelidir. Verilen bilgi, örneğin, aşağıdakileri kapsamalıdır:

- Dozaj formunun tarifi[2];
- Bileşim, yani, dozaj formunun tüm bileşenlerinin listesi, birim bazında miktarları (varsa aşırılıklarla birlikte), bileşimlerin işlevleri ve kalite standartlarına referanslar (örn. farmakope monografları veya üreticinin spesifikasyonları);
- Eşlik eden rekonstitüsyon çözeltilerinin tarifi
- Dozaj formu ve varsa eşlik eden rekonstitüsyon çözeltisi kap kapak tipi

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni Etkin Maddeler ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Spesifikasyonlar – Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri" "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

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

[2] Eşlik eden rekonstitüsyon çözeltileri ile (sulandırıcılarla) birlikte sunulan bir müstahzar için, sulandırıcı(lar) ile ilgili bilgilerin, uygun olduğunda, ayrı bir "P" bölümünde verilmesi gerekir.

Farmasötik Gelişim bölümü, dozaj formunun, formülün, üretim sürecinin, kap kapak sisteminin, mikrobiyolojik özelliklerin ve kullanma talimatlarının başvuruda belirtilen amaca uygun olduğunu tespit etmek için yürütülen çalışmaların geliştirilmesi hakkında bilgi içermelidir. Burada tarif edilen çalışmalar spesifikasyonlara göre yürütülen rutin kontrol testlerinden ayrıdır. Ek olarak, bu bölümde formül ile serinin çoğaltılabilme özelliğini, ürünün performansını ve müstahzarın kalitesini etkileyebilen süreç özellikleri (kritik parametreler) tespit ve tarif edilmelidir. Farmasötik gelişim bölümünün içinde veya ekinde spesifik çalışmalar veya yayınlanan literatürden elde edilen destekleyici veriler ve sonuçları kullanılabilir. İlave destekleyici bilgiler için başvurunun ilgili klinik dışı veya klinik bölümleri referans olarak gösterilebilir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Farmasötik gelişim hakkında" "Farmasötik Gelişime ek – Sterilizasyon yöntemlerinin seçiminde kullanılan Karar Ağaçları", "Biyoteknolojik ve Biyolojik Ürünler İçin Farmasötik Gelişim – Farmasötik Gelişime Ek NfG"

Referans CPMP Kılavuzu: "biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışması"

3.2.P.2.1 Müstahzar bileşenleri (isim, dozaj formu)

3.2.P.2.1.1 Etkin madde (isim, dozaj formu)

Etkin maddenin 3.2.P.1.'de sıralanan yardımcı maddeler ile uyumluluğu açıklanmalıdır. Ayrıca etkin maddenin, müstahzarın performansını etkileyebilecek önemli fizikokimyasal özellikleri (örneğin, su içeriği, çözünebilirlik, partikül büyüklüğü dağılımı, polimorfik veya katı hal şekli) açıklanmalıdır.

Kombinasyon ürünlerinde etkin maddelerin birbiriyle uyumluluğu tartışılmalıdır.

3.2.P.2.1.2 Yardımcı Maddeler (isim, dozaj formu)

3.2.P.1'de sıralanan yardımcı maddelerin seçimi, konsantrasyonları, müstahzarın performansını etkileyebilen karakteristikleri herbirinin fonksiyonları açısından açıklanmalıdır.

Referans CPMP Kılavuzu: "Tıbbi bir ürünün ruhsat başvuru dosyasındaki yardımcı maddeler"

3.2.P.2.2 Müstahzar (isim, dozaj formu)

3.2.P.2.2.1 Formülasyon Gelişimi (isim, dozaj formu)

Önerilen uygulama yolu ve kullanımı dikkate alınarak müstahzarın gelişimini tarif eden kısa bir özet verilmelidir. Klinik formüller ile 3.2.P.1'de tarif edilen formül (yani bileşim) arasındaki farklar tartışılmalıdır. Uygun yerlerde, karşılaştırmalı in vitro çalışmalardan (örn. çözünürlük) veya karşılaştırmalı in vivo çalışmalardan (örn. biyoeşdeğerlilik) elde edilen sonuçlar tartışılmalıdır.

3.2.P.2.2.2 Eksez-Doz (isim, dozaj formu)

3.2.P.1'de tarif edildiği gibi formüldeki (formüllerdeki) eksez dozların gerekçeleri belirtilmelidir.

3.2.P.2.2.3 Fizikokimyasal ve Biyolojik Özellikler (isim, dozaj formu)

Müstahzarın performansına ilişkin, pH, iyonik güç, çözünürlük, yeniden dağılma, yeniden oluşma, partikül büyüklüğü dağılımı, agregasyon, polimorfizm, reolojik özellikler, biyolojik aktivite veya potens ve/veya immünolojik aktivite gibi parametreler ele alınmalıdır.

3.2.P.2.3 Üretim Proses Gelişimi (isim, dozaj formu)

3.2.P.3.3'de tarif edilen üretim prosesinin nasıl seçildiği ve optimize edildiği ve özellikle de kritik yönleri açıklanmalıdır. Uygun olan yerlerde sterilizasyon yöntemi açıklanmalı ve gerekçeleri verilmelidir.

Pivotal klinik serileri üretmekte kullanılan üretim proses (prosesleri) ile 3.2.P.3.3'de tarif edilen prosesin arasında bulunan ve ürünün performansını etkileyebilen farklar tartışılmalıdır.

Referans CPMP Kılavuzu: "Etkin ilaç maddesi olarak biyoteknoloji ile elde edilen proteinler içeren tıbbi ürünlerin karşılaştırılabilirliği"

3.2.P.2.4 Kap Kapak Sistemi (isim, dozaj formu)

Müstahzarın saklanmasında, nakledilmesinde (sevkiyat) ve kullanılmasında faydalanılan (3.2.P.7'de tarif edilen) kap kapak sisteminin uygunluğu açıklanmalıdır. Bu açıklamada örneğin seçilen malzemeler, nem ve ışıktan koruma, bileşimindeki maddelerin dozaj formuna uygunluğu (kaba sorpsiyonu ve kaptan sızma dahil), bileşimindeki maddelerin güvenliği ve performansı (örneğin, müstahzarın bir parçası olarak sunulduğunda dozun tekrarlanabilirliği) değerlendirilmelidir.

3.2.P.2.5 Mikrobiyolojik Özellikler (isim, dozaj formu)

Uygun olan yerlerde dozaj formunun mikrobiyolojik özellikleri tartışılmalıdır. Örneğin, steril olmayan ürünlerin test edilmesinde mikrobiyal limitlerin kullanılmamasının nedeni ve antimikrobiyal koruyucular içeren ürünlerdeki koruyucu sistemlerin nasıl seçildiği ve ne derecede etkili olduğu bu tartışmalara dahil olmalıdır. Steril ürünlerde, mikrobiyal kontaminasyonu engelleyen kap kapak sisteminin bütünlüğü ele alınmalıdır.

Referans CPMP Kılavuzu:"Tıbbi ürünlerde antioksidan ve koruyucuların kullanılmasına ilişkin kılavuz"

3.2.P.2.6 Geçimlilik (isim, dozaj formu)

Ürününün beraberinde verilen rekonstitüe edici (sulandırıcılar) veya dozlama cihazlarıyla geçimliliği (örneğin etkin maddenin solüsyon içinde presipitasyonu, enjeksiyon kanalları üzerinde sorpsiyon, stabilite) etiketlendirme için uygun ve destekleyici bilgi verecek şekilde ele alınmalıdır.

3.2.P.3 Üretim (isim, dozaj formu)

3.2.P.3.1 Üretici/Üreticiler (isim, dozaj formu)

Sorumlu kişiler de dahil olmak üzere, her bir üreticinin ismi, adresi ve sorumluluğu ve üretim ve testte yer alan önerilen her bir üretim yeri veya tesisi verilmelidir.

Referans CPMP Kılavuzu "Bitmiş dozaj formunun üretimine ilişkin"

3.2.P.3.2 Seri Formülü (isim, dozaj formu)

Üretim sürecinde kullanılacak dozaj formunun tüm bileşenlerinin bir listesini, eksez dozlarla birlikte bu bileşenlerin seri başına düşen miktarlarını içeren bir seri formülü ve bunların kalite standartlarına bir referans verilmelidir.

Referans CPMP Kılavuzu: "Bitmiş dozaj formunun üretimine ilişkin"

3.2.P.3.3 Üretim Prosesinin ve Proses Kontrollerinin tarifi (isim, dozaj formu)

Proses basamaklarının ve maddelerin sürece nerede girdiğini gösteren bir akış şeması sunulmalıdır. Proses kontrollerinin, ara madde testlerinin veya bitmiş ürün kontrollerinin yapıldığı kritik basamaklar ve noktalar tespit edilmelidir.

Ambalajlama dahil olmak üzere üretim prosesinin basamaklarının sıralamasını ve üretim ölçeğini gösteren bir anlatım yer almalıdır. Ürünün kalitesini doğrudan etkileyen yeni prosesler veya teknolojiler ve ambalajlama operasyonları daha ayrıntılı şekilde tarif edilmelidir. Ekipman uygun olan yerlerde en azından türüne (örneğin, tumble blender, hat içi homojenleştirici) ve çalışma kapasitesine göre tanımlanmalıdır.

Proses içindeki basamaklar için zaman, sıcaklık veya pH gibi uygun proses parametreleri tanımlanmalıdır. Beraberindeki sayısal değerler beklenen aralık olarak sunulabilir. Kritik basamaklara ilişkin nümerik aralıkların gerekçeleri 3.2.P.3.4. bölümde belirtilmelidir. Belli durumlarda çevre koşulları (örn. efervesan ürün için düşük nem) belirtilmelidir.

Maddelerin yeniden işlenmesine ilişkin önerilerin gerekçeleri verilmelidir. Bu gerekçeleri destekleyen veriler referans olarak gösterilmeli veya bu bölümde yer almalıdır (3.2.P.3.3)

Ayrıca Biyoteknolojik ürünler söz konusu olduğunda uygunsa, tesisler için 3.2.A.1.'e bkz.

Referans CPMP Kılavuzu: "Bitmiş dozaj formunun üretimine ilişkin"

3.2.P.3.4 Kritik Basamakların ve Ara Maddelerin Kontrolleri (isim, dozaj formu)

Kritik Basamaklar: Prosesin kontrol edilmesini sağlamak için üretim prosesinin 3.2.P.3.3. kısmında tespit edilen kritik basamaklarda yapılan testler ile kabul kriterler (deneysel veriler dahil olmak üzere gerekçeleri ile birlikte) verilmelidir.

Ara Maddeler: Süreç sırasında izole edilen ara maddelerin kalitesi ve kontrolüyle ilgili bilgi verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji" "Analitik yöntemlerin validasyonu: metodoloji", "Spesifikasyonlar: Yeni Etkin Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar – Kimyasal Maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri" "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzu: "Bitmiş dozaj formunun üretimine ilişkin"

3.2.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirme (isim, dozaj formu)

Üretim prosesinde kullanılan kritik basamaklar veya kritik tahliller için yapılan validasyonu ve/veya değerlendirme çalışmalarının tarifi, dokümantasyonu ve sonuçları (örneğin, sterilizasyon sürecinin veya aseptik işlem veya dolum validasyonu) verilmelidir. Gerekirse viral güvenlik değerlendirme 3.2.A.2'de verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzu: "Biyoteknolojik/ Biyolojik ürünler için Spesifikasyon - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzları: "Bitmiş dozaj formunun üretimine ilişkin" "Proses Validasyonu" "Parametrik Salım"

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

Referans CPMP Kılavuzları: "Bir tıbbi ürünün ruhsat başvuru dosyasındaki yardımcı maddeler." "Tıbbi ürünlerde antioksidan ve koruyucuların kullanılmasına ilişkin kılavuz"

3.2.P.4.1 Spesifikasyonlar (isim, dozaj formu)

Yardımcı maddelerin spesifikasyonları verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: " "Spesifikasyonlar: Yeni İlaç Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar – Kimyasal Maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri" "Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.4.2 Analitik Prosedürler (isim, dozaj formu)

Uygun olan yerlerde yardımcı maddelerin testlerinde kullanılan analitik prosedürler verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji",

"Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (isim, dozaj formu)

Yardımcı maddelerin testlerinde kullanılan analitik prosedürler için deneysel veriler dahil analitik validasyon bilgileri uygun yerlerde verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji" "Analitik yöntemlerin validasyonu: metodoloji","Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürler ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.4.4 Spesifikasyon gerekçelendirilmesi (isim, dozaj formu)

Önerilen yardımcı madde spesifikasyonlarının gerekçeleri uygun yerlerde verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Safsızlıklar: artık çözeltiler", "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.4.5 Beşeri veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler (isim, dozaj formu)

İnsan veya hayvan kaynaklı yardımcı maddelerde, beklenmedik ajanlarla ilgili bilgi verilmelidir (örneğin, kaynaklar, spesifikasyonlar; yapılan testlerin tanımlanması; viral güvenlik verileri). (Ayrıntılar 3.2.A.2'de sunulmuştur).

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: " İnsan veya Hayvan Kaynaklı Hücre Sıralarından Elde Edilen Biyoteknoloji Ürünlerinin Viral Güvenlik Değerlendirmesi, "Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin üretiminde Kullanılan Hücre Katmanlarının Türemesi ve Karakterizasyonu" "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik, Biyolojik ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP/CVMP Kılavuzu: "Beşeri ve Veterinerlikte Kullanılan Tıbbi Ürünler aracılığıyla Hayvani Süngerimsi Ensefalopati Ajanlarının Aktarılması Riskinin En Aza İndirilmesine İlişkin Kılavuz Notu"

3.2.P.4.6 Yeni yardımcı maddeler (isim, dozaj formu)

Bir müstahzarda ilk kez kullanılan veya yeni bir uygulama yolunda kullanılan yardımcı maddeler için üretim, karakterizasyonu ve kontrolleriyle ilgili tüm bilgiler, destekleyici güvenlilik verilerine (klinik harici ve/veya klinik) çapraz referanslar ilaç maddesi formatına göre verilmelidir (Bilgiler 3.2.A.3'de).

Referans CPMP Kılavuzu: "Farmasötik Gelişime ilişkin"

3.2.P.5. Müstahzarın kontrolü (isim, dozaj formu)

Referans CPMP Kılavuzu: "Bitmiş ürünlerin Spesifikasyonları ve Kontrol Testleri"

3.2.P.5.1 Spesifikasyon/spesifikasyonlar (isim, dozaj formu)

Müstahzarın Spesifikasyon/spesifikasyonları verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni müstahzarlarda safsızlıklar", "Spesifikasyonlar - Yeni İlaç Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar-kimyasal maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri","Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/ Biyolojik ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.5.2 Analitik Prosedürler (isim, dozaj formu)

Müstahzarın test edilmesinde kullanılan analitik usuller verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji", "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/ Biyolojik ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (isim, dozaj formu)

Müstahzarın test edilmesinde kullanılan analitik prosedürler için deneysel veriler dahil analitik validasyon bilgileri verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji" , "Analitik prosedürlerin validasyonu: metodoloji", "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/ Biyolojik ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.5.4 Seri Analizleri (isim, dozaj formu)

Serilerin tanımı ve seri analizleri sonuçları verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni müstahzarlarda safsızlıklar", "Safsızlıklar: artık çözeltiler", "Spesifikasyonlar: Yeni İlaç Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar-kimyasal maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri", "Biyoteknolojik/ Biyolojik ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.5.5 Safsızlıkların Karakterizasyonu (isim, dozaj formu)

Daha önce "3.2.S.3.2 Safsızlıklar" bölümünde verilmediyse, safsızlıkların karakterizasyonu hakkında bilgi verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni müstahzarlarda safsızlıklar", "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Stabilite testi", "Spesifikasyonlar: Yeni İlaç Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri", "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/ Biyolojik Ürünleri için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

3.2.P.5.6 Spesifikasyon/ların Gerekçelendirilmesi (isim, dozaj formu)

Önerilen müstahzar spesifikasyon/ların gerekçeleri verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Yeni müstahzarlarda safsızlıklar","Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Stabilite testi", "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/ Biyolojik Ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

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

Daha önce "3.2.S.5 Referans Standartlar veya Materyellere" bölümünde verilmediyse, müstahzarın test edilmesinde kullanılan referans standartları veya referans materyallerle ilgili bilgi verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin Stabilite testi" "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik, Biyolojik Ürünler için Spesifikasyonlar - Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

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

Her bir ana ambalaj bileşeninin yapısındaki malzemeler ve bunların spesifikasyonları dahil olmak üzere kap kapak sistemlerinin bir tarifi verilmelidir. Bu spesifikasyonlarda tarifler ve tanımlar (ve uygun olan yerlerde, çizimleriyle birlikte kritik boyutlar) yer almalıdır. Farmakope dışı yöntemler (validasyonu ile birlikte) uygun olan yerlere dahil edilmelidir.

Fonksiyonel olmayan, sekonder ambalaj bileşenleri için (örneğin, ürünün ne ilave korunmasını sağlayanlar ne de dağılmasına sebep olanlar) yalnızca kısa bir tarif verilmelidir. Fonksiyonel sekonder ambalaj bileşenleri için ilave bilgi verilmelidir.

Uygun bilgiler 3.2.P.2'de yer almalıdır.

Referans CPMP Kılavuzu: "Plastik Primer Ambalaj Malzemeleri"

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

Referans CPMP Kılavuzu: "Kısa süreli stabilite testlerine ilişkin – braketleme ve matriksleme"

3.2.P.8.1 Stabilite Özeti ve Sonuç (isim, dozaj formu)

Yürütülen çalışmaların türleri, başvurulan protokoller ve çalışmaların sonuçları özetlenmelidir. Özette örneğin saklama koşulları ve raf ömrüyle ve, uygun olduğunda, kullanım sırasındaki saklama koşulları ve raf ömrüyle ilgili sonuçlar yer almalıdır.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Stabilite testi kılavuzları: yeni ilaç maddeleri ve ürünlerinin stabilite testleri","Stabilite testi: yeni ilaç maddeleri ve ürünlerinin fotostabilite testleri", "Yeni müstahzarlarda safsızlıklar", "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin Stabilite testi","Spesifikasyonlar- Yeni İlaç Maddeleri ve Yeni Müstahzarlar - Kimyasal Maddeler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

"Referans CPMP-Kılavuzları:"Mevcut etken maddelerin ve ilgili bitmiş ürünlerin stabilite testlerine ilişkin","İlk kez açıldıktan veya rekonstitüsyondan sonra beşeri steril

ürünlerin maksimum raf ömrüne ilişkin",“Ürün özelliklerinde tıbbi ürünlerin ve etken maddelerin saklama koşullarının beyanına ilişkin", "beşeri tıbbi ürünlerin kullanım sırasında stabilite testleri"

3.2.P.8.2 Onay sonrası Stabilite Protokolü ve Stabilite Taahhüdü (isim, dozaj formu)

Onay sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü verilmelidir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Stabilite testi kılavuzları: yeni ilaç maddeleri ve ürünlerinin stabilite testi",“Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi:Biyoteknolojik/Biyolojik ürünlerin Stabilite testi"

Referans CPMP Kılavuzu: "Mevcut etken maddelerin ve ilgili bitmiş ürünlerin stabilite testi hakkında"

3.2.P.8.3 Stabilite Verileri (isim, dozaj formu)

Stabilite çalışmalarının sonuçları (örneğin, tablo, grafik veya anlatım gibi) uygun bir şekilde sunulmalıdır. Verilerin hazırlanmasında ve bu prosedürlerin validasyonunda kullanılan analitik usullere ilişkin bilgi verilmelidir. Safsızların karakterizasyonuna ilişkin bilgi 3.2.P.5.5 te yer almaktadır.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Stabilite testi kılavuzları: yeni ilaç maddeleri ve ürünlerinin stabilite testi" "Stabilite testi: yeni ilaç maddeleri ve ürünlerinin fotostabilite testi", "Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji", "Analitik prosedürlerin validasyonu: metodoloji", "Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin Stabilite testi"

Referans CPMP Kılavuzları: "Mevcut etken maddelerin ve ilgili bitmiş ürünlerin stabilite testi ilişkin", "Beşeri tıbbi ürünlerin kullanım sırasındaki stabilite testi"

3.2.A İLAVELER

3.2.A.1 Tesisler ve Ekipman (isim, üretici)

Biyoteknolojik Ürünler:

Hammaddelerin, personelin, artıkların ve ara maddenin (maddelerin) üretim alanlarına giriş çıkışı dahil olmak üzere üretim akışını gösteren bir şema verilmelidir. Ürünün bütünlüğünün muhafazası açısından önemli olabilecek bitişik alan veya odalarla ilgili bilgiler sunulmalıdır.

Başvuru sahibinin ürünü ile aynı alanda üretilen veya manipüle edilen tüm geliştirmeye dayalı veya onaylı ürünler hakkında da bilgi verilmelidir.

Ürünle temas eden ekipman ve bunun (özel veya çok amaçlı) kullanımına ilişkin özet bir tarif verilmelidir. Uygun olan yerlerde, belirtilen ekipman ve malzemelerin hazırlanması, temizlenmesi, sterilize edilmesi ve saklanmasıyla ilgili bilgi verilmelidir.

Hücre bankalarının hazırlandığı ve ürün üretiminin yapıldığı alanların ve teçhizatın kirlemesini veya çapraz kirlenmesini engellemek için başvurulan usuller (örneğin, temizleme ve üretim programı) ve tesislerin tasarım özellikleri (örneğin, alan sınıflandırmaları) yer almalıdır.

3.2.A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenlik Değerlendirmesi (isim, dozaj formu, üretici)

Beklenmedik ajanlar ile potansiyel kontaminasyona ilişkin riski değerlendiren bilgilere bu bölümde yer verilmelidir.

Viral olmayan beklenmedik ajanlar:

Viral olmayan beklenmedik ajanlardan kaçınılması ve kontrol edilmesine ilişkin ayrıntılı bilgi verilmelidir (örneğin, transmisseble spongiform eNCE (Yeni Etkin Madde)phalopathy (TSE) ajanları, bakteriler, mikoplazma, mantar). Bu bilgiler örneğin hammadde ve yardımcı maddelerin sertifikasyonu ve/veya test edilmesini ve madde, proses ve ajanlar açısından üretim sürecinin kontrol edilmesini kapsayabilir.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin Üretiminde Kullanılan Hücre Katmanlarının Türetilmesi ve Karakterizasyonu", "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik, Biyolojik Ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzu: "Hayvansal Spongiform Ensefelopati Ajanlarının Tıbbi Ürünler Aracılığıyla Aktarılması Riskinin En Aza İndirilmesi"

Viral beklenmedik ajanlar

Bu bölümde viral güvenlik değerlendirme çalışmaları hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. Viral değerlendirme çalışmaları, üretimde kullanılan malzemelerin güvenli olduğunu ve üretim sırasında potansiyel riskleri test etme, değerlendirme ve ortadan kaldırmada kullanılan yaklaşımların uygun olduğunu ispatlamalıdır.

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "İnsan veya Hayvan Kaynaklı Hücre Sıralarından Elde Edilen Biyoteknolojik Ürünlerin Viral Güvenlik Değerlendirmesi", "Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin üretiminde Kullanılan Hücre Katmanlarının Türetilmesi ve Karakterizasyonu", "Spesifikasyonlar: Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzu: "Virüs validasyon çalışmaları: virüslerin inaktivasyonunu ve giderildiğini valide eden çalışmaların tasarımı, katkıları ve yorumu"

Biyolojik Kaynaklı Maddeler

Hayvan veya insan kaynaklı maddelerin (örneğin, biyolojik sıvılar, doku, organlar, hücre sıraları) virolojik güvenliğini sağlamak için gerekli bilgiler verilmelidir (bkz. 3.2.S.2.3 ve 3.2.P.4.5'deki ilgili bilgiler). Hücre sıraları için, hücrelerin potansiyel viral kirlenmesine açısından seçim, test ve güvenlik değerlendirmeleri ve hücre bankalarının viral kalifikasyonu hakkında bilgi verilmelidir (ilgili bilgiler için bkz. 3.2.S.2.3)

Üretimin uygun aşamalarında yapılan testler

Üretim sırasında yapılan virolojik testlerin (örneğin, hücre katmanı, işlenmemiş bulk veya viral temizlik sonrası testler) neden seçildiği açıklanmalıdır. Testin türü, hassasiyeti ve özgünlüğü ve, uygun olduğunda, sıklığı da anlatılmalıdır. Üretimin uygun aşamasında, ürünün viral kontaminasyondan arındığını teyit eden test sonuçları verilmelidir (ilgili bilgiler için bkz. 3.2.S.2.4 ve 3.2.P.3.4)

İşlenmemiş Bulk Üzerinde Yapılan Viral Test

İşlenmemiş bulk üzerinde yapılan viral teste ilişkin sonuçlar Q5A ve Q6B'ye göre verilmelidir.

Viral Temizlik Çalışmaları

Q5A'ya uygun olarak, viral temizliği ve sonuçlarını değerlendirmek üzere kullanılan mantık ve eylem planı ve viral temizlik çalışmalarının sonuçları ve değerlendirmesi sunulmalıdır. Ticari ölçek süreci ile karşılaştırılan ölçeği-azaltılmış modelin validasyonunu; üretim ekipmanları ve malzemelerindeki viral inaktivasyon veya giderme prosedürlerinin yeterliliğini ispatlayan ve virüsleri giderebilen veya inaktive edebilen üretim adımlarını anlatan veriler sunulabilir (ilgili bilgiler için bkz. 3.2.S.2.5 ve 3.2.P.3.5)

Referans CPMP-ICH Kılavuzları: "İnsan veya Hayvan Kaynaklı Hücre Sıralarından Elde Edilen Biyoteknolojik Ürünlerin Viral Güvenlik Değerlendirmesi", "Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin Üretiminde Kullanılan Hücre Katmanlarının Türetilmesi ve Karakterizasyonu", "Şartnameler: Biyoteknolojik/Biyolojik ürünler için Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri"

Referans CPMP Kılavuzu: "Virüs Validasyon Çalışmaları: Virüslerin İnaktivasyonunu ve Giderilmesini Valide Eden Çalışmaların Tasarımı, Katkıları ve Yorumu"

3.2.A.3 Yardımcı maddeler

Modül 3.2.R

Bölgesel Bilgiler

AB için

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

- **Müstahzar İçin 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

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin EK 1'de yer alan bölüme uygunluk,

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 güNCE (Yeni Etkin Madde)llemelerine 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 iNCE (Yeni Etkin Madde)lenmelidir (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[i]

Tıbbi ürün: (icat edilen ismi/INN) **Başvuru sahibi:**
Tabloyu düzenleme tarihi:

Maddenin adı				
Üreticinin ismi ve adresi[ii]				
Maddenin türevi olduğu tür veya doku				
Bahsedilen maddenin kaynak hayvanlarının menşe ülkesi				
Hayvan kaynaklı madde için TSE-Uygunluk Sertifikanız[iii] var mı? Evet ise lütfen sertifikanın sayısını ve tarihini yazın ve bir kopyasını ekleyin.				
Maddenin Kullanılma Şekli	**Etkin Madde)olarak**			
	Yardımcı madde olarak			
	Rutin üretimde kullanılan reagent/kültür medium **bileşeni olarak**			
	Yeni master hücre bankalarının tesisinde kullanılan reagent/kültür medium **bileşeni olarak[iv]**			
	Çalışan hücre bankalarının tesisinde kullanılan reagent/kültür medium **bileşeni olarak**			
	Etkin maddelerin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak			
	Yardımcı maddenin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak			
	Diğer, ayrıntılarıyla yazınız			

[i] Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notu, Ocak 2004 (EMEA/410/01 rev2) veya gelecekteki bir revizyonu
[ii] Hayvan kaynaklı maddenin tedarikçisi/aracısı değil üreticisi belirtilmelidir. Aynı maddenin farklı üreticilerden gelmesi durumunda, her bir üretici için ayrı bir sütun doldurun.
[iii] 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.
[iv] Mevcut master hücre bankalarının tesisinde kullanılan ruminant kaynaklı maddeler Tablo B'de yer almalıdır.

Tablo B: Hayvan kaynaklı diğer maddeler[i]

Tıbbi ürün: (icat edilen ismi/INN) **Başvuru sahibi:**
Tabloyu düzenleme tarihi:

Maddenin ismi				
Üreticinin ismi ve adresi				
Maddenin türevi olduğu tür veya doku				
Bahsedilen maddenin kaynak hayvanlarının menşe ülkesi				
Maddenin Kullanılma Şekli	**Etkin Madde olarak**			
	Rutin üretimde kullanılan reagent/kültür medium **bileşeni olarak**			
	Master hücre bankalarının tesisinde kullanılan reagent/kültür medium **bileşeni olarak**[ii]			
	Çalışan hücre bankalarının tesisinde kullanılan reagent/kültür medium **bileşeni olarak**			
	Etkin maddelerin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak			
	Yardımcı madde olarak			
	Yardımcı maddenin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak			
	Diğer, ayrıntılarıyla yazınız			

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

[ii] Mevcut master hücre bankalarının tesisinde kullanılan ruminant kaynaklı maddeler bu Tablo'da yer almalıdır.

Tablo C: Albümin ve insan dokusundan elde edilen diğer maddeler

Tıbbi ürün: (icat edilen ismi/INN) **Başvuru sahibi:**
Tabloyu düzenleme tarihi:

Maddenin ismi				
Tedarikçisi				
Maddenin türevi olduğu doku				
Bağışın yapıldığı ülke(ler)				
Maddenin bir pazarlama ruhsatı var mı? **Evet ise, Üye Ülkeyi (ülkeleri) ve ruhsat numarasını (numaralarını) yazın**				
Maddenin Kullanılma Şekli	**Etkin Madde olarak**			
	Yardımcı madde olarak			
	Reagent/ kültür medium bileşeni olarak			
	Diğer, ayrıntılarıyla yazınız			

Modül 3.3

Literatür Referansları

Uygun olduğunda, referans gösterilen önemli literatür belirtilmelidir.

Modül 3'e Ek

A- <u>Referans gösterilen kalite kılavuzlarının listesi</u>

Başvuru sahiplerine başvurunun kimyasal, farmasötik ve biyolojik bölümlerini hazırlarken yardımcı olmak amacıyla AB kılavuzlarına referans yapılmıştır. 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 veya Avrupa Komisyonu'nun http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html adresindeki web sitesinde yer alan Cilt 3A'daki "AB'de tıbbi ürünler için uygulanan kurallar" – Eudralex"te bulunabilir.

Bu ek düzenli olarak güncellenecek (Yeni Etkin Madde) olsa da, başvuru sahiplerine aşağıda sıralanan kılavuzların son versiyonlarını veya bunlar üzerinde yapılan eklemeleri görmek için EMEA web sitesine gitmeleri tavsiye edilir.

Genel Kılavuzlar

Doküman Başlığı	Numara/versiyon
Analitik yöntemlerin validasyonu: tanımlar ve terminoloji (Q2A)	CPMP/ICH/381/95
Analitik prosedürlerin validasyonu: metodoloji (Q2B)	CPMP/ICH/281/95
Farmasötik Gelişime ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/155/96
Kuru Toz İnhalatörler	CPMP/QWP/158/96
Farmasötik gelişime ek – sterilizasyon yöntemlerinin seçimi için karar ağaçları	CPMP/QWP/054/98
Kiral etkin maddelerin araştırılması	3CC29a Revizyon 1993
Radyofarmasötiklere ilişkin Kılavuz Notu	3AQ20a Revizyon 1990
Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik ile ilgili araştırmaya ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/EWP/QWP/1401/98
A: Tıbbi Ürünlerin ve B: Etkin maddelerin ürün bilgilerinde Depolama Şartlarının Beyanına İlişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/609/96 rev.1
Kullanma Talimatında Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuzun Revizyonu	CPMP/463/00*

Etkin Madde Kılavuzları

Doküman Başlığı	Sayı/Versiyon
Etkin maddelerin kimyası (Ekim 91)	3AQ5a Revizyon tarihi 1987
Yeni etkin maddelerin kimyasına ilişkin kılavuz notu	CPMP/QWP/130/96 rev 1*
Şizofreni tedavisinde tıbbi ürünlere yönelik klinik araştırmalara ilişkin kılavuz notuna ek – şizofreni için onaylanmış tıbbi ürünlerin depo müstahzarlarının geliştirilmesine yönelik klinik araştırmaların metodolojisi	CPMP/EWP/49/01
Farmakopede yer alan maddelerdeki safsızlıkların kontrolüne ilişkin kılavuz: Avrupa Farmakopisi' nin "Farmasötik Kullanıma Yönelik Maddeler" başlıklı genel monografa ve "Farmasötik Kullanıma Yönelik Maddelerdeki Safsızlıkların Kontrolü" başlıklı genel bölüme uyum	CPMP/QWP/1529/04*
Stabilite testleri: Yeni etkin maddeler ve müstahzarlar için fotostabilite testleri (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Safsızlık testlerine ilişkin Kılavuz Notu: Yeni etkin maddelerdeki safsızlık (CPMP/ICH/142/95' in revizyonu) (Q3A)	CPMP/ICH/2737/99
Safsızlıklar: kalıntı çözücüler (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Safsızlıklara ilişkin Kılavuz Notuna dair doküman: artık çözeltiler (Q3C)	CPMP/ICH/1507/02
Safsızlıklara ilişkin Kılavuz Notu: kalıntı çözücüler. Tetrahidrofuran (THF) ve N-metilpirolidon (NMP) için PDE (Q3C (M))	CPMP/ICH/1940/00
Kılavuz Notu ve spesifikasyonlar – Yeni etkin maddeler ve yeni müstahzarlar– Kimyasal maddeler için test prosedürleri ve kabul kriterleri (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Yeni etkin maddeler ve müstahzarlar için stabilite testlerine ilişkin Kılavuz Notu (Q1A)	CPMP/ICH/2736/99
Etkin maddeler ve müstahzarlar için stabilite testlerine yönelik bracketing ve matriksleme tasarımlarına ilişkin Kılavuz Notu (Q1D) – CPMP/QWP/157/96 yerine	CPMP/ICH/4104/00
Stabilite testlerine ilişkin kılavuz: Mevcut etkin maddeler ve ilgili bitmiş ürünlerin stabilite testleri	CPMP/QWP/122/02 rev 1*
Dosyanın II. bölümünde yer alan 'etkin maddeler için şartlar' özetine ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/297/97
Etkin Madde Master File Prosedürüne İlişkin Kılavuz	CPMP/QWP/227/02*

Tıbbi Ürün Kılavuzları

Doküman Başlığı	**Sayı/versiyon**
Bitmiş ürünlere ilişkin spesifikasyonlar ve kontrol testleri	3AQ11a Revizyon tarihi 1991
Tıbbi ürünlerin üretiminde etilen oksidin kullanımına ilişkin kısıtlamalar	CPMP/QWP/2845/00
Tıbbi ürünlerin üretiminde iyonize edici radyasyon kullanımı	3AQ4a Revizyon tarihi 1991
Plastik primer ambalaj malzemeleri	3AQ10a Revizyon tarihi Şubat 1994
Tıbbi ürünlerde antioksidan ve koruyucu madde kullanımına ilişkin kılavuz	CPMP/QWP/115/95
Tıbbi ürünlerin ruhsat başvuru dosyasında yer alan yardımcı maddeler	3AQ91 Revizyon tarihi Şubat 1994
Stabilite testleri: Yeni ilaç maddeleri ve müstahzarlar için fotostabilite testleri (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Yeni dozaj formları için stabilite testlerine ilişkin şartlar (Q1C)	CPMP/ICH/280/95
Yeni tıbbi ürünlerde safsızlıklar (Q3B (R))	CPMP/ICH/2738/99
Safsızlıklar: artık çözeltiler (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Safsızlıklara ilişkin kılavuz için doküman: artık çözeltiler (Q3C)	CPMP/ICH/1507/02
Kılavuz Notu ve spesifikasyonlar – Yeni ilaç maddeleri ve yeni müstahzarlar- Kimyasal maddeler için test prosedürleri ve kabul kriterleri – (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Stabilite testlerine ilişkin Kılavuz Notu'nun revizyonu: Yeni etkin maddeler ve tıbbi ürünler için stabilite testleri (Q1A (R))	CPMP/ICH/2736/99
Bitmiş ürünün üretimine ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/486/95
İlk kez açıldıktan veya rekonstitüsyondan sonra beşeri steril ürünlerin maksimum raf ömrüne ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/159/96
Yerleşik etkin maddeler ve bitmiş ürünlerin stabilitesine ilişkin Kılavuz	CPMP/QWP/556/96
Ruhsatlandırmada Tip II varyasyon için stabilite testlerine ilişkin Kılavuz	CPMP/QWP/576/96
Ürün özelliklerinde tıbbi ürünlerin depolanma koşullarının bildirimine ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/609/96

Modifiye salımlı ürünlerin kalitesine ilişkin Kılavuz Notu: A. Oral dozaj formları, B. Transdermal dozaj formları Bölüm I (Kalite)	CPMP/QWP/604/96
Proses validasyonuna ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/848/96 EMEA/CVMP/598/99
Beşeri tıbbi ürünlerin kullanımı sırasında gerçekleştirilen stabilite testlerine ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/2934/99
Bitmiş dozaj formunun raf ömrü başlangıcına ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/072/96
Parametrik salıma ilişkin kılavuz notu	CPMP/QWP/3015/99
Farmasötik kullanım amaçlı suyun kalitesine ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/158/01
Tıbbi Gazlara İlişkin Kılavuz – Farmasötik Dokümantasyon	CPMP/QWP/1719/00
Basınçlı ölçülü doz inhalasyon ürünlerinin farmasötik dokümantasyon şartlarına ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/2845/00
İlaç endüstrisinde Yakın Kızıl Ötesi Spektroskopinin kullanımı ve yeni başvurular ve varyasyonlara ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/QWP/3309/01
Stabilite testlerinin değerlendirilmesi (Q1E)	CPMP/ICH/420/02
Ruhsatlandırma için stabilite veri paketi: III. ve IV. İklim Bölgeleri (Q1F)	CPMP/ICH/421/02
İlaç maddeleri ve müstahzarlar için stabilite testlerinin bracketing ve matriksleme tasarımlarına ilişkin Kılavuz Notu (Q1D) – CPMP/QWP/157/96 yerine	CPMP/ICH/4104/00
Stabilite testlerine ilişkin Kılavuz: Mevcut etkin maddeler ve ilgili bitmiş ürünler için stabilite testleri	CPMP/QWP/122/02 rev 1*

B- Biyoteknolojik ürünlere ilişkin kılavuzların referans listesi

Başvuru sahiplerine başvurunun kimyasal, farmasötik ve biyolojik bölümlerini hazırlarken yardımcı olmak amacıyla AB kılavuzlarına referans yapılmıştır. 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 veya Avrupa Komisyonu'nun http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html adresindeki web sitesinde yer alan Cilt 3A'daki "AB'de tıbbi ürünler için uygulanan kurallar" – Eudralex"te bulunabilir.

Bu ek düzenli olarak güncellenecek (Yeni Etkin Madde) olsa da, başvuru sahiplerine aşağıda sıralanan kılavuzların son versiyonlarını veya bunlar üzerinde yapılan eklemeleri görmek için EMEA web sitesine gitmeleri tavsiye edilir.

Genel Kılavuzlar

Doküman Başlığı	**Sayı/versiyon**
Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen tıbbi ürünlerin üretimi ve kalite kontrolü	3AB1a, Revizyon tarihi Aralık 1994
Biyoteknolojik prosesler ile elde edilen sitokin ürünlerin üretimi ve kalite kontrolü	3AB3a, Revizyon tarihi Şubat 1990
Monoklonal antikorların üretimi ve kalite kontrolü	3AB4a, Revizyon tarihi Aralık 1994
Biyolojik beşeri tıbbi ürünlerin üretiminde transgenik hayvanların kullanılması	3AB7a, Revizyon tarihi Aralık 1994
Biyolojik kaynaklı numuneler üzerinde yapılan testler	3AB11a
Vektörler ve genetik değişikliğe uğratılmış somatik hücrelerin üretiminde gen tedavisinin ürün kalitesine ilişkin yönleri	3AB6a, Revizyon tarihi Aralık 1994
Etkin madde olarak biyoteknoloji ile elde edilen proteinler içeren tıbbi ürünlerin karşılaştırılabilirliğine ilişkin kılavuz: Kaliteye ilişkin konular	CPMP/BWP/3207/00/Revizyon 1*
Buzağının işkembesinden yapılan peynir mayası kullanılarak üretilen laktoz: sığır spongiform ensefalopatileri (BSE) ile ilgili risk değerlendirmesi	EMEA/CPMP/571/02
2003/2004 sezonu için grip aşısı bileşimine yönelik AB'nin nihai tavsiyeleri	CPMP/BWP/6011/03

CJD ve plazma türevli ve idrar türevli tıbbi ürünlere ilişkin revize edilmiş CPMP görüşü	CPMP/BWP/2879/02
Batı Nil Virüsü (West Nile Virus) ve plazma türevli tıbbi ürünlere ilişkin görüş	CPMP/BWP/3752/03*
Kısa ürün bilgilerinde yer alan pegile (konjüge) proteinlerin bileşiminin tanımlanmasına ilişkin kılavuz	CPMP/BWP/3068/03*
Plazma-Türevli Tıbbi Ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerinde ve Kullanma Talimatında yer alan bulaşıcı madde Uyarılarına ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/BPWG/BWP/561/03*
Plazma türevli tıbbi ürünlerin özellikle zarfsız virüsler açısından viral güvenliği: BWP ile BPWG'nin tartışma ve tavsiyelerini temsil eden Ek dahil	CPMP/BWP/BPWG/4080/00 CPMP/BWP/BPWG/93/01

Etkin Madde ve Tıbbı Ürün Kılavuzları

Doküman Başlığı	**Sayı/versiyon**
Virüs validasyon çalışmalarına ilişkin Kılavuz Notu: virüslerin inaktivasyonunu ve giderilmesini valide eden çalışmaların tasarımı, katkıları ve yorumu	CPMP/BWP/268/95
Alerjen ürünlere ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/BWP/243/96
Grip aşılarına ilişkin şartların harmonizasyonuna dair Kılavuz Notu	CPMP/BWP/214/96
Hücre kültürüyle inaktive edilen grip aşıları - Grip aşılarına ilişkin şartların harmonizasyonuna dair Kılavuz Notuna ek	CPMP/BWP/2490/00
Pandemik Grip Aşısı için Ruhsatlandırma Başvuru Dosyasının Yapısı ve İçeriğine İlişkin Kılavuz	CPMP/VEG/4717/03*
Canlı zayıflatılmış grip aşılarının geliştirilmesinde dikkate alınması gereken konular	CPMP/BWP/2289/01
Kombine aşıların farmasötik ve biyolojik özelliklerine ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/BWP/477/97

Biyoteknolojik ve biyolojik ürünler için farmasötik gelişim – Farmasötik gelişime ilişkin Kılavuz Notu' na ek (CPMP/QWP/155/96)	CPMP/BWP/328/99
Hayvansal spongiform Ensefelopati Ajanlarının Beşeri ve veterinerliğe yönelik tıbbi ürünler aracılığıyla Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz için ortak CPMP/CVMP TSE revizyonu	EMEA/410/01 rev 2*
Plazma türevli tıbbi ürünlere ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/BWP/269/95, Revizyon 3
Beşeri kullanım için hayvansal immünoglobulin ve immünoseranın üretimi ve kalite kontrolüne ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/BWP/2712/02
Spesifikasyonlara ilişkin Kılavuz Notu: biyoteknolojik /biyolojik ürünler için test prosedürleri ve kabul kriterleri (Q6B)	CPMP/ICH/365/96
Biyoteknolojik ürünlerin kalitesine ilişkin Kılavuz Notu: insan veya hayvan kaynaklı hücre sıralarından türetilen biyoteknolojik ürünlerin viral güvenlik değerlendirmesi (Q5A)	CPMP/ICH/295/95
Biyoteknolojik ürünlerin kalitesine ilişkin Kılavuz Notu: r-DNA türevli protein ürünlerinin üretiminde kullanılan hücre sıralarında ekspresyon yapısı analizi (Q5B)	CPMP/ICH/139/95
Biyoteknolojik ürünlerin kalitesine ilişkin Kılavuz Notu: biyoteknolojik/biyolojik ürünlerin stabilite testleri (Q5C)	CPMP/ICH/138/95
Biyoteknolojik ürünlerin kalitesine ilişkin Kılavuz Notu: biyoteknolojik/biyolojik ürünlerin üretiminde kullanılan hücre katmanlarının türetilmesi ve karakterizasyonu (Q5D)	CPMP/ICH/294/95
Gen Transferine yönelik Tıbbi Ürünlerin Kalitesi, Klinik ÖNCE (Yeni Etkin Madde)si ve Klinik Yönlerine ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/BWP/3088/99
Beşeri Somatik Hücre Tedavilerinin Üretimi ve Kalite Kontrolüne ilişkin dikkate alınması gereken noktalar	CPMP/BWP/41450/98
Tiomersalin Aşılarda Kullanımının Azaltılması, Kaldırılması veya Başka bir Maddeyle Değiştirilmesine ilişkin dikkate alınması gereken noktalar	CPMP/BWP/2517/00
Beşeri biyolojik tıbbi ürünlerin üretiminde sığır (bovin) serumunun kullanılmasına ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/BWP/1793/02*

Beşeri aşıların ürün bilgilerinde yer alan farmasötik özelliklere ilişkin Kılavuz Notu	CPMP/BWP/2758/02*
Parenteral kullanıma yönelik aşıların üretiminde kullanılan suyun kalitesine ilişkin görüş	CPMP/BWP/1571/02 rev. 1*
Bir Plazma Master File (PMF) için gerekli bilimsel veri şartlarına ilişkin kılavuz	CPMP/BWP/3794/03*
Plazma Master File (PMF) sertifikasyonu için gerekli şartlara ilişkin kılavuz	CPMP/BWP/4663/03*
Aşı Antijeni Master File: Aşı Antijeni Master File (VAMF) sertifikasyonu için gerekli şartlara ilişkin kılavuz	CPMP/BWP/4548/03*
Bir Aşı Antijeni Master File (VAMF) için gerekli bilimsel veri şartlarına ilişkin kılavuz	CPMP/BWP/3734/03*
Çiçek hastalığına karşı vaccinia virüs-bazlı aşıların geliştirilmesi	EMEA/CPMP/1100/02

- Yeni Kılavuz

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	18.01.2022	
02	18.11.2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.