



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

ÇEŞİTLEME BAŞVURULARI İLE VARYASYON BAŞVURULARININ SINIFLANDIRILMASINA DAİR KILAVUZ

İRİD-KLVZ-17

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	14/04/2022
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	15/11/2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	03/03/2023
3. Revizyon Yürürlük Tarihi	07/02/2024
4. Revizyon Yürürlük Tarihi	26/02/2024

Giriş

Bu kılavuz 11 Aralık 2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ve 18 Aralık 2021 tarihli ve 31693 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik’e göre ruhsatlandırılmış ürünlerle ilgili yapılması düşünülen yeni bir başvurunun çeşitleme başvurusu ya da varyasyon başvurusu olup olmadığına karar verilebilmesi amacı ile hazırlanmıştır.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik Ek-1’de çeşitleme başvuruları iki ana kategoride yer almaktadır:

1. Etkin madde/maddelerdeki değişiklikler,
2. Yitilik, farmasötik şekil ve uygulama yolundaki değişiklikler.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin Ek-1’inde belirtilen durumlarda yapılacak tüm başvurular, ilişkili olduğu ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün ilk ruhsatlandırıldığı prosedür ile aynı doğrultuda değerlendirilir. Çeşitleme başvurusunun uygun bulunması halinde, ya eski ruhsat iptal edilerek yeni bir ruhsat düzenlenir ya da ek olarak farklı bir ruhsat düzenlenir.

Çeşitleme başvurusu ile ruhsat talebinde bulunan firmaların eski ruhsatın iptal talebi durumunda yeni ruhsat başvurusu için ruhsatlandırma süreci CTD Ön İnceleme uygunluğu alması akabinde başlatılır. Eski ruhsat iptal edilerek yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski ruhsata ait barkodlu ürünlerin aynı barkod ile üretilmesine ve piyasaya sunulmasına izin verilir. Bu durumdaki ürünlerin üretim bildirimlerine ilişkin kontrol işlemleri İlaç Takip Sistemi üzerinden gerçekleştirilir. Bu ürünler, miatları doluncaya kadar piyasada bulunabilir.

Çeşitleme başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürünün bütünlüklü tıbbi cihaz içermesi halinde, başvuru sahibi tarafından hali hazırda ruhsatlı beşeri tıbbi ürününün bütünlüklü tıbbi cihazında değişiklik/ekleme/çıkarma ya da cihazın performansını etkileyecek bir değişiklik olmadığı beyanın sunulması halinde çeşitleme başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürünün bütünlüklü tıbbi cihazına ilişkin CE sertifikası veya onaylanmış kuruluş görüşü aranmaz.

Çeşitleme başvurusuna tipik bir örnek olarak Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin Ek-1 kısmında 1(ç)’ye dâhil edilebilecek etkililik/güvenlilik karakteristiklerinin önemli ölçüde farklı olmadığı farklı bir kaynaktan yeni bir ana hücre bankası dahil olmak üzere antijeni veya kaynak materyali üretmek için kullanılan vektörün modifikasyonudur.

Etkin maddede değişiklik olmasına rağmen çeşitleme başvurusu olmayan istisnalar şunlardır: Gribe karşı mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik bir aşının etkin maddesindeki değişiklikler, bir serotip, suş, antijen veya serotip kombinasyonunun değiştirilmesi veya eklenmesi. Bunlar etkin maddede bir değişiklik ile ilgili olmalarına rağmen, bu tip değişiklikler için Tip II varyasyon başvurusu yapılmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	2/13

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin Ek-1 kısmında verilmesine rağmen **farmasötik şekil ve yitilik** değişikliği ile ilgili yapılabilecek çeşitleme başvuruları ile varyasyonlar karışabileceği için, bu terimler hakkında ortak bir anlayış oluşturmak gereklidir.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin uygulanmasını kolaylaştırmak amacıyla, yukarıda belirtilen terimlerin uyumlu ve standart kullanımının sağlanması için Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Hizmetleri Direktörlüğü (EDQM) tarafından yayınlanan Avrupa Farmakopesi “Standart Terimler Giriş ve Kullanım Kılavuzu”na uyumlu olmalıdır.¹

https://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_introduction_and_guidance_for_use.pdf

Bu kılavuz, yalnızca Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik doğrultusunda yapılan varyasyon prosedürleri ile ilişkilidir. Özellikle, bu Kılavuzdaki yitilik tanımı, tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), ambalaj ve Kullanma Talimatı (KT)’nda yer alan yitiliği ifade etmez. Yitiliğin uygun ifadesi, ilgili beşeri tıbbi ürüne bağlıdır ve ürünün doğru kullanımına izin vermelidir. Ürün bilgileri (ad, KÜB, ambalaj ve KT) uygun yitilik ifadesini taşımalıdır. Bununla birlikte, uygun olduğu durumlarda (örneğin ücretler) aşağıdaki tanımları diğer düzenleyici kararlara uygulamak (kısmen) her otoritenin takdirindedir.

A) Tanımlar ve ilkeler

1) Farmasötik şekil

EDQM tarafından yayınlanan Avrupa Farmakopesi “Standart Terimler Giriş ve Kullanım Kılavuzu”na uyumlu olmalıdır. Avrupa Farmakopesi “Standart Terimler Giriş ve Kullanım Kılavuzu”na (*Standard Terms Introduction and Guidance for use*) göre, dozaj şekli ve farmasötik şekil terimleri aşağıdaki gibi tanımlanır:

Dozaj şekli:

Farmasötik doz şekli. (Not: 'Dozaj şekli' ve 'Farmasötik doz şekli' eş anlamlıdır.)

Farmasötik doz şekli:

Hastaya verilmesi amaçlanan etkin maddeyi/maddeleri veya yardımcı madde/maddeleri içeren fiziksel görünüm veya ürün olarak tanımlanır (Not 1: 'Farmasötik doz şekli' ve 'Dozaj şekli' eş anlamlıdır. Not 2: 'Farmasötik doz şekli', tarif ettiği ürüne bağlı olarak, uygulanabilir doz şekline veya üretilmiş doz şekline atıfta bulunabilir).

Farmasötik şekil:

Farmasötik doz şekli, kombine farmasötik doz şekli veya kombine terim.

Farmasötik doz şekli üretilen ürünü (yani, üretici tarafından ambalajdasunulan ürün, sunum şekli) veya farmasötik ürünü (yani, herhangi bir gerekli dönüşüm gerçekleştirildikten sonra hastaya verilmesi amaçlanan ürün) tanımlamak için bir kullanılır. Farmasötik şekil, üretici tarafından sunulan bir farmasötik ürünün şekli (sunum şekli) ve fiziksel şekli içeren uygulanan şeklinin (uygulama şekli) bir kombinasyonudur.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	3/13

Üretilen ürünü tanımlamak için kullanıldığında, üretilen doz şekli olarak adlandırılabilir; farmasötik ürünü tarif ederken, uygulanabilir doz şekli olarak anılabilir.

Standart Terimler Veritabanı² ve Avrupa Farmakopesi Standart Terimleri ve Türkçe Karşılıkları³ üretilen doz şekilleri ile uygulanabilir doz şekilleri arasında açıkça ayırım yapmaz. Bununla birlikte, 'enjeksiyonluk çözelti için toz' gibi imal edilmiş bir doz şeklini temsil eden bir terim için, 'enjeksiyonluk çözelti için' sözcükleri, bir sulandırmanın gerekli olduğunu ve elde edilen uygulanabilir doz şeklinin "enjeksiyon için çözelti" olduğunu belirtir.

² <https://standardterms.edqm.eu/>

³ Avrupa Farmakopesi Standart Terimleri ve Türkçe Karşılıkları, Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(4): 38-93

EDQM'in "Standart Terimler - Standart terimlerin tanıtımı" § 6.2 / xii'sine göre, özel bir kap, kapak veya uygulama cihazının beşeri tıbbi ürünün doğru uygulanması için gerekli olduğu durumlarda bazen kombine terimler gereklidir; kapak veya uygulama cihazı, iç ambalajın ayrılmaz bir parçası olabilir. Bu, örneğin kullanıma hazır şırıngalar, kullanıma hazır kalemler, inhalasyon için basınçlı preparatlar ve tek doz göz preparatları için geçerlidir. Bu nedenle, bu özel iç ambalajlar genellikle farklı farmasötik şekiller olarak kabul edilir ve böyle bir iç ambalajda yapılan bir değişiklik, başkasıyla değiştirilmesi veya başka bir iç ambalaj ilave edilmesi, ruhsat çeşitleme başvurusu ile sonuçlanacaktır.

2) Yitilik

- Etkin madde açısından kantitatif bileşim yitiliği temsil eder. Yitilik kavramı ve konsantrasyon kavramı doğal olarak bağlantılıdır. Yitilik, birim başına doz veya konsantrasyon olarak tanımlanabilen farmasötik şekildeki etkin madde miktarını temsil eder. Konsantrasyon, yitiliğin geleneksel olarak bu şekilde ifade edildiği ürünler için kütle başına birimi (örn. 250 mg/g) veya birim hacmi (örn. 2 mg/mL) veya yüzde (örn. %5) olarak belirtilebilir. Bu kılavuzun amaçları doğrultusunda: Tek doz preparatların toplam kullanımını için yitilik, birim doz başına etkin madde miktarı olarak tanımlanır.
- Tek doz preparatların kısmi kullanımı için yitilik, uygun olduğu şekilde mL başına, püskürtme başına, damla başına, kg başına, m² başına etkin madde miktarı olarak ifade edilen konsantrasyon olarak veya yüzde olarak tanımlanır.
- Çok dozlu preparatlar için yitilik, uygun olduğu şekilde mL başına, püskürtme başına, damla başına, kg başına, m² başına etkin madde miktarı olarak ifade edilen konsantrasyon olarak tanımlanır.
- Rekonstitüsyon için toz (oral çözelti veya süspansiyon hazırlamak için toz, enjeksiyonluk çözelti için toz, vb.) için yitilik, çok dozlu veya tek dozlu kısmi kullanım preparatları için önerilen hacimde ve sıvıda çözeltisinin veya süspansiyonunun hazırlanmasından sonraki (rekonstitüsyon) konsantrasyon olarak; buna ilaveten toplam kullanım tek seferde veriliyor ise kaptaki toplam miktar olarak tanımlanır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	4/13

- Konsantre çözeltiler (tek dozlu, kısmi kullanım veya çok dozlu) enjeksiyon veya infüzyon için yitilik seyreltmeden önce çözeltinin konsantrasyonu olarak tanımlanır.
- Konsantre için (tek dozluk, toplam kullanım) yitilik kaptaki toplam miktar olarak tanımlanır.
- Transdermal preparatlar için tek dozluk sistemik kullanım için (örn. transdermal yamalar) yitilik, birim zamanda transdermal preparattan salınan etkin madde miktarı olarak tanımlanır.
- Kutanöz kullanım için preparatlar (örn. deriye uygulanan yamalar, ilaçlı flasterler) tek doz için yitilik preparattaki toplam etkin madde miktarı olarak tanımlanır.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik Ek-1'inde tanımlandığı gibi farklı bir yitilik (yukarıda tanımlandığı şekilde) veya etkin maddede/maddelerde yapılan diğer değişiklikler için bir çeşitleme başvurusu yapılır. Çeşitleme başvurusu sonucunda yeni bir ruhsat düzenleneceği durumlarda ruhsat sahibinin talebine istinaden, mevcut ruhsat geçerliliğini korumaya devam edebilir ya da mevcut ruhsat iptal edilebilir.

a) Tek doz preparatlar

Tek doz preparatlar ürüne özel bir kapta (saşe, flakon, kullanıma hazır şırınga, ampul, küçük şişe) sunulur.

Tek dozluk bir kap, tek bir uygulama olarak toplam veya kısmi kullanıma yönelik miktarda preparat içerir. Bu tanım aşağıda belirtilen hususları kapsar:

i) Tek kaptaki etkin madde miktarının toplamda ("toplam kullanım") tek bir uygulama olarak verileceği şekilde tasarlanmış tıbbi ürünler,

ii) Tek bir uygulamada kullanılması amaçlanan belirli bir miktarı içeren tıbbi ürünler. Uygulanacak doz genellikle tekil hasta bazında hesaplanır (mg/kg vücut ağırlığı olarak, mg/m²) ve preparatın kullanılmayan kısmı atılmalıdır ("kısmi kullanım"). Sunum uygun bir ölçüm cihazı ile sağlanabilir.

b) Çok doz preparatlar

İki veya daha fazla doz içeren ve genellikle uygun bir ölçüm cihazı (kaşık, dereceli boş şırınga, dozlama kabı) ile uygulanan çok dozlu bir kapta (şişe, tüp, büyük flakon, kalem kartuşu) sunulan preparatlardır.

Bu preparatlar genellikle yardımcı maddeler (örn. koruyucular) açısından eşdeğer bir tek doz preparattan farklı bir bileşime sahip olacaktır. Çok dozdan tek doza geçiş veya tam tersi genellikle bir çeşitleme uygulamasıyla sonuçlanır (hem ekleme hem de değiştirme için).

3) Ambalaj büyüklüğü (Sunum)

Sunum, kabın boyutunu (dolum hacmi/dolum ağırlığı) ve/veya ambalaj büyüklüğünü içerir. Ambalaj büyüklüğü, dış ambalaj başına tablet sayısı, saşe sayısı, ampul sayısı vb.'ye eşittir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	5/13

Farklı bir ambalaj büyüklüğünün eklenmesi (parenteraller dahil), halihazırda onaylanmış ambalaj büyüklükleri aralığında ya da dışında olduğuna bağlı olarak sınıflandırılan bir varyasyondur. Bir ambalaj büyüklüğünün dosyadan çıkarılması da bir varyasyondur.

Parenteral olmayan çok dozlu (veya tek dozlu, kısmi kullanım) ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki bir değişiklik bir varyasyondur. Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler de dahil olmak üzere steril çok dozlu (veya tek dozlu, kısmi kullanım) parenteral tıbbi ürünlerin dolum hacmi/dolum ağırlığındaki bir değişiklik bir varyasyondur.

4) Uygulama yolu

Uygulama yolu, EDQM Standart Terimleri Veritabanı ve Türk Farmakope Dergisi'nde tanımlanmıştır. Bir beşeri tıbbi ürün, birden fazla uygulama yoluna yönelik olabilir.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik Ek-1'e göre, uygulama yolunun değiştirilmesi veya uygulama yolu eklenmesi, aşağıdaki açıklamanın da dahil edildiği bir çeşitleme başvurusu ile sonuçlanır:

'Parenteral uygulama için intra-arteriyel, intravenöz, intramüsküler, subkütan ve diğer yollarının ayırt edilmesi gerekir.'

5) Tıbbi cihazların dâhil edilmesi

İç ambalajın entegre bir parçası olmayan bir ölçüm veya uygulama cihazının eklenmesi veya başkasıyla değiştirilmesi bir varyasyondur. Örnek olarak ölçülü doz inhalasyon aletleri için “ara parça” (*spacer*) cihazına ilave veya başkasıyla değiştirilmesi veya yitilik ifadesinin bir değişikliğinin buna eşlik etmesi gerekmedikçe iç ambalajın entegre bir parça olmayan ölçüm veya uygulama cihazlarının çıkarılması verilebilir. Bu durum ayrıca iğnelerin, flasterlerin, alkollü bezlerin eklenmesini veya değiştirilmesini de içerebilir. Ancak yitilikte, farmasötik şekilde veya uygulama yolunda bir değişikliği gerektiren iç ambalajın entegre bir parçası olan bir cihazın eklenmesi veya değiştirilmesi veya modifikasyonu bir çeşitleme başvurusunun sunulmasını gerektirir.

B) Örnekler:

Notlar:

- Aşağıdaki örnekler, bir yitilik veya farmasötik şeklin hem yerine geçenleri hem de ilaveleri için geçerlidir.
- ÇB = çeşitleme başvurusu
- Verilen örnekler Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik ve Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Tablo şu şekilde okunur:

Örnek 1:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İR-D-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	6/13

- İlk sütun durumu açıklar: 100 mg'lık bir tablet için mevcut ruhsat ("-den/-dan") için ruhsat sahibi ek bir 500 mg tablet için başvurur ("-a/-e").
- İkinci sütun, yukarıda verilen tanımları uygulayarak, bir çeşitleme başvurusu veya varyasyon olarak sınıflandırma için karşılaştırılacak "yitilikleri" gösterir.
- Üçüncü sütun, 500 mg tablet için izlenecek prosedürü verir.

Örnekler		Sadece ÇB/ Varyasyon olarak sınıflandırma için "Yitilik"	ÇB/Varyasyon olarak Sınıflandırma	
A. ORAL PREPARATLAR				
Katı – Tek doz, toplam kullanım				
1. Tabletler	-dan -a	100 mg 500 mg	100 mg 500 mg ÇB	
2. Granüller (saşe)	-dan -a	1 g 2 g	1 g 2 g ÇB	
Katı – Çok doz				
3. Granüller (şişe)	-dan -a	100 mg/5g (kaşık) 500 mg/5g	20 mg/g 100 mg/g ÇB	
	-dan -a	500 g şişe 1000 g şişe (100 mg/g)	100 mg/g 100 mg/g Varyasyon	
Katı – Sabit kombinasyonlar				
4. Tabletler (Sabit kombinasyon)	-dan	5 mg X / 10 mg Y 10 mg X / 20 mg Y	5 mg / 10 mg 10 mg / 20 mg ÇB	
	-a	5 mg X / 10 mg Y 5 mg X / 20 mg Y	5 mg / 10 mg 5 mg / 20 mg ÇB	
5. Tabletler (Oral kontraseptifler)	-dan -a	12 tablet X + 12 tablet Y+ 4 tablet Plasebo 16 tablet X + 12 tablet Y veya tersi	ÇB	
Yarı katı – Çok doz				
6. Jel	-dan -a	20 mg/g 100 mg/g	20 mg/g 100 mg/g ÇB	
	-dan -a	20 g kavanoz 30 g kavanoz (100 mg/g)	100 mg/g 100 mg/g Varyasyon	
Oral çözelti / süspansiyon için toz – Tek doz, toplam kullanım				
Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İR-D-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	7/13

7. Oral çözelti için toz (saşe)	-dan	100 mg (2 ml'ye)	100 mg	ÇB
	-a	200 mg (2 ml'ye)	200 mg	
	-dan	100 mg (2 ml'ye)	100 mg	ÇB
	-a	200 mg (4 ml'ye)	200 mg	
Oral çözelti / süspansiyon için toz – Çok doz				
8. Oral süspansiyon için toz (şişe)	-dan	10 g (200 ml'ye)	50 mg/ml	ÇB
	-a	20 g (200 ml'ye)	100 mg/ml	
	-dan	10 g (200 ml'ye)	50 mg/ml	Varyasyon
	-a	20 g (400 ml'ye)	50 mg/ml	
Kullanıma hazır sıvı – Tek dozluk, toplam kullanım				
9. Oral çözelti (saşe)	-dan	100 mg/5 ml	100 mg	ÇB
	-a	200 mg/5 ml	200 mg	
	-dan	100 mg/5 ml	100 mg	ÇB
	-a	200 mg/10 ml	200 mg	
Kullanıma hazır sıvı – Çok doz				
10. Oral çözelti (şişe)	-dan	500 mg/50 ml	10 mg/ml	ÇB
	-a	1000 mg/50 ml	20 mg/ml	
	-dan	500 mg/50 ml	10 mg/ml	Varyasyon
	-a	1000 mg/100 ml	10 mg/ml	
B. PARENTERAL PREPARATLAR				
Kullanıma hazır sıvı – Tek doz, toplam kullanım				
11. Enjeksiyonluk çözelti (kullanıma hazır şırınga)	-dan	100 mg/1 ml	100 mg	ÇB
	-a	200 mg/1 ml	200 mg	
	-dan	100 mg/1 ml	100 mg	ÇB
	-a	200 mg/2 ml	200 mg	
	-dan	100 mg/1 ml	100 mg	ÇB
	-a	100 mg/0,5 ml	100 mg	
Kullanıma hazır sıvı – Çok doz veya Tek doz, kısmi kullanım				
12. Enjeksiyonluk çözelti (flakon)	-dan	500 mg/50 ml	10 mg/ml	ÇB
	-a	1000 mg/50 ml	20 mg/ml	
	-dan	500 mg/10 ml	50 mg/ml	ÇB
	-a	1000 mg/20 ml	50 mg/ml	
	-dan	50 mg/5 ml	10 mg/ml	ÇB
	-a	100 mg/10 ml	10 mg/ml	
Kullanıma hazır sıvı – Tek dozluk, toplam kullanımdan Tek dozluk, kısmi kullanıma				
13. Enjeksiyonluk çözelti (kullanıma hazır flakon)	-dan	40 mg/0,8 ml (tek dozluk, toplam kullanım)	40 mg	ÇB

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İR-D-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	8/13

	-a	40 mg/0,8 ml (tek dozluk, kısmi kullanım)	50 mg/ml	
14. Enjeksiyonluk çözelti	-dan	Flakon		ÇB
	-a	Kullanıma hazır şırınga (aynı konsantrasyon)		
	-dan	Flakon		ÇB
	-a	Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi (aynı konsantrasyon)		
	-dan	Kullanıma hazır şırınga		ÇB
	-a	Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi (aynı konsantrasyon)		
15. Enjeksiyonluk çözelti	-dan	Flakon		Varyasyon
	-a	Ampul (aynı konsantrasyon)		
	-dan	Ampul-plastik		Varyasyon
	-a	Ampul-cam (aynı konsantrasyon)		
16. Enjeksiyonluk çözelti	-dan	Flakon		Varyasyon
	-a	Kartuş (aynı konsantrasyon)		
	-dan	Kartuş		Varyasyon
	-a	Tek kullanımlık kalem kartuşu (aynı konsantrasyon ve kartuş)		
	-dan	Kartuş		Varyasyon
	-a	Yeniden kullanılabilir kalemdeki kartuş (kalem ruhsatta belirtilir) (aynı konsantrasyon ve kartuş)		
	-dan	Kartuş		ÇB
	-a	Kullanıma hazır kalem		
17. Toz + Çözücü	-dan	Çözücü flakonu		Varyasyon
	-a	Çözücü kullanıma hazır şırınga (aynı konsantrasyon)		
Rekonstitüsyon için toz – Tek dozluk, toplam kullanım				
18. Enjeksiyonluk çözelti için toz	-dan	100 mg (2 ml'ye)	100 mg	ÇB
	-a	200 mg (2 ml'ye)	200 mg	
	-dan	250 IU (5 ml'ye)	250 IU	ÇB
	-a	500 IU (5 ml'ye)	500 IU	
	-dan	100 mg (2 ml'ye)	100 mg	ÇB

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	9/13

	-a	200 mg (4 ml'ye)	200 mg	
	-dan	3 g (5 ml'ye)	3 g	Varyasyon
	-a	3 g (10 ml'ye)	3 g	
Rekonstitüsyon için toz – Çok dozlu veya tek doz kısmi kullanım				
19. İnfüzyonluk çözelti için toz veya infüzyonluk çözelti için konstantre için toz	-dan	500 mg (50 ml'ye)	10 mg/ml	ÇB
	-a	1000 mg (50 ml'ye)	20 mg/ml	
	-dan	200 IU (100 ml'ye)	2 IU/ml	ÇB
	-a	600 IU (200 ml'ye)	3 IU/ml	
	-dan	500 mg (50 ml'ye)	10 mg/ml	ÇB
	-a	1000 mg (100 ml'ye)	10 mg/ml	
İnfüzyonluk çözelti için konsantre - Çok doz veya tek doz kısmi kullanım			SEYRELTMEDEN ÖNCE	
20. İnfüzyonluk çözelti için konsantre	-dan	1 g/10 ml	100 mg/ml	ÇB
	-a	2g/10ml	200 mg/ml	
	-dan	1 g /10 ml	100 mg/ml	Varyasyon
	-a	2g/20ml	100 mg/ml	
İnfüzyonluk çözelti için konsantre - tek doz, toplam kullanım				
21. İnfüzyonluk çözelti için konsantre	-dan	100mg/1ml	100mg	ÇB
	-a	200mg/1ml	200mg	
	-dan	100mg/1ml	100mg	Varyasyon
	-a	100mg/0.5ml	100mg	
	-dan	1200mg/20ml	1200mg	ÇB
	-a	900mg/15ml	900mg	
C. LOKAL PREPARATLAR				
Deri için Yarı Katı – Çok doz veya Tek doz, kısmi kullanım				
22. Krem	-dan	20 mg/g	20 mg/g	ÇB
	-a	100 mg/g (saşe)	100 mg/g	
	-dan	20mg/g	20 mg/g	Varyasyon
	-a	40 mg/2g (saşe)	20 mg/g	
	-dan	20g tüp (100 mg/g)	100 mg/g	Varyasyon
	-a	30 g tüp (100 mg/g)	100 mg/g	
Topikal – Tek dozluk, toplam kullanım				
23. Lokal kullanım için deri yaması	-dan	10 cm x 10 cm yamada 100 mg	100 mg	ÇB
	-a	10 cm x 10 cm yamada 200 mg	200 mg	
	-dan	10 cm x yamada 100mg	100 mg	Varyasyon
	-a	5 x yamada 10cm 100 mg	100 mg	
24. Sistemik kullanım için transdermal yama	-dan	2 mg	25 µg/24 saat	ÇB
	-a	3 mg	30 µg/24 saat	
	-dan	2 mg	25 µg/24 saat	Varyasyon
Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İR-D-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	10/13

	-a	2.5 mg	25 µg/24 saat	
Göz preparatları, kullanıma hazır sıvı – Çok doz veya Tek doz, kısmi kullanım				
25. Göz damlaları, Çözelti	-dan	Çok doz: 50 mg/5 ml	10 mg/ml	ÇB
	-a	100 mg/5 ml	20 mg/ml	
	-dan	50 mg/5 ml	10 mg/ml	Varyasyon
	-a	100 mg/10 ml	10 mg/ml	
Göz damlaları, Çözelti (dvm)	-dan	Tek Doz: 10 mg/0.5 ml	20 mg/ml	ÇB
	-a	20 mg/0.5 ml	40 mg/ml	
Lokal preparatlar – sadece kabın değiştirilmesi				
26. Deri spreyi	-dan	Sprey pompalı kap		ÇB
	-a	Basınçlı kap		
27. Krem	-dan	Kavanoz		Varyasyon
	-e	Tüp		
D. İNHALASYON PREPARATLARI				
Kullanıma hazır sıvı- Çok doz				
28. Basınçlı inhalasyon çözeltisi	-den	5 mg/aktüasyon	5mg/aktüasyon	ÇB
	-e	10 mg/ aktüasyon	10mg/aktüasyon	
	-den	60 aktüasyon	5mg/aktüasyon	Varyasyon
	-e	Kap başına 100 aktüasyon (5 mg/aktüasyon için)	5mg/aktüasyon	
Toz – Tek doz, toplam kullanım				
29. İnhalasyon tozu, sert kapsül	-dan	1 mg	1 mg/aktüasyon	ÇB
	-a	2 mg	2 mg/aktüasyon	
Toz – Çok doz				
30. İnhalasyon tozu	-den	6 mg/aktüasyon	6 mg/aktüasyon	ÇB
	-e	12 mg/aktüasyon	12mg/aktüasyon	
	-den	60 aktüasyon	6 mg/aktüasyon	Varyasyon
	-e	Kap başına 100 aktüasyon(6 mg/ aktüasyon için)	6 mg/aktüasyon	
İnhalasyon preparatları – sadece kabın değiştirilmesi				
31.İnhalasyon tozu	-den	Sert kapsül		ÇB
Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İR-D-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	11/13

	-e	Disk		
İtici gaz değişikliği				
32. Yeni itici gaz, etkin madde(ler)de kantitatif değişiklik veya biyoyararlanımdaki değişiklik, veya farklı doz programı veya aktüasyon başına içerik, veya farklı farmasötik şekil				ÇB
33. Yeni itici gaz, aynı etkin madde(ler) ve yardımcı maddeler ve aynı farmasötik şekil				Varyasyon
E. REKTAL veya VAJİNAL KULLANIM İÇİN PREPARATLAR				
(Yarı)-katı, sıvı kullanıma hazır – Tek doz, toplam kullanım				
34. Supozituar	-dan -a	100 mg 200 mg	100 mg 200 mg	ÇB
(Yarı)-katı, sıvı kullanıma hazır – Çoklu doz				
35. Vajinal krem	-dan -a	20 mg/g 100 mg/g	20 mg/g 100 mg/g	ÇB
	-dan -a	20 gr tüp 30 g tüp (100 mg/g)	100 mg/g 100 mg/g	Varyasyon

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	15/11/2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.
02	03/03/2023	Tablo formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.
02	03/03/2023	Çeşitleme başvurusu ile eski ruhsatın iptal talebinde bulunan firmalar için ruhsat süreçlerinde ve ruhsat aldıktan sonraki işleyiş ilave edilmiştir.
02	03/03/2023	Örnek tablosunda yer alan "Kullanıma hazır sıvı- çok doz veya tek doz, kısmi kullanım 12. Enjeksiyonluk çözelti (flakon)" başlığı altında yitilik değişmeksizin

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İR-D-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	12/13

		ambalaj hacminin değişimi başvuruları eşitleme Başvurusu olarak değiştirilmiştir.
03	07/02/2024	Giriş bölümüne çeşitleme başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürünün bütünleşik tıbbi cihaz içermesi halinde, CE sertifikası veya onaylanmış kuruluş görüşü aranmayacağına dair ifade eklenmiştir.
04	26/02/2024	Parantral preparatlarda yer alan kullanıma hazır şırınga 11 numaralı başlıkta yer alan varyasyon sınıflandırması çeşitleme başvurusu olarak güncellenmiştir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İR-D-KLVZ-17	14/04/2022	26/02/2024	04	13/13