



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

# RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN VARYASYONLARINDAKİ STABİLİTE TESTLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

İRD-KLVZ-20

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	17.02.2023
------------------------------	------------

## İÇERİK

- Amaç** : Bu kılavuz mevcut “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz”a ve yeni etkin maddeler ve bitmiş ürünler için ilgili ICH Kılavuzlarına bir ilave niteliğindedir. Kılavuz etkin maddelere veya bitmiş ürünlere yönelik varyasyonlar için gerekli stabilite verisini açıklamayı amaçlar. Alternatif yaklaşımlar (ör: tasarımla kalite konsepti) kullanmak için bilimsel gerekçeli nedenlerin olduğu durumlarda bu kılavuza uymak her zaman gerekli değildir. Bununla birlikte, bu kılavuzda ana hatları verilen stabilite verisi Kurumun olağan beklentilerini yansıtır. Bu kılavuz stabilite testi için gereklilikler hakkında genel bir anlatım sunarken, spesifik bilimsel durumlar ve değerlendirilen materyalin özellikleri için pek çok farklı durumu kapsamak için yeterli esnekliğe izin verir.
- Kapsam** : Bu kılavuz varyasyonlar için gerekli stabilite verisini ana hatlarıyla belirtir. Kılavuz, kimyasal etkin maddeler ve ilgili bitmiş ürünler, bitkisel drog, bitkisel preparatlar ve ilgili bitkisel tıbbi ürünler için uygulanabilir. Radyofarmasötikler ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek-1’inde tanımlanan biyolojik tıbbi ürünler bu kılavuz kapsamında değildir. Etkin maddeler ve bitmiş ürünler için sunulabilecek varyasyonlar çeşitli durumları kapsar. Kılavuz Tip IA ve Tip IB varyasyonlardaki stabilite testi hakkında genel esasları içerir. Ayrıca, 6ncı bölümde belirtildiği gibi, sıklıkla sunulan Tip II varyasyonlarda etkin madde veya bitmiş ürün için sunulması gereken hususları açıklar.
- Dayanak** : 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik”

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	2/18

## İÇİNDEKİLER

1. GENEL GEREKLİLİKLER 6
2. TİP I VARYASYONLAR 7
3. TİP II VARYASYONLAR 7

(B.I.a.1.b) Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda, etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün üretim yerinde veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol testinin yapıldığı üretim yeri dâhil) değişiklik: EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenen yeni bir etkin madde üreticisinin sunulması 8

(B.I.a.1.c) Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda, etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün üretim yerinde veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol testinin yapıldığı üretim yeri dâhil) değişiklik: Önerilen üretici tarafından, kalifikasyon gerektiren kalitatif veya kantitatif safsızlık profilini veya biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyeline sahip olabilen, önemli ölçüde farklı bir sentez yolu veya üretim koşulları kullanılıyorsa 8

(B.I.a.1.g) Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda, etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün üretim yerinde veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol testinin yapıldığı üretim yeri dâhil) değişiklik: EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenmeyen ve dosyanın ilgili etkin madde bölümünde önemli güncelleme yapılmasını gerektiren yeni bir etkin madde üreticisinin sunulması 7

(B.I.a.2.b) Etkin maddenin üretim prosesindeki değişiklikler: Etkin maddenin üretim prosesindeki, beşeri tıbbi ürününün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek önemli değişiklik 9

(B.I.a.2.d) Etkin maddenin üretim prosesindeki değişiklikler: Bir bitkisel tıbbi ürüne ilişkin coğrafi kaynak/üretim yolu/üretimindeki değişiklik 9

(B.I.c.1.b) Etkin maddenin iç ambalajındaki değişiklikler: Steril ve dondurulmamış biyolojik/immünojenik etkin maddeler için kalitatif veya kantitatif bileşim 10

(B.II.a.3.b.2) Bitmiş ürünün bileşimindeki (yardımcı maddeler) değişiklik: Bir veya daha fazla yardımcı maddede beşeri tıbbi ürünün güvenlilik, kalite veya etkililiğinde önemli bir etkisi olabilecek kalitatif veya kantitatif değişiklikler 10

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRĐ-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	3/18

**(B.II.a.4.b)** Oral dozaj şekillerinin kaplama ağırlıklarındaki veya kapsül kılıfı ağırlığında değişiklik: Kaplamanın salım mekanizması açısından kritik bir faktör olduğu gastro-rezistan, modifiye veya uzatılmış salım sağlayan farmasötik şekiller \_\_\_\_\_ **11**

**(B.II.a.5)** Birim doz (yitilik) başına etkin madde miktarının aynı kaldığı, ürünün bir seferde tamamının kullanıldığı tek dozlu parenteral bir ürünün konsantrasyonundaki değişiklik \_\_\_\_\_ **11**

**(B.II.b.1.c)** Bitmiş ürün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim tesisinde değişiklik veya yeni bir üretim tesisinin ilave edilmesi: Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler ya da kompleks üretim prosesleri ile üretilen farmasötik şekiller için seri serbest bırakma, seri kontrolü ve dış ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis \_\_\_\_\_ **11**

**(B.II.b.3.b)** Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik: Üretim prosesindeki beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ve etkililiği üzerinde anlamlı etkisi olabilecek önemli değişiklikler \_\_\_\_\_ **12**

**(B.II.b.3.d)** Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik: Standart dışı terminal sterilizasyon yönteminin sunulması \_\_\_\_\_ **12**

**(B.II.b.3.e)** Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik: Etkin madde için eksez doz kullanılması ya da eksez doz miktarın artırılması \_\_\_\_\_ **13**

**(B.II.b.4.d)** Bitmiş ürünün seri boyutunda (seri boyut aralıkları dâhil) değişiklik: Karmaşık üretim prosesleriyle üretilen diğer tüm farmasötik şekillerle ilgili değişiklik \_\_\_\_\_ **13**

**(B.II.e.1.a.3)** Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik: Kalitatif ve kantitatif bileşim: Steril tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler \_\_\_\_\_ **14**

**(B.II.e.1.a.4)** Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik: Kalitatif ve kantitatif bileşim: Saklama koşullarında değişikliğe veya raf ömrünün kısalmasına neden olan daha az koruyucu özellikte olan bir ambalajla ilgili değişiklik \_\_\_\_\_ **14**

**(B.II.e.1.b.2)** Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik: Kap tipinde değişiklik veya yeni bir kap ilave edilmesi: Steril tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler \_\_\_\_\_ **14**

**(B.II.e.4.b)** Kap veya kapağın (iç ambalaj) şeklindeki veya boyutlarındaki değişiklik: Bitmiş ürünün dağıtım (delivery), kullanımı, güvenliliği veya stabilitesi üzerinde önemli etki yaratabilecek ambalaj materyalinin temel bir bileşeniyle ilişkili olan şekil veya boyut değişikliği \_\_\_\_\_ **15**

**(B.II.e.5.c)** Bitmiş ürün ambalaj büyüklüğündeki değişiklik: Biyolojik/immünolojik beşeri tıbbi ürünler dâhil steril çok dozlu (veya kısmi kullanıma yönelik tek dozlu) parenteral beşeri tıbbi ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklik \_\_\_\_\_ **15**

**4. TAAHHÜT SERİLERİ** \_\_\_\_\_ **16**

**REFERANSLAR** \_\_\_\_\_ **16**

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	4/18

<a href="#">EK I</a>	18
<a href="#">EK II</a>	18
Yürürlük	19
Yürütme	19
<a href="#">REVİZYON TARİHÇESİ</a>	19

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRİD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	5/18

## 1. GENEL GEREKLİLİKLER

Bitmiş ürün veya etkin madde üzerinde stabilite verisi oluşturulmasını gerektiren varyasyonlarda, taahhüt edilen seriler dâhil, stabilite verisi gerekir. Bu stabilite çalışmaları onaylanan raf ömrü/tekrar-test süresine kadar devam ettirilmelidir. Çalışmalar sırasında ortaya çıkan herhangi bir problemde (ör: eğer spesifikasyon dışındaysa veya potansiyel olarak spesifikasyon dışına çıkma duruma varsa) Kurum derhâl bilgilendirilmelidir.

Varyasyonlarda ve değişikliklerde stabilite çalışmalarının kapsam ve tasarımı etkin madde ve bitmiş üründen elde edilen bilgi ve tecrübeye dayanır. Mevcut bilgi aşağıdakiler gibi hususlar açısından dikkate alınmalıdır:

- a) Etkin maddeler için
  - Uygulanabilirse stres test sonuçları dâhil stabilite profili (bitkisel hariç)
  - Destekleyici veri
  - Uzun süreli ve hızlandırılmış\* testin primer verisi
- b) Bitmiş ürünler için:
  - Destekleyici veri
  - Uzun süreli ve hızlandırılmış\* testin primer verisi

Tüm varyasyonlarda, başvuru sahibi amaçlanan değişikliğin, etkin maddelerin veya bitmiş ürünlerin kalite özelliklerini ve sonuç olarak stabilitesini etkileme potansiyeli olup olmadığını değerlendirir.

Stabilite verisinin gerekli olduğu durumda, test koşullarının seçimi, bu kılavuzda tanımlanarak mevcut “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz”a ve yeni etkin maddeler ve bitmiş ürünler için ilgili ICH Kılavuzlarına atıfta bulunur.

Uygun durumlarda, ilgili kılavuzda (Yeni Etkin Madde ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testleri için Bloklama ve Matrisleme Tasarımları -Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products) belirtildiği şekilde bloklama ve matrisleme kavramı, ilgili ürünler için de geçerli olabilir.

Aşağıda belirtildiği şekilde talep edilen zaman periyodu dâhil çeşitli etkin madde/bitmiş ürün stabilite çalışma sonuçları uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında, değişiklikten önceki etkin madde/bitmiş ürün üzerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırılmalıdır. Bu karşılaştırma, değişikliğin stabilite profilini olumsuz olarak etkilemediğinden emin

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	6/18

olunmasını sağlayarak önerilen tekrar-test süresi/raf ömrü sonunda da etkin madde/bitmiş ürün spesifikasyon limitlerine uygunluğu gösterir. Varyasyon ile sunulan değişmemiş (mevcut) ürünün karşılaştırma verisi önceki çalışmalardan elde edilmiş veri olabilir.

Bitkisel tıbbi ürünler ve spesifikasyonlarına ilişkin, ilgili kılavuzlar (Guideline on quality of herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products - Bitkisel tıbbi ürünler/geleneksel bitkisel tıbbi ürünler hakkında kılavuz ve Specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products - Bitkisel droglar, bitkisel preparatlar ve bitkisel tıbbi ürünler/geleneksel bitkisel tıbbi ürünler için test prosedürleri ve kabul kriterleri hakkında kılavuz) da geçerli olabilir. Bitkisel droglar ve bitkisel preparatların testlerinde, eğer ruhsat sahibi tarafından gerekçelendirilmiş ve eğer ürünün 25°C altındaki oda sıcaklığı olan saklama koşulu ürün üzerinde açıkça belirtilmiş ise, hızlandırılmış veya ara koşullarda test yapılmayabilir.

Ekstrapolasyonun uygulanabildiği durumlar hakkında daha fazla bilgi için Bkz. Ek-II.

## 2. TİP I VARYASYONLAR

Tip IA varyasyonlar için Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelikte belirtilen şartlar karşılandığında ve stabilite verisi gerektiği durumlarda, varyasyonla sunulacak minimum veri seti Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzda tanımlanmıştır.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz değişik tiplerdeki Tip IB varyasyonlar ve sunulması gereken belgeler hakkında örnekleri içerir. Bir değişikliğin stabiliteyi etkileyebildiği durumda, bildirim/başvuru sırasında sunulması gereken stabilite verisi kılavuzda belirtilir.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzda spesifik olarak tanımlanmayan Tip IB varyasyonlarda ise gerekli stabilite verisine dosya bazında karar verilmelidir. Ancak, bu kılavuzda örnek olarak verilen diğer benzer değişiklikler için belirtilen gereklilikler göz önünde bulundurulmalıdır.

## 3. TİP II VARYASYONLAR

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik çeşitleme kapsamına girmeyen ve ilgili beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ya da etkililiği üzerinde önemli etkisi olabilecek varyasyonu Tip II büyük varyasyon olarak tanımlar. Tip II varyasyonlar, Yönetmelikte ve Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzda beşeri tıbbi ürünler için ruhsat sahiplerinin sunduğu varyasyonların incelenmesi ve varyasyonda

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	7/18

sunulacak dokümantasyon açısından tanımlanmıştır. Fakat bu varyasyonlarda sunulacak veriler çoğu durumda tanımlanmamıştır.

Aşağıda özetlenen stabilite verisi varyasyon başvurusunda sunulan dokümantasyonun parçası olmalıdır.

**(B.I.a.1.b) Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda, etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün üretim yerinde veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol testinin yapıldığı üretim yeri dâhil) değişiklik: EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenen yeni bir etkin madde üreticisinin sunulması**

EMAD tarafından desteklenen bir etkin madde üreticisinin eklenmesi durumunda stabilite verisi EMAD’ın açık kısmına dâhil olmalıdır.

Etkin maddenin stabilite verisi ile ilgili olarak, mevcut “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz”da verilen tavsiyelere uyulmalıdır.

Eğer etkin maddenin kalite özellikleri/safsızlık profili bitmiş ürünün stabilitesini etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, ek olarak, bitmiş üründe uzun süreli ve hızlandırılmış\* koşullarda, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) gerçekleştirilmiş olan, en az altı aylık stabilite verisinin sunulması önerilir.

**(B.I.a.1.c) Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda, etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün üretim yerinde veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol testinin yapıldığı üretim yeri dâhil) değişiklik: Önerilen üretici tarafından, kalifikasyon gerektiren kalitatif veya kantitatif safsızlık profilini veya biyoyararlanımı etkileyen fizikokimyasal özellikler gibi etkin maddenin önemli kalite özelliklerini değiştirme potansiyeline sahip olabilen, önemli ölçüde farklı bir sentez yolu veya üretim koşulları kullanılıyorsa**

Etkin maddenin stabilite verisi ile ilgili olarak, mevcut “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz”da verilen tavsiyelere uyulmalıdır.

Eğer etkin maddenin kalite özellikleri/safsızlık profili bitmiş ürünün stabilitesini etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, ek olarak, bitmiş üründe uzun süreli ve hızlandırılmış\* koşullarda, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) gerçekleştirilmiş olan, en az altı aylık stabilite verisinin sunulması önerilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	8/18



**(B.I.a.1.g) Onaylanmış dosyada Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının (CEP) bulunmadığı durumda, etkin maddenin üretim işleminde kullanılan başlangıç maddesinin/reaktifin/ara ürünün üretim yerinde veya etkin maddenin üretim yerinde (ilgili kalite kontrol testinin yapıldığı üretim yeri dâhil) değişiklik: EMAD (Etkin Madde Ana Dosyası) ile desteklenmeyen ve dosyanın ilgili etkin madde bölümünde önemli güncelleme yapılmasını gerektiren yeni bir etkin madde üreticisinin sunulması**

Etkin maddenin stabilite verisi ile ilgili olarak, mevcut “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz”da verilen tavsiyelere uyulmalıdır.

Eğer etkin maddenin kalite özellikleri/safsızlık profili bitmiş ürünün stabilitesini etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, ek olarak, bitmiş üründe uzun süreli ve hızlandırılmış\* koşullarda, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) gerçekleştirilmiş olan, en az altı aylık stabilite verisinin sunulması önerilir.

**(B.I.a.2.b) Etkin maddenin üretim prosesindeki değişiklikler: Etkin maddenin üretim prosesindeki, beşeri tıbbi ürününün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek önemli değişiklik**

Etkin maddenin üretim prosesindeki varyasyonlarda, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir:

Eğer etkin maddenin kalite özellikleri (ör. fiziksel karakteristikler, safsızlık profili gibi) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, etkin madde üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

- Stabil olduğu bilinen etkin maddeler için: En az bir seride (en az pilot ölçekli olmak üzere), üç aylık stabilite verisi (stabil etkin maddelerin tanımı için Ek I'e bakınız).
- Stabil olmadığı bilinen etkin maddeler için: En az üç seride (en az pilot ölçekli olmak üzere), altı aylık stabilite verisi.

Etkin maddenin kalite özellikleri bitmiş ürünün stabilitesini etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, ek olarak, bitmiş üründe uzun süreli ve hızlandırılmış\* koşullarda, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) gerçekleştirilmiş olan, en az altı aylık stabilite verisinin sunulması önerilir.

**(B.I.a.2.d) Etkin maddenin üretim prosesindeki değişiklikler: Bir bitkisel tıbbi ürüne ilişkin coğrafi kaynak/üretim yolu/üretimindeki değişiklik**

Etkin maddenin üretim prosesindeki varyasyonlarda, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	9/18

Eğer etkin maddenin kalite özellikleri (ör. fiziksel karakteristikler, safsızlık profili gibi) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, etkin madde üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

- Stabil olduğu bilinen etkin maddeler için: En az bir seride (en az pilot ölçekli olmak üzere), üç aylık stabilite verisi (stabil etken maddelerin tanımı için Ek I'e bakınız).
- Stabil olmadığı bilinen etkin maddeler için: En az üç seride (en az pilot ölçekli olmak üzere), altı aylık stabilite verisi.

Etkin maddenin kalite özellikleri bitmiş ürünün stabilitesini etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, ek olarak, bitmiş üründe uzun süreli ve hızlandırılmış\* koşullarda, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) gerçekleştirilmiş olan, en az altı aylık stabilite verisinin sunulması önerilir.

#### **(B.I.c.1.b) Etkin maddenin iç ambalajındaki değişiklikler: Steril ve dondurulmamış biyolojik/immünolojik etkin maddeler için kalitatif veya kantitatif bileşim**

(Not: Kapsama göre bu kılavuz biyolojik/immünolojik etkin maddelere uygulanabilir değildir.)

Steril etkin maddenin iç ambalajında değişiklik durumunda aşağıdaki yaklaşım kabul edilebilir:

Etkin madde üzerinde, değişiklikten önce ve sonra, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) ve en az altı aylık uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında gerçekleştirilmiş, karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

#### **(B.II.a.3.b.2) Bitmiş ürünün bileşimindeki (yardımcı maddeler) değişiklik: Bir veya daha fazla yardımcı maddede beşeri tıbbi ürünün güvenlilik, kalite veya etkililiğinde önemli bir etkisi olabilecek kalitatif veya kantitatif değişiklikler**

Bitmiş ürünün bileşiminde değişiklik durumunda aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir:

Konvansiyonel dozaj şekilleri için (ör. konvansiyonel salımlı katı dozaj şekli, çözeltiler) ve etkin maddenin stabil olduğu biliniyorsa, bitmiş üründe, değişiklikten önce ve sonra, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) ve en az altı aylık uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında gerçekleştirilmiş, karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

Kritik dozaj formları için (ör. Modifiye salım) veya etkin maddenin stabil olmadığı biliniyorsa, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	10/18

serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.a.4.b) Oral dozaj şekillerinin kaplama ağırlıklarındaki veya kapsül kılıfı ağırlığında değişiklik: Kaplamanın salım mekanizması açısından kritik bir faktör olduğu gastro-rezistan, modifiye veya uzatılmış salım sağlayan farmasötik şekiller**

Oral dozaj şekillerinin kaplama ağırlığındaki varyasyonlarda aşağıdaki yaklaşım kabul edilebilir:

6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.a.5) Birim doz başına etkin madde miktarının (ör. yitilik) aynı kaldığı, ürünün bir seferde tamamının kullanıldığı tek dozlu parenteral bir ürünün konsantrasyonundaki değişiklik**

Birim doz başına etkin madde miktarının (ör. yitilik) aynı kaldığı, ürünün bir seferde tamamının kullanıldığı tek dozlu parenteral bir ürünün konsantrasyonundaki varyasyonlarda aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir:

6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.b.1.c) Bitmiş ürün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim tesisinde değişiklik veya yeni bir üretim tesisinin ilave edilmesi: Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler ya da kompleks üretim prosesleri ile üretilen farmasötik şekiller için seri serbest bırakma, seri kontrolü ve dış ambalajlama haricinde her türlü üretim işleminin gerçekleştirildiği tesis**

(Not: Kapsama göre bu kılavuz biyolojik/immünolojik etkin maddeler ve ilgili bitmiş ürünler için uygulanabilir değildir.)

Bitmiş ürünün üretim işleminin bir kısmı veya hepsi için bir üretim yeri değişikliği (değişiklik veya ilave) kapsamındaki varyasyonlarda, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir:

Eğer bitmiş ürünün kalite özellikleri (ör. fiziksel karakteristikler, safsızlık profili gibi) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, bitmiş ürün üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	11/18

Konvansiyonel dozaj şekilleri için (ör. konvansiyonel salımlı katı dozaj şekli, çözeltiler) ve etkin maddenin stabil olduğu biliniyorsa, bitmiş üründe, değişiklikten önce ve sonra, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) ve en az altı aylık uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında gerçekleştirilmiş, karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

Kritik dozaj formları için (ör. modifiye salım) veya etkin maddenin stabil olmadığı biliniyorsa, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.b.3.b) Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik: Üretim prosesindeki beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ve etkililiği üzerinde anlamlı etkisi olabilecek önemli değişiklikler**

Bitmiş ürünün üretim prosesindeki varyasyonlarda, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir:

Eğer bitmiş ürünün kalite özellikleri (ör. fiziksel karakteristikler, safsızlık profili gibi) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, bitmiş ürün üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir:

Konvansiyonel dozaj şekilleri için (ör. konvansiyonel salımlı katı dozaj şekli, çözeltiler) ve etkin maddenin stabil olduğu biliniyorsa, bitmiş üründe, değişiklikten önce ve sonra, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) ve en az altı aylık uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında gerçekleştirilmiş, karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

Kritik dozaj formları için (ör. modifiye salım) veya etkin maddenin stabil olmadığı biliniyorsa, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.b.3.d) Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik: Standart dışı terminal sterilizasyon yönteminin sunulması**

Bitmiş ürünün üretim prosesindeki varyasyonlarda, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir olarak değerlendirilir:

Eğer bitmiş ürünün kalite özellikleri (ör. safsızlık profili gibi) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, bitmiş ürün üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRİD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	12/18

Konvansiyonel dozaj şekilleri için (ör. çözeltiler) ve etkin maddenin stabil olduğu biliniyorsa, bitmiş üründe, değişiklikten önce ve sonra, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) ve en az altı aylık uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında gerçekleştirilmiş, karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

Kritik dozaj formları için (ör. enjeksiyonluk süspansiyon veya emülsiyonlar) veya etkin maddenin stabil olmadığı biliniyorsa, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.b.3.e) Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik: Etkin madde için eksez doz kullanılması ya da eksez doz miktarın artırılması**

Bitmiş ürünün üretim prosesindeki varyasyonlarda, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir olarak değerlendirilir:

Eğer bitmiş ürünün kalite özellikleri (ör. etkin madde içeriği) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, bitmiş ürün üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir:

Konvansiyonel dozaj şekilleri için (ör. konvansiyonel salımlı katı dozaj şekli, çözeltiler) ve etkin maddenin stabil olduğu biliniyorsa, bitmiş üründe, değişiklikten önce ve sonra, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) ve en az altı aylık uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında gerçekleştirilmiş, karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

Kritik dozaj formları için (ör. modifiye salım) veya etkin maddenin stabil olmadığı biliniyorsa, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.b.4.d) Bitmiş ürünün seri boyutunda (seri boyut aralıkları dâhil) değişiklik: Karmaşık üretim prosesleriyle üretilen diğer tüm farmasötik şekillerle ilgili değişiklik**

Bitmiş ürünün seri boyutundaki varyasyonlarda, aşağıdaki yaklaşımlar kabul edilebilir:

Eğer bitmiş ürünün kalite özellikleri (ör. impürite profili) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, bitmiş ürün üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir:

Konvansiyonel dozaj şekilleri için (ör. konvansiyonel salımlı katı dozaj şekli, çözeltiler) ve etkin maddenin stabil olduğu biliniyorsa, bitmiş üründe, değişiklikten önce ve sonra, en az

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRİD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	13/18

iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) ve en az altı aylık uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında gerçekleştirilmiş, karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

Kritik dozaj formları için (ör. modifiye salım) veya etkin maddenin stabil olmadığı biliniyorsa, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.e.1.a.3) Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik: Kalitatif ve kantitatif bileşim: Steril tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler**

(Not: Kapsama göre bu kılavuz biyolojik/immünolojik etkin maddeler ve ilgili bitmiş ürünler için uygulanabilir değildir.)

Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik durumunda aşağıdaki yaklaşım kabul edilebilir:

Daha az koruyucu ambalaj durumunda veya steril bir tıbbi ürün için bir etkileşim riski olduğunda, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.e.1.a.4) Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik: Kalitatif ve kantitatif bileşim: Saklama koşullarında değişikliğe veya raf ömrünün kılmasına neden olan daha az koruyucu özellikte olan bir ambalajla ilgili değişiklik**

Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik durumunda aşağıdaki yaklaşım kabul edilebilir:

Daha az koruyucu ambalaj durumunda veya steril bir tıbbi ürün için bir etkileşim riski olduğunda, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.e.1.b.2) Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik: Kap tipinde değişiklik veya yeni bir kap ilave edilmesi: Steril tıbbi ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler**

(Not: Kapsama göre bu kılavuz biyolojik/immünolojik etkin maddeler ve ilgili bitmiş ürünler için uygulanabilir değildir.)

Bitmiş ürünün iç ambalajında değişiklik durumunda aşağıdaki yaklaşım kabul edilebilir:

Daha az koruyucu ambalaj durumunda veya bir etkileşim riski olduğunda, esas olarak yarı-katı veya sıvı dozaj şekilleri için, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	14/18

koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.e.4.b) Kap veya kapağın (iç ambalaj) şeklindeki veya boyutlarındaki değişiklik: Bitmiş ürünün dağıtım (delivery), kullanımı, güvenliliği veya stabilitesi üzerinde önemli etki yaratabilecek ambalaj materyalinin temel bir bileşeniyle ilişkili olan şekil veya boyut değişikliği**

Bitmiş ürünün stabilitesi üzerinde önemli etkisi olabilecek bitmiş ürünün iç ambalajına yönelik varyasyonlarda, aşağıdaki yaklaşım kabul edilebilir:

Eğer bitmiş ürünün kalite özellikleri (ör. impürite profili) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, bitmiş ürün üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir:

Kompleks üretim prosesi ile üretilmiş konvansiyonel dozaj şekilleri için ve etkin maddenin stabil olduğu biliniyorsa, bitmiş üründe, değişiklikten önce ve sonra, en az iki seride (en az pilot ölçekli olmak üzere) ve en az altı aylık uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında gerçekleştirilmiş, karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir.

Kritik dozaj formları için (ör. modifiye salım) veya etkin maddenin stabil olmadığı biliniyorsa, 6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

**(B.II.e.5.c) Bitmiş ürün ambalaj büyüklüğündeki değişiklik: Biyolojik/immünolojik beşeri tıbbi ürünler dâhil steril çok dozlu (veya kısmi kullanıma yönelik tek dozlu) parenteral beşeri tıbbi ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki değişiklik**

(Not: Kapsama göre bu kılavuz biyolojik/immünolojik etkin maddeler ve ilgili bitmiş ürünler için uygulanabilir değildir.)

Bitmiş ürünün ambalaj boyutunda bu gibi bir değişiklik durumunda aşağıdaki yaklaşım kabul edilebilir:

Eğer bitmiş ürünün kalite özellikleri (ör. impürite profili) stabiliteyi etkileyebilecek şekilde değiştirilirse, bitmiş ürün üzerinde, değişiklikten önce ve sonra gerçekleştirilmiş, uzun süreli ve hızlandırılmış test koşullarında karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir:

6 aylık sürede uzun süreli ve hızlandırılmış\* test koşullarında en az üç primer serinin karşılaştırmalı stabilite verisinin sunulması önerilir. Üç serinin ikisi en az pilot ölçekte olmalıdır, üçüncü seri daha küçük olabilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRİD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	15/18

#### 4. TAAHHÜT SERİLERİ

Bitmiş ürün için stabilite verisinin oluşturulmasını gerektiren Tıp IA ve IB varyasyonlar için taahhüt serilerinde yeterli takip (follow up) çalışmaları gereklidir.

Bitmiş ürün için stabilite verisinin oluşturulmasını gerektiren Tıp II varyasyonlar için onaylanan varyasyona göre üretilen en az ilk üretim serisi, uzun süreli stabilite test protokolüne göre test edilmelidir. Stabilite test protokolü, bu hususta daha önce varyasyon yapılmamışsa, orijinal ruhsat başvurusunda sunulduğu şekildedir. Stabilite çalışmalarına tüm raf ömrü boyunca devam edilmez. Bu stabilite çalışmalarının sonuçları talep üzerine hazır olmalı ve stabilite çalışmaları ile ilgili herhangi bir problem olduğunda Kurum bilgilendirilmelidir.

#### REFERANSLAR

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz

Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz

Guideline on Stability Testing of New Drug Substances and Products

Guideline on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products

Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products

Note for Guidance on Evaluation of Stability Data

Note for guidance on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products

Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products

\* “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz” ve ilgili ICH kılavuzlarına göre gerektiği durumlarda ara koşullarda

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	16/18



## EK I

Bir etkin madde sırasıyla 25°C/%60 Bağıl nem (BN) veya 30°C/% 65 BN koşullarında (2 yıl) ve 40°C/%75 BN koşullarında (6 ay) saklandığında mevcut spesifikasyonlar dâhilinde ise stabil kabul edilir.

## EK II

Verinin sunulduğu durumda, sırasıyla uzun süreli 25°C/%60 BN veya 30°C/% 65 BN ve hızlandırılmış 40°C/%75 BN koşullarda veya, yarı geçirgen kaplarda su bazlı ürünler olması durumunda, “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilitate Testlerine İlişkin Kılavuz”da tanımlanan ilgili saklama koşullarında, etkin maddenin/bitmiş ürünün stabilitesi üzerine hiçbir olumsuz etki olmadığının gösterildiği durumda, sunulan orijinal veri ile karşılaştırmaya dayanarak mevcut tekrar-test süresi/raf ömrü korunabilir. Fakat, veri ürün stabilitesinde olumsuz bir değişikliği gösteriyorsa, yeni bir raf ömrü belirlenmelidir. Dosya bazında karara dayanarak, verinin ekstrapolasyonu uygulanabilir.

Eğer gerçek zamanlı veriler hızlandırılmış ve ara koşullarda yapılan çalışma sonuçları ile desteklenirse, tekrar-test süresi/raf ömrü gerçek zamanlı çalışmaların sonunun ötesine uzatılabilir. Normal olarak, uzun süreli ve hızlandırılmış veri zaman içinde çok az değişiklik ve değişkenlik gösterirse veya hiç değişiklik ve değişkenlik göstermezse, önerilen tekrar-test süresi, uzun süreli verinin kapsadığı sürenin ötesinde 12 aydan fazla olmamak kaydıyla, iki katına kadar ekstrapole edilebilir. Stabilitateye olumsuz etki gösteren etkin maddenin veya bitmiş ürününün değişikliğini takiben ekstrapolasyonun hangi dereceye kadar kabul edilebilir olacağı geniş oranda zaman içindeki değişikliğe, gözlemlenen verinin değişkenliğine, önerilen saklama koşullarına ve yapılan istatistiksel analizlerin kapsamına bağlıdır. Buna her zaman dosya bazında karar verilir. Stabilitate verisinin istatistiksel değerlendirilmesi hakkında daha detaylı bilgi için “Stabilitate Verilerinin Değerlendirilmesi Hakkında Kılavuz”a (CHMP/ICH Note for Guidance on Evaluation of Stability Data) başvurunuz.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	17/18

**Yürürlük** : Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

**Yürütme** : Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

### REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
00	-	-

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-20	17/02/2023	-	00	18/18