Ek-3

**KALİTE BİLGİSİ ÖZETİ (KBÖ)**

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

**GİRİŞ**

**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: |

**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****>***

\* Her bir etkin madde üreticisi için eğer üretici varyasyon ile onaylandı ise varyasyon onay yazısına ait bilgilerin bu formun sonunda bulunan listede belirtilmesi, onay yazısının ek olarak da sunulması gerekmektedir. Eğer üretici ruhsata esas onaylanan üretici ise belirtilmesi ve ekte ruhsata esas olduğuna dair taahhütün sunulması gerekmektedir.

Etkin madde (3.2.S) ile ilgili alt bölümler için kalite bilgisi özetinde verilen herhangi bir bilgi (kontroller, spesifikasyonlar gibi) ruhsatlandırmadan sonra varyasyon onayına istinaden değiştirildi ise ilgili yerde bunun belirtilmesi (varyasyon numarası verilerek) ve kalite bilgisi özeti sonunda bulunan “onaylanan varyasyon bilgileri” kısmının bu doğrultuda doldurulması gerekmektedir.

|  |  |
| --- | --- |
| 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**

**\*** Her bir bitmiş ürün üreticisi için eğer üretici varyasyon ile onaylandı ise varyasyon onay yazısına ait bilgilerin bu formun sonunda bulunan listede belirtilmesi, onay yazısının ek olarak da sunulması gerekmektedir. Eğer üretici ruhsata esas onaylanan üretici ise belirtilmesi ve ekte ruhsata esas olduğuna dair taahhütün sunulması gerekmektedir.

Bitmiş ürün (3.2.P) ile ilgili alt bölümler için kalite bilgisi özetinde verilen herhangi bir bilgi (kontroller, spesifikasyonlar gibi) ruhsatlandırmadan sonra varyasyon onayına istinaden değiştirildi ise ilgili yerde bunun belirtilmesi (varyasyon numarası verilerek) ve kalite bilgisi özeti sonunda bulunan “onaylanan varyasyon bilgileri” kısmının bu doğrultuda doldurulması gerekmektedir.

**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 bitmiş ürün üreticisi için eğer üretici varyasyon ile onaylandı ise varyasyon onay yazısına ait bilgilerin bu formun sonunda bulunan listede belirtilmesi, onay yazısının ek olarak da sunulması gerekmektedir. Eğer üretici ruhsata esas onaylanan üretici ise belirtilmesi ve ekte ruhsata esas olduğuna dair taahhütün sunulması gerekmektedir.

**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):**

**ONAYLANAN VARYASYON BİLGİLERİ \*Bu kısımda yukarıda numara ile verilen varyasyonlara dair bilgiler sunulmalıdır**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Varyasyon no** | **Varyasyonun kısa tanımı:** | **Varyayon onay bilgileri (tarih, takip no)** |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Değişiklik tarihçesi**

***Orjinal KBÖ oluşturulma tarihi:***

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