



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

# KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTE GEREKLİLİKLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

KAD-KLVZ-27  
(22 Ocak 2024)  
Rev.00

1. GİRİŞ .....	4
1.1. Amaç ve Dayanak.....	4
1.2. Kapsam .....	4
1.3. Tüm Araştırma Ürünleri İçin Genel Hususlar .....	4
1.4. Verilerin Sunulması.....	4
1.5. Genel Hususlar.....	5
1.6. Tanımlar .....	5
2. ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER .....	6
2.S Etkin Madde.....	6
2.S.1 Genel Bilgiler.....	6
2.S.2 Üretim.....	7
2.S.3 Karakterizasyon.....	8
2.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü.....	9
2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller .....	10
2.S.6 Kap Kapak Sistemi .....	10
2.S.7 Stabilite .....	10
2.P Klinik Araştırma Ürünü .....	11
2.P.1 Klinik Araştırma Ürününün Tanımı ve Kompozisyonu .....	11
2.P.2 Farmasötik Gelişim.....	11
2.P.3 Üretim .....	12
2.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü .....	13
2.P.5 Klinik Araştırma Ürününün Kontrolü.....	13
2.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller .....	15
2.P.7 Kap Kapak Sistemi .....	15
2.P.8 Stabilite .....	15
3. YETKİLİ OTORİTELER TARAFINDAN RUHSATLANDIRILMIŞ VE RUHSATA ESAS BİLGİLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMAMIŞ (MODİFİYE EDİLMEMİŞ) ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER.....	17
4. YETKİLİ OTORİTELER TARAFINDAN RUHSATLANDIRILMIŞ VE RUHSATA ESAS BİLGİLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMIŞ (MODİFİYE EDİLMİŞ) ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER.....	17
4.P Modifiye Edilmiş Ruhsatlı Araştırma Ürünü.....	17
4.P.1 Tanım ve Kompozisyon.....	17
4.P.2 Farmasötik Gelişim.....	18
4.P.3 Üretim .....	18

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			1 / 36

4.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü .....	19
4.P.5 Modifiye Edilmiş Ruhsatlı Araştırma Ürününün Kontrolü .....	19
4.P.7 Kap Kapak Sistemi .....	20
4.P.8 Stabilite .....	20
5. RUHSATLI ÜRÜNLERDEKİ ETKİN MADDELERİ İÇEREN VE BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARINDA KULLANILACAK TEST ÜRÜNLERİNİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER (JENERİKLER (KİMYASAL MADDELER)) .....	21
5.S Etkin Madde .....	21
5.S.1 Genel Bilgiler .....	21
5.S.2 Üretim .....	21
5.S.3 Karakterizasyon .....	21
5.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü .....	22
5.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller .....	23
5.S.6 Kap Kapak Sistemi .....	23
5.S.7 Stabilite .....	23
5.P Test Ürünü .....	23
5.P.1 Test Ürününün Tanımı ve Kompozisyonu .....	23
5.P.2 Farmasötik Gelişim .....	23
5.P.3 Üretim .....	23
5.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü .....	24
5.P.5 Test Ürününün Kontrolü .....	24
5.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller .....	25
5.P.7 Kap Kapak Sistemi .....	25
5.P.8 Stabilite .....	26
6. PLASEBO ÜRÜNLERİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER .....	26
6.P Klinik Araştırmada Kullanılan Plasebo Ürünler .....	26
6.P.1 Tanım ve Kompozisyon .....	26
6.P.2 Farmasötik Gelişim .....	26
6.P.3 Üretim .....	26
6.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü .....	27
6.P.5 Plasebo Ürünün Kontrolü .....	27
6.P.7 Kap Kapak Sistemi .....	28
6.P.8 Stabilite .....	28
7. ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASI EKLERİ .....	28
7.A.1 Tesisler ve Ekipman .....	28

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			2 / 36

7.A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi.....	28
TSE Ajanları.....	28
Viral Güvenlilik.....	28
Diğer Beklenmedik Ajanlar .....	28
7.A.3 Yeni Yardımcı Maddeler.....	28
7.A.4 Rekonstitüsyon ve Seyreltme Çözücüleri .....	28
8. YARDIMCI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER .....	28
9. ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN ÖNEMLİ DEĞİŞİKLİK VE DEĞİŞİKLİKLER .....	29
10. YÜRÜRLÜK .....	29
11. YÜRÜTME .....	29
<i>Referanslar</i> .....	29
EKLER .....	31
EK-1 ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER.....	31
EK-2 DEĞİŞİKLİKLERE İLİŞKİN MEVCUT-ÖNERİLEN GEREKÇE TABLOSU.....	35
EK-3 KARAR AĞACI.....	36

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			3 / 36

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Amaç ve Dayanak

Bu kılavuzun amacı, Türkiye’de yürütülecek klinik araştırmalarda kullanılacak beşeri tıbbi ürünlere ait kimyasal ve farmasötik kalite gerekliliklerinin ulusal ve uluslararası standartlar dikkate alınarak belirlenmesidir.

Bu kılavuz ile araştırma ürünü dosyası ve ruhsatlandırma dosyası için geçerli olan gereklilikler arasındaki farklılığın ve ayırımın netleştirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma ürünlerine ilişkin bilgiler sunulurken risklere odaklanılmalı ve ürünün yapısı, geliştirme aşaması, klinik fazı, gönüllü popülasyonu, hastalığın yapısı ve ciddiyeti ile klinik araştırmanın türü ve süresi dikkate alınmalıdır.

Bu Kılavuz, 27/05/2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/QWP/545525/2017)* kılavuzu dikkate alınarak hazırlanmıştır.

Ancak farklı klinik araştırmalar ve araştırma ürünleri söz konusu olabileceğinden tüm farklı durumlar için geçerli olabilecek gerekliliklerin ayrıntılı olarak tanımlanması mümkün değildir. Bununla birlikte bu kılavuzda, araştırma ürünü dosyasının kalite bölümünde sunulması gereken genel bilgilere ilişkin açıklamalar yer almaktadır. Kurum ve ilgili etik kurul, gerekli hallerde ilave bilgi ve belge talep edebilir.

### 1.2. Kapsam

Bu kılavuz; klinik araştırma izin başvurusu sırasında Kurum’a sunulacak olan kimyasal etkin maddeler, sentetik peptitler, sentetik oligonükleotidler, bitkisel tıbbi ürünlerde etkin maddeler (bitkisel drog veya bitkisel preparat) ve kimyasal radyoaktif/radyoaktif işaretlenmiş maddeleri içeren araştırma ürünlerinin ve yardımcı beşeri tıbbi ürünlerin kimyasal ve farmasötik kalitesine ilişkin dosya gerekliliklerini kapsamaktadır.

Bu kılavuzda, faz I-II-III klinik araştırmalarda kullanılacak araştırma ürünleri ve yardımcı beşeri tıbbi ürünler ile birlikte biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılacak test ve referans ürünler için gereklilikler yer almaktadır.

Faz II ve faz III klinik araştırmalar için araştırma ürünü dosyası hazırlanırken, faz I klinik araştırmalara kıyasla araştırma ürününe daha fazla sayıda gönüllünün maruz kalacağı ve maruziyet süresinin daha uzun olacağı dikkate alınmalıdır.

Araştırma ürünü için kullanılacak olan ve belirli bir kaynaktan temin edilen etkin maddenin, yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış bir beşeri tıbbi ürün içerisinde hâlihazırda kullanılıyor olması durumunda tüm belgelerin araştırma ürünü dosyasında sunulması gerekmez, bu gibi durumlarda sadeleştirilmiş bir araştırma ürünü dosyası yeterli olacaktır.

Ayrıca bu kılavuz, araştırma ürününün kimyasal ve farmasötik kalite gerekliliklerine ilişkin değişiklik örneklerini de listelemektedir.

### 1.3. Tüm Araştırma Ürünleri İçin Genel Hususlar

Tüm araştırma ürünleri Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu gerekliliklerine uygun olacak şekilde üretilmelidir.

### 1.4. Verilerin Sunulması

Araştırma ürünü dosyası, CTD Kılavuzu Modül 3 formatına uygun olacak şekilde sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			4 / 36

Araştırma ürünü dosyasının, başvurunun sunulduğu tarihte klinik araştırmayla ilgili mevcut olan en güncel bilgileri içerdiğine ilişkin başvuru sahibi tarafından taahhüt sunulmalıdır.

### **1.5. Genel Hususlar**

Klinik araştırmalarda kullanılacak etkin maddeler veya araştırma ürünleri için Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesine atıfta bulunulabilir. Monograflara atıfta bulunulması durumunda, ilgili monografin etkin madde veya bitmiş ürünün kalitesini kontrol etmeye uygun olduğunun başvuru sahibi tarafından doğrulanması ve dokümanite edilmesi gerekmektedir.

Etkin madde için, Avrupa Farmakopesine uygunluk Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası (CEP) ile gösterilebilir. Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası (CEP); bu kılavuzda belirtilen ilgili bölümlerin yerine geçmek üzere değerlendirildiğinden, sertifika kapsamında yer almayan ancak bu kılavuz kapsamında sunulması gereken bilgilerin ilave olarak sunulması gerekmektedir. Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası (CEP), seri analizi ve GMP belgesi yerine geçmemektedir.

Etkin madde için, Etkin Madde Ana Dosyasına (EMAD) atıfta bulunulabilir. Bu durumda EMAD'ın tamamı (EMAD'da açık ve kapalı bölümler ve Genel Kalite Özeti) sunulmalıdır.

Kullanılan etkin madde, yetkili otoriteler tarafından hâlihazırda bir beşeri tıbbi üründe ruhsatlandırılmış ise geçerliliği devam eden bu ruhsata atıfta bulunulabilir. Bu durumda; klinik araştırma ürününde kullanılacak etkin maddenin, atıfta bulunulan beşeri tıbbi üründe kullanılan etkin madde ile aynı kalitede olduğuna dair ruhsat sahibi veya etkin madde üreticisi bir taahhütname sunulmalıdır. Ayrıca beşeri tıbbi ürünün adı, ruhsat numarası, ruhsat sahibi ve ruhsatı veren ülke belirtilmelidir.

Yukarıda belirtilen durumların haricinde, klinik araştırmalarda kullanılacak etkin maddeler veya araştırma ürünleri için bu kılavuzda belirtilen gerekliliklerin yerine getirildiğini gösteren bilgi ve belgelerin araştırma ürünü dosyası içerisinde sunulması gerekmektedir.

### **1.6. Tanımlar**

**Analitik prosedür:** Analizi gerçekleştirirken takip edilen tüm basamakları (Kullanılacak cihaz ve sarf malzemeleri; numune, referans standart ve diğer reaktiflerin hazırlanışı; hesaplama formülleri vb. hususların ayrıntılı olarak tanımını),

**Analitik yöntem:** Analizi gerçekleştirirken kullanılan yöntemin temel prensibini (örneğin GC-MS),

**Araştırma ürünü:** Bir klinik araştırmada plasebo da dâhil olmak üzere test edilen veya referans olarak kullanılan bir beşeri tıbbi ürün,

**Araştırma ürünü dosyası (AÜD/IMPĐ):** Araştırma ürününün kalitesi, üretimi ve kontrolü hakkında bilgiler ile klinik dışı çalışmalardan ve klinik araştırmalar dahil klinik kullanımından elde edilen verileri içeren belgeyi,

**Etkin Madde Ana Dosyası (EMAD):** *Guideline on Active Substance Master File Procedure (CPMP/QWP/227/02)* ve *Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier (CHMP/QWP/297/97)* kılavuzlarına göre hazırlanmış etkin madde bilgilerini içeren dosyayı,

**Farmakope:** Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesini; bu farmakopelerin uygulanabilir olmadığı durumlarda ise Kurum tarafından uygun bulunan farmakopeyi,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			5 / 36

**Kurum:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nu,

**Modifiye Edilmiş Ruhsatlı Araştırma Ürünü:** Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ve ruhsata esas bilgilerinde değişiklik yapılmış beşeri tıbbi ürünü,

**Modifiye Edilmemiş Ruhsatlı Araştırma Ürünü:** Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ve ruhsata esas bilgilerinde değişiklik yapılmamış beşeri tıbbi ürünü,

**Ortak Teknik Doküman (CTD):** Üç ICH bölgesi olan Avrupa, ABD ve Japonya'daki ruhsatlandırma makamlarına sunulacak başvuruların planlı şekilde sunumu için uluslararası çapta üzerinde uzlaşmaya varılan formatı,

**Yetkili Otorite:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ile birlikte ICH (Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu üyesi yetkili otoriteleri (Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (US FDA), Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Japonya İlaç ve Tıbbi Cihazlar Ajansı (PMDA)) veya daimi üyesi yetkili otoriteleri (İsviçre Ulusal İlaç Otoritesi (Swissmedic) ve Kanada Ulusal İlaç Otoritesi (Health Canada)), Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesini (MHRA), ifade eder.

## 2. ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER

### 2.S Etkin Madde

#### 2.S.1 Genel Bilgiler

##### 2.S.1.1 Nomenklatür

Etkin maddenin isimlendirmesine ilişkin bilgiler (örn. INN adı, farmakopede yer alan adı, kimyasal ad (IUPAC, CAS-RN), laboratuvar kodu, varsa diğer adlar veya kodlar) belirtilmelidir. Radyoaktif olmayan bir beşeri tıbbi ürün geliştirmek için Faz I klinik araştırmalarında radyonüklid veya radyoaktif işaretlenmiş maddelerin kullanımı söz konusu olduğunda, radyonüklid veya radyoaktif işaretlenmiş madde ayrıca belirtilmelidir.

Radyonüklidler için izotop tipi (IUPAC isimlendirmesi) belirtilmelidir.

Radyonüklid jeneratör söz konusu olduğunda, hem ana radyonüklid hem de yavru radyonüklid etkin madde olarak kabul edilir. Radyoaktif işaretlenmiş kitler için, radyoaktif işaretlenmiş ürünün yanı sıra radyonüklidi taşıyacak veya bağlayacak olan formülasyon kısmı belirtilmelidir. Organik kimyasal prekürsörler için de etkin maddeler için sunulan bilgilerin aynısı sunulmalıdır.

Bitkisel tıbbi ürünlerde etkin maddeler (bitkisel drog veya bitkisel preparat) için bitkinin binomial bilimsel adı (cins, tür, çeşit ve otör) ve kemotipi ile bitkinin kullanılan kısımları, bitkisel materyalin tanımı, diğer isimleri (diğer Farmakopelerde geçen sinonimleri) ve laboratuvar kodu belirtilmelidir.

Bitkisel preparatlar için ek olarak bitkisel droğun bitkisel preparata oranı (DER: Drug extract ratio) ve ekstraksiyon için kullanılan ekstraksiyon çözücü(ler)i belirtilmelidir.

##### 2.S.1.2 Yapı

Araştırma ürününün geliştirme aşamasına bağlı olarak mevcut olan veriler sunulmalıdır. Bu veriler açıklanabildiği kadarıyla yapısal formül, moleküler ağırlık, kiralite ve stereokimyasal bilgileri içermelidir.

Radyoaktif olmayan bir beşeri tıbbi ürün geliştirmek için Faz I klinik araştırmalarda radyonüklid veya radyoaktif işaretlenmiş maddelerin kullanımı söz konusu olduğunda, radyoaktif işaretleme öncesi ve eğer biliniyorsa sonrası yapısal formül verilmelidir. Radyofarmasötik preparatların kitleri için, radyoaktif işaretleme öncesi ve biliniyorsa sonrası ligandın yapısal formülü verilmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			6 / 36

Ayrıca bitkisel tıbbi ürünlerde etkin maddeler (bitkisel drog veya bitkisel preparat) için fiziksel hali, ekstre tipi, biliniyorsa terapötik aktiviteden sorumlu bileşik(ler)i veya kullanılan analitik belirteçleri belirtilmelidir.

### **2.S.1.3 Genel Özellikler**

Etkin maddenin fizikokimyasal ve ilgili diğer özelliklerinin bir listesi sunulmalıdır. Sunulan listede çözünürlük, pKa, polimorfizm, izomerizm, log P, geçirgenlik gibi farmakolojik veya toksikolojik güvenliliği etkileyebilecek özellikler yer almalıdır.

Radyonüklidler için kaynaklar (fizyon olup olmadığı gibi) dahil olmak üzere nükleer ve radyofiziksel özellikleri belirtilmelidir.

## **2.S.2 Üretim**

### **2.S.2.1 Üretici(ler)**

Yükleniciler de dâhil her bir üreticinin ve üretim, test ve seri serbest bırakmadan sorumlu her bir üretim yeri veya tesisin ismi, adresi ve sorumluluğu ve belirtilmelidir.

Radyoaktif olmayan bir beşeri tıbbi ürün geliştirmek için Faz I klinik araştırmalarda radyonüklid veya radyoaktif işaretlenmiş maddelerin kullanımı söz konusu olduğunda, üreticiler belirtilmelidir. Radyofarmasötikler için; radyofarmasötik prekürsörlerin ve radyoaktif olmayan prekürsörlerin üreticileri ile birlikte siklotron irradasyon hedef materyallerinin kaynağı ve irradasyonun gerçekleştiği üretim yer(ler)i belirtilmelidir.

### **2.S.2.2 Üretim Prosesi ve Proses Kontrollerinin Tanımı**

Kimyasal etkin maddeler için; sentez prosesinin kısa bir özeti, her bir basamak için kullanılan başlangıç maddeleri, ara ürünler, çözücüler, katalizörler ve kritik reaktifler dahil olmak üzere birbirini izleyen basamaklar için akış şeması sunulmalıdır. Safsızlıkların nasıl ortaya çıktığının ve önerilen kontrol stratejisinin neden uygun olduğunun anlaşılmasını sağlayacak ölçüde etkin madde üretim süreci açıklanmalıdır. Bu açıklama çoklu kimyasal dönüşüm basamaklarını da içermelidir. İlgili tüm proses kontrolleri belirtilmelidir. Sentezdeki kritik basamakların tanımlandığı durumlarda daha ayrıntılı bir açıklamanın sunulması gerekmektedir. Geçerli durumlarda başlangıç maddelerinin stereo-kimyasal özellikleri belirtilmelidir.

Radyonüklidler için; olası istenmeyen nükleer reaksiyonlar da dahil olmak üzere üretim süreci ve nükleer reaksiyonlar açıklanmalıdır. İrradasyon koşulları belirtilmelidir. Radyofarmasötik preparatlar ve organo-kimyasal prekürsörler için temizleme ve ayırma (segregasyon) süreçleri belirtilmelidir.

Bitkisel tıbbi ürünlerde etkin maddeler (bitkisel drog veya bitkisel preparat) için; üretim sürecinin kısa bir özeti ile birlikte bitkinin yetiştirilmesi ve toplanmasından başlayarak üretim basamakları için akış şeması sunulmalıdır. Akış şemasında in-proses kontroller ve temel üretim basamakları belirtilmelidir.

### **2.S.2.3 Materyallerin Kontrolü**

Etkin maddenin üretiminde kullanılan materyaller (örneğin ham maddeler, başlangıç maddeleri, çözücüler, reaktifler, katalizörler) ile birlikte kritik olduğu öngörülen herhangi bir özelliğin kalite ve kontrolü hakkında kısa bir özet listelenmelidir.

Radyonüklidler için, hedef materyal ile ilgili detaylar verilmelidir.

### **2.S.2.4 Kritik Basamaklar ve Ara Ürünlerin Kontrolü**

Sentezde kritik basamaklar olması durumunda, bu kritik basamakların kontrolleri için yapılan testler ve kabul kriterleri kısaca belirtilmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			7 / 36



### 2.S.2.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirme

Klinik araştırmalarda kullanılacak etkin maddeler için geçerli değildir.

### 2.S.2.6 Üretim Prosesi Gelişimi

Üretim prosesi, prelinik çalışmalarda kullanılan serilerin üretim prosesinden farklıysa bu durum belgelendirilmelidir. Bu durumda, prelinik çalışmalarda kullanılan etkin maddenin üretim prosesine ait akış şeması sunulmalıdır.

Üretim prosesindeki tüm değişiklikler için değişikliğe ilişkin gerekçeler sunulmalı ve değişikliğin kalite üzerindeki etkisi tartışılmalıdır.

## 2.S.3 Karakterizasyon

### 2.S.3.1 Yapının ve Diğer Özelliklerin Açıklanması

Kimyasal olarak tanımlanan etkin maddelerin yapısı uygun metodoloji ile belirlenmeli ve ilgili veriler sunulmalıdır.

Radyofarmasötik maddelerin yapı tayininde analog radyoaktif olmayan maddeler kullanılmalıdır. Radyofarmasötik kitler için mümkünse radyoaktif işaretlenmiş bileşiğin yapısı açıklanmalıdır.

Bitkisel droglar için botanik, makroskobik, mikroskobik, fitokimyasal karakterizasyon ve biyolojik aktivite hakkında bilgi verilmelidir.

Bitkisel preparatlar için fiziksel ve fitokimyasal karakterizasyon ve biyolojik aktivite hakkında bilgi verilmelidir.

### 2.S.3.2 Safsızlıklar

Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesi monografı ile uyumlu etkin maddeler için ilgili monograflara yapılan atıf kabul edilir ve daha fazla detay sunulmasına gerek bulunmamaktadır.

Belirtilen farmakope monograflarından birine atıfta bulunulmadığı durumlarda, klinik araştırmada kullanılan etkin maddeye ilişkin üretim prosesinden veya başlangıç maddelerinden kaynaklanan safsızlıklar (örneğin bozunma ürünleri, kalıntı çözücüler) belirtilmelidir.

Safsızlıklar sunulurken klinik araştırma fazı da göz önünde bulundurularak uluslararası standartlara uygun olacak şekilde potansiyel mutajenik safsızlıklar dahil tüm safsızlıklar hakkında yapı, köken ve limit gerekçelerini içeren açıklama sunulmalıdır.

Üretim sürecinde kullanılan çözücüler veya katalizörler için rutin kontrol yapılmaması halinde, bu durum gerekçelendirilmelidir.

Radyoaktif olmayan bir beşeri tıbbi ürün geliştirmek için Faz I klinik araştırmalarda radyonüklid veya radyoaktif işaretlenmiş maddelerin kullanımı söz konusu olduğunda, radyokimyasal saflık ve kimyasal saflık, yapılan varsayımlar (örneğin soğuk malzeme ile seyreltme öncesinde yapılan tayinin sonucu gibi) açıklanarak belirtilmelidir. Radyofarmasötik maddeler için radyonüklidik saflık, radyokimyasal saflık ve kimyasal saflığa ilişkin detaylar verilmelidir.

Bitkisel tıbbi ürünlerde etkin maddeler (bitkisel drog veya bitkisel preparat) için; mikroorganizmaların potansiyel kontaminasyonuna ilişkin veriler, mikroorganizmaların ürünleri, aflatoksinler, pestisitler, toksik metaller, radyoaktif kontaminasyon, fumigantlar vb. belirtilmelidir. Belirtilen farmakopelerdeki genel gereklilikler sağlanmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			8 / 36

## 2.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü

### 2.S.4.1 Spesifikasyonlar

Klinik araştırmada kullanılan etkin madde(ler)in serilerine ait spesifikasyonlar, kullanılan testler ve bunların kabul kriterleri belirtilmelidir. Tanıma, safsızlık ve miktar tayini testleri zorunludur. Safsızlıklar için üst limitler belirlenirken güvenilirlik verileri göz önünde bulundurulmalıdır. Limitler, prelinik ve klinik araştırmalarda kullanılan etkin madde serilerinin safsızlık profilleri ile desteklenmelidir. Limitler için ICH kılavuzları veya Farmakope gerekliliklerinin karşılandığı hallerde daha ileri bir gerekçelendirme sunulması beklenmez.

Potansiyel mutajenik safsızlıklar için spesifikasyonlar belirlenirken uluslararası kılavuzlarda verilen bilgiler dikkate alınmalıdır.

Aseptik koşullarda üretilen ürünlere kullanılan etkin maddeler için mikrobiyolojik kalite spesifikasyonlarda belirtilmelidir.

Kalıntı çözücü ve katalizör için spesifikasyonlarda kabul kriterleri yer almalıdır.

Radyofarmasötik etkin maddeler için radyonüklidik safsızlıkların, radyokimyasal safsızlıkların ve kimyasal safsızlıkların seviyesi belirtilmelidir.

### Faz II ve Faz III klinik araştırmaları için ek bilgiler

İlaç geliştirme aşamaları sırasında belirlenen spesifikasyonlar ve kabul kriterlerinin gözden geçirilmesi ve yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

### 2.S.4.2 Analitik Prosedürler

Etkin maddenin spesifikasyonlarında yer alan tüm testler (örneğin ters faz-HPLC-UV, potansiyometrik titrasyon, head-space-GC-FID vb.) için analitik yöntemler belirtilmelidir. Analitik prosedürlerin ayrıntılı olarak verilmesi gerekli değildir.

Radyofarmasötik etkin maddeler için, radyoaktivite ölçümü için kullanılan analitik yöntem belirtilmelidir.

Farmakope monografi ile uyumlu etkin maddeler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

### 2.S.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

#### Faz I Klinik Araştırmaları İçin Bilgiler

Kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu beyan edilir. Analitik yöntem validasyon parametreleri (spesifiklik/seçicilik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda tayin ve tespit limiti) ve kabul limitleri tablo halinde sunulmalıdır.

#### Faz II ve Faz III Klinik Araştırmaları İçin Bilgiler

Kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu gösterilmelidir. Analitik yöntem validasyonu sonuçlarının (örneğin spesifiklik/seçicilik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda tayin ve tespit limiti için bulunan sonuçlar veya değerler) özet tablo şeklinde sunulması yeterlidir. Tam bir validasyon raporu sunulmasına gerek bulunmamaktadır.

Farmakope monografi ile uyumlu etkin maddeler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

Analitik yöntemlerde büyük değişiklikler olması durumunda, aksi belirtilmedikçe özellikle bağlı alıkonma zamanı (RRT) ile tanımlanan spesifikasyonlu bilinmeyen safsızlıklar için çapraz validasyon sonuçları sunulmalıdır. İlgili olduğu durumlarda, prelinik serinin yeni analiz yöntemi kullanılarak tekrar analizi de düşünülmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			9 / 36

#### **2.S.4.4 Seri Analizleri**

Mevcut klinik araştırmada kullanılacak seriler, preklinik çalışmalarda kullanılan serilere ait analiz sertifikaları veya tablo halinde seri analiz sonuçları sunulmalıdır.

Bununla birlikte, mevcut klinik araştırma fazında kullanılacak seriler ile önceki fazlarda kullanılan serilerin üretim prosesinin farklı olması durumunda kalite özelliklerinin karşılaştırılabilir olduğunun gösterilmesi amacıyla önceki fazlarda kullanılan temsili serilere ait analiz sertifikaları veya tablo halinde seri analiz sonuçları sunulmalıdır.

Mevcut klinik araştırmada kullanılacak serilere ilişkin veriler mevcut değilse, bunun yerine her bir etkin madde üreticisi için temsili serilere ait veriler sunulabilir.

Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları listelenmelidir.

Her seri için kullanılan üretim prosesi Bölüm 2.S.2.2'de bahsedildiği gibi belirtilmelidir.

#### **2.S.4.5 Spesifikasyonların Gerekçelenirilmesi**

Farmakope monografi ile uyumlu etkin maddeler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

Farmakope monografına atıfta bulunulamayan etkin maddeler için safsızlıklar ve bitmiş ürünün performansını etkileyebilecek diğer parametrelerin spesifikasyonları ve kabul kriterlerine ilişkin kısa bir gerekçeleme uluslararası kılavuzlara uygun olacak şekilde sunulmalıdır. Bu gerekçeleme ayrıca güvenilirlik ve toksisite verilerine de dayandırılmalıdır.

Sentezde kullanılan çözücüler ve katalizörler de dikkate alınmalıdır.

#### **2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller**

Uygulanabilir olduğu durumlarda, referans standart olarak belirlenen etkin madde serisini karakterize eden parametreler sunulmalıdır.

Radyofarmasötikler için, kalibrasyon için kullanılan standartlar ve radyoaktif olmayan (soğuk) standartlara ilişkin veriler sunulmalıdır.

Bitkisel preparatlar için, primer referans standartları karakterize eden parametreler sunulmalıdır. Bitkisel drog farmakopedeki bir monografda tanımlı olmadığı durumlarda bitkisel droğa ait tanımlanmış herbaryum numunesi mevcut olmalıdır.

#### **2.S.6 Kap Kapak Sistemi**

Etkin madde için kullanılan primer ambalaj materyali belirtilmelidir. Standart olmayan (Farmakope'de yer almayan) materyal kullanılması halinde bu materyalin tanımı ve spesifikasyonları sunulmalıdır.

#### **2.S.7 Stabilite**

İlgili klinik araştırma fazında mevcut olan stabilite verileri tablolar halinde özetlenmelidir.

Temsili proses (aynı ya da çok benzer senteze ve karşılaştırılabilir seri boyutuna sahip üretim prosesi) ile üretilen seri(ler) için stabilite verileri sunulmalıdır. Bu stabilite verileri; önceki prosesler ile üretilen seri(ler)den elde edilen veriler ile desteklenmelidir.

Tekrar-test süresi, mevcut stabilite verileri doğrultusunda tanımlanmalı ve açıkça belirtilmelidir.

Alternatif olarak; bir farmakope monografi kapsamındaki etkin maddeler için etkin maddenin kullanım anında spesifikasyonları karşılayacağına dair taahhütname sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			10 / 36

Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasına (CEP) sahip olan ancak belge üzerinde tekrar-test süresi belirtilmemiş olan etkin maddeler için destekleyici stabilite verileri ve tekrar-test periyodu sunulmalıdır.

Tekrar-test periyodunun belirtilmediği durumlarda etkin maddenin, bitmiş ürün üretilmeden hemen önce test edildiğine dair beyan sunulmalıdır.

Stabilite protokolü, tekrar-test süresi uzatma planı ve herhangi bir önemli negatif eğilim (trend) tespit edilmesi durumunda başvuru sahibinin Kurum'u ve ilgili etik kurulu bilgilendireceğine dair beyanın sunulması halinde, önemli değişiklik başvurusuna gerek duyulmaksızın tekrar-test süresi uzatılabilir. Stabilite protokolü, planlanan maksimum tekrar-test periyodunu kapsamalıdır.

Bitkisel preparatlar için, gerekçelendirildiği takdirde stres testi sonuçları sunulmayabilir.

## **2.P Klinik Araştırma Ürünü**

### **2.P.1 Klinik Araştırma Ürününün Tanımı ve Kompozisyonu**

Klinik araştırma ürününün tüm kalitatif ve kantitatif bileşimi belirtilmelidir. Dozaj formu ve her bir yardımcı maddenin fonksiyonu kısa bir açıklama ile tablo halinde sunulmalıdır. Dozaj formları için tercihen Avrupa Farmakopesi Standart Terimleri Listesi kullanılmalıdır.

Ayrıca radyofarmasötikler için, birim başına radyoaktivite belirtilmelidir. Eğer uygunsa radyoaktivite, verilen tarihte ve zamanda yalnızca Becquerel cinsinden ifade edilmelidir. Eğer bir kalibrasyon zamanı belirtiliyorsa, kullanılan zaman dilimi belirtilmelidir (örneğin GMT-Greenwich Mean Time/CET-Central European Time).

### **2.P.2 Farmasötik Gelişim**

Herhangi bir yeni farmasötik formun veya yardımcı maddenin gerekçelendirmesi de dahil olmak üzere formülasyon gelişiminin kısa bir açıklaması sunulmalıdır.

İlaç geliştirme aşamalarının erken dönemlerinde, bu bölüme dahil edilecek bilgi sınırlı olabilir.

Araştırma ürününün bileşenleri, dozaj formu ve varsa uygulama cihazı, hasta popülasyonu için güvenli ve uygun olmalıdır.

Geçerli olduğu durumlarda; rekonstitüsyon için kullanılan çözücüler, seyrelticiler ve katkı maddeleri ile araştırma ürününün geçimliliği gösterilmelidir. Kullanım öncesinde rekonstitüe edilecek veya seyreltilecek ürünler için hazırlama yöntemi özetlenmeli ve araştırma protokolünde yer alan tam tarife veya klinik araştırma merkezinde bulunacak ilgili kullanım talimatlarına atıfta bulunulmalıdır.

Radyofarmasötik preparatların kitleri için, radyoaktif işaretleme için kullanılan yöntemin amaçlanan kullanıma uygun olduğu gösterilmelidir (sıçanlarda/kemirgenlerde radyoaktif işaretlemeden sonraki fizyolojik dağılıma ilişkin sonuçlar dahil). Radyonüklid jeneratörler için, elüsyon ortamının uygunluğu kanıtlanmalıdır. Radyofarmasötikler için, radyolizin saflık üzerindeki etkisi belirtilmelidir.

### **Faz II ve Faz III klinik araştırmaları için ilave bilgiler**

Mevcut klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü ile daha önceki klinik araştırma fazlarında kullanılan araştırma ürünü kıyaslandığında formülasyonda veya dozaj formunda değişiklik yapıldıysa, bu değişikliğin klinik etkililik üzerine etkisi de dikkate alınarak uygunluğu açıklanmalıdır.

#### **2.P.2.1 Üretim Proses Gelişimi**

Mevcut klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü ile daha önceki klinik araştırma fazlarında kullanılan araştırma ürünü kıyaslandığında üretim prosesinde değişiklik yapıldıysa, bu değişikliğin klinik etkililik üzerine etkisi de dikkate alınarak uygunluğu açıklanmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			11 / 36

## 2.P.3 Üretim

### 2.P.3.1 Üretici(ler)

Klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünleri için yükleniciler de dahil olmak üzere tüm üretici(ler)in ve üretim, ambalajlama/montaj ve test aşamalarında yer alacak her bir üretim tesisinin ad(lar)ı, adres(ler)i ve sorumlulukları belirtilmelidir.

Araştırma ürünün araştırmaya münhasıran kullanılacağı “üretim yeri izni” olmayan araştırma merkezlerinde yeniden ambalajlanması veya yeniden etiketlenmesi söz konusu olduğu durumlarda Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu’nun ilgili hüküm gereklilikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faaliyetlerin gerçekleştirileceğinin bu bölümde belirtilmesi gerekir.

### 2.P.3.2 Seri Formülü

Klinik araştırmada kullanılacak serinin seri formülü ve seri boyutu sunulmalıdır.

### 2.P.3.3 Üretim Prosesi ve Proses Kontrollerinin Tanımı

Her bir üretim basamağında kullanılan bileşenler ve ilgili in-proses kontroller de belirtilecek şekilde birbirini izleyen üretim basamakları için akış şeması ve üretim prosesinin kısa bir açıklaması sunulmalıdır.

Standart olmayan üretim prosesleri, yeni teknolojiler veya yeni ambalajlama süreçleri daha ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

### 2.P.3.4 Kritik Basamakların ve Ara Ürünlerin Kontrolleri

**Faz I ve II klinik araştırmaları için** aşağıdaki bilgiler haricinde bilgi gerekli değildir:

- Standart olmayan üretim prosesleri ve
- Steril ürünler için üretim süreci

Başvuru dosyasında, sterilizasyon filtrasyonu için filtrasyon öncesindeki maksimum kabul edilebilir biyoyük belirtilmelidir. Filtre çapına göre filtrelenecek hacme bağlı olarak, çoğu zaman NMT 10 CFU/100 ml yeterlidir. Eğer bu kriter sağlanamazsa, yeterince düşük biyoyük değerinin elde edilebilmesi için bakteri tutan bir filtre ile ön filtreleme işlemi yapılmalıdır. Formüle edilmiş klinik araştırma ürünü miktarı sınırlıysa, gereğelenildiği takdirde 100 ml'den daha düşük bir ön filtreleme/filtreleme hacmi test edilebilir.

Aseptik prosesin besiyeri dolmuş çalışmaları (media fill runs) kullanılarak valide edildiğine ilişkin beyan sunulmalıdır.

### Faz III klinik araştırmaları için ilave bilgiler

Kritik üretim basamakları belirlendiyse; bunların kontrolleri ve olası ara ürünler belirtilmelidir.

Ara ürünlerin saklanması durumunda, saklama süresinin ve koşullarının uygun şekilde kontrol edildiğine ilişkin beyan sunulmalıdır.

### 2.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi

Faz I, faz II ve faz III klinik araştırmalarında kullanılacak araştırma ürünleri için geçerli değildir.

Ancak Farmakopede yer almayan (standart olmayan) sterilizasyon işlemlerinin uygulanması durumunda kritik üretim basamakları, üretim prosesinin validasyonu ve uygulanan proses kontrolleri sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			12 / 36

## **2.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü**

### **2.P.4.1 Spesifikasyonlar**

Farmakopeye yapılan atflar belirtilmelidir. Farmakopeye yer alan maddelerden oluşan yardımcı madde karışımları (örneğin film kaplama için önceden hazırlanmış (prefabrik) kuru karışım) için karışıma ait genel spesifikasyonların sunulması yeterlidir.

Farmakopeye yer almayan yardımcı maddeler için firma içi (in-house) monograf sunulmalıdır. Kapsül kılıfı için spesifikasyon sunulmalıdır.

### **2.P.4.2 Analitik Prosedürler**

Farmakope monografına atıfta bulunulamadığı durumlarda, kullanılan analitik yöntemler belirtilmelidir.

### **2.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu**

Geçerli değildir.

### **2.P.4.4 Spesifikasyonların Gerekçelenirilmesi**

Geçerli değildir.

### **2.P.4.5 Beşeri veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler**

Bakınız Bölüm 7.A.2.

### **2.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler**

Yeni yardımcı maddeler için üretim prosesi, karakterizasyonu ve ürün güvenliği ile ilgili kontroller hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. İlgili klinik araştırma fazına uygun olarak CTD'nin 3.2.S bölümünde belirtilen bilgiler sunulmalıdır (bkz. bölüm 7.A.3); örneğin üretim prosesi, karakterizasyon ve stabiliteye ilişkin bilgiler yer almalıdır.

## **2.P.5 Klinik Araştırma Ürününün Kontrolü**

### **2.P.5.1 Spesifikasyonlar**

Klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü serilerine ait serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları, kullanılan testler ve bunların kabul kriterleri belirtilmelidir. Tanıma, bozunma ürünleri ve miktar tayini testleri zorunludur.

Her bir bozunma ürünü ve toplam bozunma ürünleri için üst limitler belirlenmelidir. Üst limitler belirlenirken güvenilirlik bilgileri dikkate alınmalıdır. Limitler, prelinik ve klinik araştırmalarda kullanılan etkin madde serilerinin safsızlık profilleri ile desteklenmelidir.

İlaç geliştirme aşamaları sırasında, belirlenen spesifikasyonlar ve kabul kriterlerinin gözden geçirilmesi ve yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

Farmasötik forma bağlı olarak bitmiş ürüne özgü testler (örneğin oral katı dozaj formları için çözünme/dağılma; dozaj birimlerinin tekdüzeliği veya parenteral dozaj formları için pH, bakteriyel endotoksinler ve sterilite testleri gibi) ve kabul kriterleri spesifikasyonlarda yer almalıdır.

Bitmiş ürüne özgü testlerin spesifikasyonlarda yer almadığı durumlarda bu husus gerekçelenirilmelidir.

Radyofarmasötikler için, hangi testlerin seri serbest bırakma öncesinde yapıldığı ve hangi testlerin retrospektif olarak yapıldığı belirtilmelidir. Radyofarmasötik preparatların kitleri için, radyoaktif işaretleme sonrasındaki uygun testler belirtilmelidir.

Kullanımları öncesinde rekonstitüe edilecek veya seyreltilecek tıbbi ürünler için hazırlama sonrası kabul edilebilir kalite özellikleri belirtilmelidir.

<b>Doküman No</b>	<b>İlk Yayın Tarihi</b>	<b>Revizyon Tarihi</b>	<b>Revizyon No</b>	<b>Sayfa</b>
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			<b>13 / 36</b>

## Faz II ve Faz III Klinik Araştırmalar İçin İlave Bilgiler

Faz I ve faz II klinik araştırmalar sırasında belirlenen spesifikasyonlar ve kabul kriterlerinin gözden geçirilmesi ve yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

### 2.P.5.2 Analitik Prosedürler

Bitmiş ürünün spesifikasyonlarında yer alan tüm testler (örneğin çözünme testi yöntemi) için analitik yöntemler belirtilmelidir. Analitik prosedürlerin ayrıntılı olarak verilmesi gerekli değildir.

Farmakope monografi ile uyumlu yöntemler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

### 2.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

#### Faz I Klinik Araştırmaları İçin Bilgiler

Kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu beyan edilir. Analitik yöntem validasyon parametreleri (spesifiklik/seçicilik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda tayin ve tespit limiti) ve kabul limitleri tablo halinde sunulmalıdır.

#### Faz II ve Faz III Klinik Araştırmaları İçin Bilgiler

Kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu gösterilmelidir. Analitik yöntem validasyonu sonuçlarının (örneğin spesifiklik/seçicilik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda miktar tayini ve saptama sınırı için bulunan sonuçlar veya değerler) özet tablo şeklinde sunulması yeterlidir. Tam bir validasyon raporu sunulmasına gerek bulunmamaktadır.

Farmakope monografi ile uyumlu yöntemler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

### 2.P.5.4 Seri Analizi

Klinik araştırmada kullanılacak seriyi temsil eden seri(ler)e (aynı üretim prosesi, aynı bileşim ve karşılaştırılabilir seri boyutu ile aynı üretim tesisinde üretilmiş olan seriler) ait analiz sertifikaları veya tablo halinde seri analiz sonuçları sunulmalıdır. Sonuçlar, klinik araştırmada kullanılacak tüm yitilikleri kapsamalıdır.

Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları listelenmelidir.

Birden fazla bulk üretim tesisi olması durumunda, her bir bulk üretim tesisinde üretilen bulk ürün ile üretilmiş klinik araştırma ürünü serilerine ait seri analiz sonuçlarının sunulması gerekir.

Daha geniş spesifikasyonlara göre kontrol edilen önceki serilerin sonuçları, sonuçların mevcut klinik araştırma için belirlenen spesifikasyonlara uyması halinde kabul edilebilir.

### 2.P.5.5 Safsızlıkların Karakterizasyonu

Bölüm 2.S.3.2 kapsamında olmayan ancak klinik araştırma ürünüde gözlemlenen ilave safsızlıklar/bozunma ürünleri belirtilmelidir.

### 2.P.5.6 Spesifikasyonların Gereçekleştirilmesi

#### Faz I Klinik Araştırmaları İçin Bilgiler

Klinik araştırmada kullanılan bitmiş ürünler için bozunma ürünlerine ait spesifikasyonlar ve bitmiş ürünün performansını etkileyebilecek diğer parametrelerin spesifikasyonları ve kabul kriterlerine ilişkin kısa bir gerçekleştirme uluslararası kılavuzlara uygun olacak şekilde sunulmalıdır. Bu gerçekleştirme ayrıca güvenilirlik ve toksisite verilerine de dayandırılmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			14 / 36

## Faz II ve Faz III Klinik Araştırmaları İçin İlave Bilgiler

Etkililik veya güvenliliği etkileyebilecek parametreler için spesifikasyonların ve kabul kriterlerinin seçimi uluslararası kılavuzlara uygun olacak şekilde gerekçelendirilmelidir.

### 2.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller

Farmakope referans standardının bulunmadığı durumlarda, referans standardın karakterizasyonu için gerekli parametreler sunulmalıdır.

Uygulanabilir olduğu durumlarda 2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller bölümüne atıfta bulunulabilir.

Radyofarmasötikler için, radyoaktivite ölçüm ekipmanının kalibrasyonunda kullanılan radyoaktif standartlar hakkında bilgi sunulmalıdır.

### 2.P.7 Kap Kapak Sistemi

Araştırma ürünü için kullanılacak primer ambalaj materyali belirtilmelidir. Ayrıca sekonder ambalaj materyalinin bitmiş ürünün kalitesini etkilediği durumlarda, primer ambalaja ilave olarak sekonder ambalaj da belirtilmelidir.

Mevcutsa, farmakope monografına atıfta bulunulmalıdır. Araştırma ürünü, farmakopede yer almayan (standart olmayan) bir uygulama cihazında ambalajlanmışsa veya farmakopede yer almayan (standart olmayan) ambalaj materyalleri kullanılmışsa, ambalaj tanımı ve spesifikasyonları belirtilmelidir.

Dolum ve kap kapak sistemi arasında yüksek etkileşim potansiyeli olan dozaj formları için (örneğin parenteraller, oftalmik ürünler, oral çözeltiler), faz III klinik araştırmalar kapsamında daha fazla detay (örneğin özütlenebilir maddeler (extractables), sızabilir maddeler (leachables)) sunulması gerekebilir. Ancak katı oral dozaj formları gibi etkileşimin olası olmadığı durumlarda bilgi sunulmayabilir.

Klinik araştırma ürününün uygulanması için bir tıbbi cihaz kullanılacaksa, yasal statüsü açıkça belirtilmelidir (kullanım amacına yönelik CE işaretine sahip olup olmadığı gibi). Kullanım amacına yönelik bir sertifikanın bulunmaması durumunda ise tıbbi cihazın güvenlik ve performans gerekliliklerine ilişkin ilgili yasal gereklilikleri karşıladığına dair bir beyan sunulması gerekir. Bir tıbbi ürünün entegre şekilde tıbbi cihazla kombine edildiği ve temel etkinin tıbbi üründe olduğu durumlarda, bu bütünlük ürün ilaç mevzuatına tabidir ve geliştirme sırasında CE işareti gerekli değildir. Ancak ilaç ruhsatlandırma başvurusunda 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’nin Ek-1’inde yer alan Bölüm I’in 3 üncü madde 2 nci fıkrasının gereklilikleri uygulanır.

### 2.P.8 Stabilite

Araştırma ürününün raf ömrü ve saklama koşulları etkin maddenin stabilite profiline ve araştırma ürününün mevcut verilerine göre belirlenmelidir. Temsili seri(ler)e ait stabilite verileri bir tablo şeklinde sunulmalıdır. Klinik araştırma ürününün kalitesinin temsiline ilişkin uygun bir gerekçe sunulması koşuluyla, bu tür serilere ait veriler, bitmiş ürün raf ömrünün belirlenmesinde kullanılabilir. Stabilite çalışmalarının klinik araştırmaya paralel olarak ve tüm klinik araştırma süresi boyunca yürütülmesi şartıyla ekstrapolasyon yapılabilir. Raf ömrü ekstrapolasyonu aşağıdaki koşullar altında yapılabilir:

- Hem uzun süreli hem de hızlandırılmış saklama koşulları altındaki sonuçlar mevcut olmalıdır,
- Stabilite sonuçlarında önemli bir değişiklik gözlenmemelidir, herhangi bir önemli değişikliğin gözlemlendiği durumda ise buna ilişkin gerekçelendirme sunulmalıdır,
- Stabilite protokolü, önerilen extrapole edilmiş raf ömrünü kapsamalıdır,
- Ekstrapolasyon için belirlenen kriterler açıkça belirtilmelidir ve

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			15 / 36



- Mevcut verilere dayanılarak;
  - 12 aya kadar olan raf ömürleri için; hızlandırılmış stabilite verilerinin 4 (dört) katına kadar ekstrapolasyon kabul edilebilir.
  - 12 ay ve üzerindeki raf ömürleri için; en az 6 (altı) aylık uzun süreli stabilite verisi olması koşuluyla mevcut uzun süreli stabilite verilerinin maksimum +12 ay ekstrapole edilmesi kabul edilebilir.

Ayrıca, gerekçelendirilmesi koşuluyla, uygun olan araştırma ürünleri için bloklama ve matriks tasarımları kabul edilebilir. Araştırma ürünü serileri, kullanım süreleri boyunca spesifikasyon gerekliliklerini karşılamalıdır. Bu konuda sorun ortaya çıkması durumunda söz konusu hususa ilişkin, önerilen düzeltici faaliyetleri de içerecek şekilde bir bilgilendirme Kurum'a ve ilgili etik kurula sunulmalıdır.

Araştırma ürününün bulk halinde önemli bir süre boyunca saklanması durumunda, bulk ürüne ait ilgili stabilite verileri ile birlikte raf ömrü, saklama koşulları ve ambalaj materyaline ilişkin bilgiler de sunulmalıdır.

Bitmiş ürüne ait raf ömrünün, etkin madde ile yardımcı maddelerin karıştırıldığı ilk andan itibaren değil, primer ambalajlama yapıldığı andan itibaren hesaplanması durumunda, bu durum açıkça belirtilmeli ve gerekçelendirilmelidir.

Gelecekteki raf ömrü uzatmalarına ilişkin bir plan varsa bu plan araştırma ürünü dosyasında belirtilmelidir. Stabilite protokolü, raf ömrü uzatma planı ve herhangi bir önemli negatif eğilim (trend) olması durumunda başvuru sahibi Kurum'u ve ilgili etik kurulu bilgilendireceğine ilişkin beyan sunulmalıdır. Stabilite protokolü, planlanan maksimum raf ömrünü kapsamalıdır.

Rekonstitüsyon, seyreltme veya karıştırma sonrası uygulanan araştırma ürünleri ile çoklu doz içeren araştırma ürünleri için kullanım (in-use) stabilitesi verileri sunulmalıdır. Kullanım stabilitesi çalışmaları, klinik araştırma protokolünde belirtilen uygulamayı kapsamalıdır. İlk açıldıktan ve/veya rekonstitüsyondan ve/veya seyreltikten sonraki raf ömrü ve saklama koşulları belirtilmelidir.

Araştırma ürünü açıldıktan veya rekonstitüsyondan hemen sonra kullanılacaksa ve araştırma ürününün stabilitesi üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin olmayacağı gerekçelendirilebiliyorsa, kullanım stabilitesi çalışmalarına gerek yoktur.

Radyofarmasötikler için, stabilite aynı zamanda radyoaktif izotopun yarı ömrüne de bağlı olduğundan, kalibrasyon zamanı belirtilmelidir.

### **Faz I Klinik Araştırmalar İçin Bilgiler**

Faz I klinik araştırmalar için; araştırma başlamadan önce klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü seri(ler)ine ait en azından hızlandırılmış ve uzun süreli saklama koşulları altındaki stabilite çalışmalarının başlangıç verileri sunulmalı ve stabilite çalışmalarının ilgili seri(ler) ile protokole uygun olarak devam edeceği beyan edilmelidir.

Klinik araştırmada kullanılacak seri(ler) ve temsili seri(ler) ile gerçekleştirilen stabilite çalışmalarına ait veriler tablo halinde özetlenmelidir.

Mevcut verilere ilişkin bir değerlendirme ve araştırma ürününün önerilen raf ömrü için bir gerekçelendirme sunulmalıdır.

### **Faz II ve Faz III Klinik Araştırmaları İçin İlave Bilgiler**

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			16 / 36

Mevcut stabilite verileri tablo halinde sunulmalıdır. Mevcut verilere ilişkin bir değerlendirme ve klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü için önerilen raf ömrüne ilişkin bir gerekçelendirme sunulmalıdır. Veriler, hızlandırılmış ve uzun süreli saklama koşulları altındaki çalışmalardan elde edilen sonuçları içermelidir.

Radyofarmasötikler için kalibrasyon zamanı belirtilmelidir. Kullanıma hazır radyofarmasötikler, radyonüklid jeneratörler ve radyoaktif prekürsörler için *Guideline on Radiopharmaceuticals (EMEA/CHMP/QWP/306970/2007)* kılavuzunda belirtilen hususlar dikkate alınmalıdır.

### **3. YETKİLİ OTORİTELER TARAFINDAN RUHSATLANDIRILMIŞ VE RUHSATA ESAS BİLGİLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMAMIŞ (MODİFİYE EDİLMEMİŞ) ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER**

Klinik araştırmada kullanılacak test ve karşılaştırma ürünlerinin yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış olması durumunda; ruhsat sahibinin adının ve ruhsat numarasının (kısa ürün bilgisinin bir örneği / ürün özelliklerinin özeti veya reçeteleme bilgileri gibi eşdeğer bilgiler de dahil olacak şekilde) sunulması yeterli olacaktır. Modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürünleri için takip eden bölüme bakınız (Bölüm 4).

Modifiye edilmemiş ruhsatlı araştırma ürünleri için, araştırma ürününün üretici tarafından belirlenen son kullanma tarihine uygun olarak kullanılacağına ilişkin beyan yeterlidir.

Primer ambalajı değiştirmeksizin yalnızca yeniden ambalajlamanın gerçekleştirilmesi durumunda, Klinik Araştırmalarda Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Kimyasal ve Farmasötik Kalite Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz'un 3. bölümünde listelenen gerekliliklere ek olarak aşağıdaki bilgilerin sadeleştirilmiş araştırma ürünü dosyasına dahil edilmesi gerekir:

- Araştırma ürününün; uygun tanıma, yitilik, kalite ve saflık özelliklerine sahip olduğunu garanti edecek bilgiler (Örneğin yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış araştırma ürünleri için kısa ürün bilgilerine yapılan atıf),
- Yeniden ambalajlama/yeniden etiketleme işlemlerinin yapıldığı tesise ilişkin bilgiler.

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmamış olan test ve karşılaştırma ürünleri için, bu kılavuzun 2. bölümünde belirtilen gerekliliklere uygun olacak şekilde eksiksiz başvuru sunulmalıdır.

### **4. YETKİLİ OTORİTELER TARAFINDAN RUHSATLANDIRILMIŞ VE RUHSATA ESAS BİLGİLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMIŞ (MODİFİYE EDİLMİŞ) ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER**

Klinik araştırma protokolü kapsamında körleme var ise, başvuru sahipleri klinik araştırmada kullanılacak test ve karşılaştırma ürünlerini genellikle değiştirir veya işlerler.

Klinik araştırmada kullanılacak test ve karşılaştırma ürünlerinde yapılan modifikasyonların ürünün kalitesini olumsuz etkilemediğinin başvuru sahibi tarafından beyan edilmesi ve biyofarmasötik özelliklere vurgu yapılarak gerekli bilgi ve belgelerin sunulması gerekir.

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmamış olan test ve karşılaştırma ürünleri için, bu kılavuzun 2. bölümünde belirtilen gerekliliklere uygun olacak şekilde eksiksiz başvuru sunulmalıdır.

#### **4.P Modifiye Edilmiş Ruhsatlı Araştırma Ürünü**

##### **4.P.1 Tanım ve Kompozisyon**

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi üründe, yeniden ambalajlama hariç herhangi bir modifikasyon yapılması durumunda, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün kalitatif ve kantitatif bileşimi

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			17 / 36

belirtilmelidir. Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün ruhsata esas ismi, ruhsat numarası ve ruhsatı veren yetkili otorite belirtilmelidir.

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürüne eklenen tüm ilave maddeler/malzemeler, farmakope veya firma içi monograflara atıfta bulunarak listelenmelidir.

#### 4.P.2 Farmasötik Gelişim

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış üründe yapılan modifikasyonlar ve bu modifikasyonların ürünün kalitesi üzerindeki etkileri açıklanmalıdır. Modifikasyona bağlı olarak beşeri tıbbi ürünün işlevi, stabilitesi ve etkililiği ile ilgili olabilecek tüm parametreler (*in vitro* çözünme ve pH değeri gibi) açıklanmalıdır. Bu parametrelerin modifiye edilmemiş ruhsatlı ürün ile karşılaştırılabilir olduğu gösterilmelidir.

Bitmiş ürünün orijinal kısa ürün bilgisinde veya kullanma talimatında belirtilmeyen farklı bir çözücü ile rekonstitüe edilmesi veya seyreltilmesi durumunda bu çözücülerle geçimliliği gösterilmelidir.

Bitmiş ürünün orijinal kısa ürün bilgisinde veya kullanma talimatında belirtilmeyen ancak klinik araştırma protokolünde belirtilen özel uygulamalar mevcutsa (örneğin bir tabletin veya sert kapsül içeriğinin su/meyve suyu/yiyecek içinde dağılması) bu uygulamayla geçimliliği gösterilmelidir.

Katı oral dozaj formları söz konusu olduğunda, biyofarmasötik özelliklerin değişmediğinden emin olmak için yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürün ile modifiye edilmiş ruhsatlı ürünün karşılaştırmalı çözünme profilleri sunulmalıdır. Karşılaştırılabilirliğin *in vitro* olarak gösterilemediği durumlarda, eşdeğerliği desteklemek için ek klinik veriler talep edilebilir.

#### 4.P.3 Üretim

##### 4.P.3.1 Modifikasyondan Sorumlu Üretici(ler)

Modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürünleri için yükleniciler de dahil olmak üzere, tüm üretici(ler)in ve modifikasyon, ambalajlama/montaj ve test aşamalarında yer alacak her bir üretim tesisinin ad(lar)ı, adres(ler) ve sorumlulukları belirtilmelidir.

Araştırma ürünün araştırmaya münhasıran kullanılacağı “üretim yeri izni” olmayan araştırma merkezlerinde yeniden ambalajlanması veya yeniden etiketlenmesi söz konusu olduğu durumlarda Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu’nun ilgili hüküm gereklilikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faaliyetlerin gerçekleştirileceğinin bu bölümde belirtilmesi gerekir.

##### 4.P.3.2 Seri Formülü

Klinik araştırmada kullanılacak serinin seri formülü sunulmalıdır.

Sadece yeniden ambalajlama yapılmış modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürünleri için bu madde geçerli değildir.

##### 4.P.3.3 Üretim Prosesi ve Proses Kontrollerinin Tanımı

Proses kontrolleri dahil olmak üzere, yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün tüm modifikasyon basamakları açıklanmalıdır. Ayrıntılar için bakınız bölüm 2.P.3.3

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			18 / 36

#### 4.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü

##### 4.P.4.1 Spesifikasyonlar

Farmakopeye yapılan atflar belirtilmelidir. Farmakopede yer alan maddelerden oluşan yardımcı madde karışımları (örneğin film kaplama için prefabrik kuru karışım) için karışıma ait genel spesifikasyonların sunulması yeterlidir.

Farmakopede yer almayan yardımcı maddeler için firma içi monograf sunulmalıdır. Kapsül kılıfı için spesifikasyon sunulmalıdır.

##### 4.P.4.2 Analitik Prosedürler

Farmakope monografına atıfta bulunulamadığı durumlarda, kullanılan analitik yöntemler belirtilmelidir.

##### 4.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

Geçerli değildir.

##### 4.P.4.4 Spesifikasyonların Gerekçelenirilmesi

Geçerli değildir.

##### 4.P.4.5 Beşeri veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler

Bakınız Bölüm 7.A.2.

#### 4.P.5 Modifiye Edilmiş Ruhsatlı Araştırma Ürününün Kontrolü

##### 4.P.5.1 Spesifikasyonlar

Modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürününün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları, kullanılan testler ve bunların kabul kriterleri belirtilmelidir.

Genel olarak spesifikasyonlar, etkin maddenin tanıma ve görünüm testleri ile birlikte çözünme gibi önemli farmasötik ve teknolojik özelliklerin kontrolüne ilişkin testleri içermelidir. Rengi, şekli ve işareti ile kolayca tanınabilen bütünlüğü bozulmamış (intact) bir katı oral dozaj formunun kapsüllendiği durumlarda, etkin madde için tanıma ve görünüm testi gerekli olmayabilir ve görsel inceleme tanıma için yeterli olabilir.

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün modifikasyon derecesine bağlı olarak etkin madde(ler) ve safsızlıkların/bozunma ürünlerinin tayini gibi ek kalite özelliklerinin spesifikasyonlarda belirtilmesi ve test edilmesi gerekebilir.

##### 4.P.5.2 Analitik Prosedürler

Modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürününün performansına ilişkin (örneğin çözünme testi gibi) tüm testler için analitik yöntemler belirtilmelidir. Analitik prosedürlerin ayrıntılı olarak verilmesi gerekli değildir.

##### 4.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

Kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu gösterilmelidir. Analitik yöntem validasyonu sonuçlarının (örneğin spesifiklik/seçicilik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda tayin ve tespit limiti için bulunan sonuçlar veya değerler) özet tablo şeklinde sunulması yeterlidir. Tam bir validasyon raporu sunulmasına gerek bulunmamaktadır.

##### 4.P.5.4 Seri Analizi

Modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürününün ilgili klinik çalışmada kullanılacak serilerine veya temsili serilere ait analiz sertifikaları veya tablo halinde seri analiz sonuçları sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			19 / 36

Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları listelenmelidir.

Birden fazla bulk üretim tesisi olması durumunda, her bir bulk üretim tesisinde üretilen bulk ürün ile üretilmiş modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürünü serilerine ait seri analiz sonuçlarının sunulması gerekir.

#### **4.P.5.5 Safsızlıkların Karakterizasyonu**

Destekleyici tarafından, yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün stabilitesini etkileyebilecek önemli bir modifikasyonun yapıldığı durumlarda, yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürüne kıyasla safsızlık profilinin değişmediğinin gösterilmesi gerekmektedir.

Destekleyici tarafından, yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün stabilitesini etkilemeyecek düzeyde küçük bir modifikasyonun yapıldığı durumlarda, safsızlıkların miktarı belirtilmeyebilir ancak bu durum gerekçelendirilmelidir.

#### **4.P.5.6 Spesifikasyonların Gerekçelendirilmesi**

Destekleyici tarafından, yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün performansını veya güvenilirliğini etkileyebilecek önemli bir modifikasyonun yapıldığı durumlarda spesifikasyon(lar)ın gerekçelendirilmesi gerekir.

#### **4.P.7 Kap Kapak Sistemi**

Primer ambalajın türü, materyali ve ambalaj boyutu/boyutları belirtilmelidir. Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün primer ambalajından farklı materyaller kullanılıyorsa, bu materyallere ilişkin bir açıklama ve ilgili ambalaj materyaline ait spesifikasyonlar sunulmalıdır.

Mevcutsa, farmakope monografına atıfta bulunulmalıdır. Modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürünü, farmakopede yer almayan (standart olmayan) bir uygulama cihazında ambalajlanmışsa veya farmakopede yer almayan (standart olmayan) ambalaj materyalleri kullanılmışsa, ambalaj tanımı ve spesifikasyonları belirtilmelidir.

#### **4.P.8 Stabilite**

Destekleyici tarafından, yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün stabilitesini etkileyebilecek önemli bir modifikasyon yapıldığı durumlarda, yapılan modifikasyonun ürünün güvenliliği ve stabilitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilebilmesi amacıyla klinik araştırmanın başlamasından önce ve planlanan klinik araştırmanın süresine bağlı olarak, modifiye edilmiş ruhsatlı ürüne ait minimum stabilite verileri mevcut olmalıdır.

Mevcut stabilite verileri tablo halinde sunulmalıdır. Mevcut verilere ilişkin bir değerlendirme ve araştırma ürününün önerilen raf ömrü için bir gerekçelendirme sunulmalıdır.

Modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürünü için yapılan raf ömrü ekstrapolasyonu, yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ürünün raf ömrünü aşamaz.

Gelecekteki raf ömrü uzatmalarına ilişkin hususlar Bölüm 2.P.8'de belirtilmiştir.

Yalnızca küçük modifikasyonlar söz konusu olduğunda, öngörülen araştırma süresi boyunca stabilitenin gerekçelendirilmesi kabul edilebilir.

Klinik araştırma protokolüne göre modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürününün kısa ürün bilgisinde belirtilenlerden farklı koşullarda kullanılması durumunda kullanım stabilitesi çalışmaları yapılmalıdır. Bu çalışmalara ilişkin hususlar Bölüm 2.P.8'de belirtilmiştir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			20 / 36

## 5. RUHSATLI ÜRÜNLERDEKİ ETKİN MADDELERİ İÇEREN VE BİYOŞEĞERLİK ÇALIŞMALARINDA KULLANILACAK TEST ÜRÜNLERİNİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER (JENERİKLER (KİMYASAL MADDELER))

Kılavuzun bu bölümü yalnızca biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılacak test ürünleri ile ilgilidir.

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış referans ürünler için, bu kılavuzun 3. ve 4. bölümlerinde belirtilen gerekliliklere; yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmamış referans ürünler için ise bu kılavuzun 2. bölümünde belirtilen gerekliliklere uygun olacak şekilde eksiksiz başvuru sunulmalıdır.

İlgili biyoeşdeğerlik çalışmasının Türkiye’de ruhsat başvurusu kapsamında tasarlanması durumunda biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılacak referans ürün seçimi için Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz hükümlerinin göz önünde bulundurulması gerekir.

### 5.S Etkin Madde

Bakınız Bölüm 1.5

#### 5.S.1 Genel Bilgiler

##### 5.S.1.1 Nomenklatür

Etkin maddenin isimlendirmesine ilişkin bilgiler (örn. INN adı, farmakopede yer alan adı, kimyasal ad (IUPAC, CAS-RN), laboratuvar kodu, varsa diğer adlar veya kodlar) belirtilmelidir.

##### 5.S.1.2 Yapı

Yapısal formül sunulmalıdır.

##### 5.S.1.3 Genel Özellikler

Etkin maddenin temel fizikokimyasal ve ilgili diğer özellikleri belirtilmelidir.

#### 5.S.2 Üretim

##### 5.S.2.1 Üretici(ler)

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

##### 5.S.2.2 Üretim Prosesi ve Proses Kontrollerinin Tanımı

Farmakope monografına atıfta bulunulamadığı durumda, sentez prosesinin kısa bir özeti, her bir basamak için kullanılan başlangıç maddeleri, ara ürünler, çözücüler, katalizörler ve kritik reaktifler dahil olmak üzere birbirini izleyen basamaklar için akış şeması sunulmalıdır. Geçerli durumlarda başlangıç maddelerinin stereo-kimyasal özellikleri belirtilmelidir.

#### 5.S.3 Karakterizasyon

##### 5.S.3.2 Safsızlıklar

Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesi ile uyumlu etkin maddeler için ilgili monograflara yapılan atıf kabul edilir ve daha fazla detay sunulmasına gerek bulunmamaktadır.

Uluslararası standartlara uygun olacak şekilde potansiyel mutajenik safsızlıklar hakkında yapı, köken ve limit gerekçelerini içeren açıklama sunulmalıdır.

Belirtilen farmakope monograflarından birine atıfta bulunulamadığı durumlarda, biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan etkin maddeye ilişkin üretim prosesinden veya başlangıç maddelerinden kaynaklanan safsızlıklar (örneğin bozunma ürünleri, kalıntı çözücüler) belirtilmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			21 / 36

Üretim sürecinde kullanılan çözücüler veya katalizörler için rutin kontrol yapılmaması halinde, bu durum gerekçelendirilmelidir.

#### 5.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü

##### 5.S.4.1 Spesifikasyonlar

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan etkin maddeye ait spesifikasyonlar, kullanılan testler ve bunların kabul kriterleri belirtilmelidir. Tanıma, safsızlık ve miktar tayini testleri zorunludur. Safsızlıklar için üst limitler belirlenirken güvenilirlik verileri göz önünde bulundurulmalıdır. Limitler, prelinik ve klinik araştırmalarda kullanılan etkin madde serilerinin safsızlık profilleri ile desteklenmelidir. Limitler için ICH veya Farmakope gerekliliklerinin karşılandığı hallerde daha ileri bir gerekçelendirme sunulması beklenmez.

Potansiyel mutajenik safsızlıklar için spesifikasyonlar belirlenirken uluslararası kılavuzlarda verilen bilgiler dikkate alınmalıdır.

Aseptik koşullarda üretilen ürünlerde kullanılan etkin maddeler için mikrobiyolojik kalite spesifikasyonlarda belirtilmelidir.

##### 5.S.4.2 Analitik Prosedürler

Etkin maddenin analizinde kullanılan analitik yöntemler spesifikasyonlarda yer alan tüm testler için belirtilmelidir (örneğin ters faz-HPLC-UV, potansiyometrik titrasyon, head-space-GC-FID vb.). Analitik prosedürlerin ayrıntılı olarak verilmesi gerekli değildir.

Farmakope monografi ile uyumlu etkin maddeler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

##### 5.S.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

Kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu gösterilmelidir. Analitik yöntem validasyonu sonuçlarının (örneğin spesifiklik/seçicilik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda miktar tayini ve saptama sınırı için bulunan sonuçlar veya değerler) özet tablo şeklinde sunulması yeterlidir. Tam bir validasyon raporu sunulmasına gerek bulunmamaktadır.

Farmakope monografi ile uyumlu etkin maddeler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

##### 5.S.4.4 Seri Analizleri

Mevcut biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılacak serilere ait analiz sertifikaları veya tablo halinde seri analiz sonuçları sunulmalıdır.

Mevcut biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılacak serilere ilişkin veriler mevcut değilse, bunun yerine temsili serilere ait veriler sunulabilir.

Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri ve test sonuçları listelenmelidir.

##### 5.S.4.5 Spesifikasyonların Gerekçelendirilmesi

Farmakope monografi ile uyumlu etkin maddeler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

Farmakope monografına atıfta bulunulamayan etkin maddeler için safsızlıklar ve bitmiş ürünün performansını etkileyebilecek diğer parametrelerin spesifikasyonları ve kabul kriterlerine ilişkin kısa bir gerekçelendirme uluslararası kılavuzlara uygun olacak şekilde sunulmalıdır. Bu gerekçelendirme ayrıca güvenilirlik ve toksisite verilerine de dayandırılmalıdır.

Sentezde kullanılan çözücüler ve katalizörler de dikkate alınmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			22 / 36

### 5.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller

Farmakope monografına atıfta bulunulamayan etkin maddeler için, referans standart olarak belirlenen etkin madde serisini karakterize eden parametreler sunulmalıdır.

### 5.S.6 Kap Kapak Sistemi

Etkin madde için kullanılan primer ambalaj materyali belirtilmelidir. Standart olmayan (Farmakope’de yer almayan) materyal kullanılması halinde bu materyalin tanımı ve spesifikasyonları sunulmalıdır.

### 5.S.7 Stabilite

Mevcut olan stabilite verileri tablolar halinde özetlenmelidir. Tekrar-test (re-test) süresi, mevcut stabilite verileri doğrultusunda tanımlanmalı ve açıkça belirtilmelidir.

Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasına (CEP) sahip olan ancak belge üzerinde tekrar-test süresi belirtilmemiş olan etkin maddeler için tekrar-test süresi belirtilmeli ve buna ilişkin destekleyici stabilite verileri sunulmalıdır.

Tekrar-test periyodunun belirtilmediği durumlarda etkin maddenin, bitmiş ürün üretilmeden hemen önce test edildiğine dair beyan yer almalıdır.

## 5.P Test Ürünü

### 5.P.1 Test Ürününün Tanımı ve Kompozisyonu

Test ürününün tüm kalitatif ve kantitatif bileşimi belirtilmelidir. Dozaj formları için tercihen Avrupa Farmakopesi Standart Terimleri Listesi kullanılmalıdır.

### 5.P.2 Farmasötik Gelişim

Dozaj formuna ilişkin kısa bir açıklama sunulmalıdır.

### 5.P.3 Üretim

#### 5.P.3.1 Üretici(ler)

Biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılacak test ürünleri için yükleniciler de dahil olmak üzere tüm üretici(ler)in ve üretim, ambalajlama/montaj ve test aşamalarında yer alacak her bir üretim tesisinin ad(lar)ı, adres(ler)i ve sorumlulukları belirtilmelidir.

Test ürünün çalışmaya münhasıran kullanılacağı “üretim yeri izni” olmayan çalışma merkezlerinde yeniden ambalajlanması veya yeniden etiketlenmesi söz konusu olduğu durumlarda Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu’nun ilgili hüküm gereklilikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faaliyetlerin gerçekleştirileceğinin bu bölümde belirtilmesi gerekir.

#### 5.P.3.2 Seri Formülü

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılacak serinin seri formülü ve seri boyutu sunulmalıdır.

#### 5.P.3.3 Üretim Prosesi ve Proses Kontrollerinin Tanımı

Her bir üretim basamağında kullanılan bileşenler ve ilgili in-proses kontroller de belirtilecek şekilde birbirini izleyen üretim basamakları için akış şeması ve üretim prosesinin kısa bir açıklaması sunulmalıdır.

#### 5.P.3.4 Kritik Basamakların ve Ara Ürünlerin Kontrolleri

Kritik üretim basamakları belirlendiyse; bunların kontrolleri ve olası ara ürünler belirtilmelidir.

Ara ürünlerin saklanması durumunda, saklama süresinin ve koşullarının uygun şekilde kontrol edildiğine ilişkin beyan sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			23 / 36



### 5.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılacak test ürünleri için geçerli değildir.

Ancak Farmakopeye yer almayan (standart olmayan) sterilizasyon işlemlerinin uygulanması durumunda kritik üretim basamakları, üretim prosesinin validasyonu ve uygulanan proses kontrolleri sunulmalıdır.

### 5.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü

#### 5.P.4.1 Spesifikasyonlar

Farmakopeye yapılan atflar belirtilmelidir. Farmakopeye yer alan maddelerden oluşan yardımcı madde karışımları (örneğin film kaplama için prefabrik kuru karışım) için karışıma ait genel spesifikasyonların sunulması yeterlidir.

Farmakopeye yer almayan yardımcı maddeler için firma içi monograf sunulmalıdır. Kapsül kılıfı için spesifikasyon sunulmalıdır.

#### 5.P.4.2 Analitik Prosedürler

Farmakope monografına atıfta bulunulamadığı durumlarda, kullanılan analitik yöntemler belirtilmelidir.

#### 5.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

Geçerli değildir.

#### 5.P.4.4 Spesifikasyonların Gerekçelenendirilmesi

Geçerli değildir.

#### 5.P.4.5 Beşeri veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler

Bakınız Bölüm 7.A.2.

#### 5.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler

Yeni yardımcı maddeler için üretim prosesi, karakterizasyonu ve ürün güvenliği ile ilgili kontroller hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. İlgili klinik araştırma fazına uygun olarak CTD'nin 3.2.S bölümünde belirtilen bilgiler sunulmalıdır (bkz. bölüm 7.A.3); örneğin üretim prosesi, karakterizasyon ve stabiliteye ilişkin bilgiler yer almalıdır.

### 5.P.5 Test Ürününün Kontrolü

#### 5.P.5.1 Spesifikasyonlar

Biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılacak test ürünü serilerine ait serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları, kullanılan testler ve bunların kabul kriterleri belirtilmelidir. Tanıma, bozunma ürünleri ve miktar tayini testleri zorunludur.

Farmasötik forma bağlı olarak bitmiş ürüne özgü testler ve kabul kriterleri spesifikasyonlarda yer almalıdır.

Bitmiş ürüne özgü testlerin spesifikasyonlarda yer almadığı durumlarda bu husus gerekçelenendirilmelidir.

#### 5.P.5.2 Analitik Prosedürler

Bitmiş ürünün spesifikasyonlarında yer alan tüm testler (örneğin çözünme testi yöntemi) için analitik yöntemler belirtilmelidir. Analitik prosedürlerin ayrıntılı olarak verilmesi gerekli değildir.

Farmakope monografi ile uyumlu yöntemler için ilgili monografa yapılan atfı yeterli olacaktır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			24 / 36

### 5.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

Kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu gösterilmelidir. Analitik yöntem validasyonu sonuçlarının (örneğin spesifiklik/seçicilik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda miktar tayini ve saptama sınırı için bulunan sonuçlar veya değerler) özet tablo şeklinde sunulması yeterlidir. Tam bir validasyon raporu sunulmasına gerek bulunmamaktadır.

Farmakope monografi ile uyumlu yöntemler için ilgili monografa yapılan atıf yeterli olacaktır.

### 5.P.5.4 Seri Analizi

Mevcut biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılacak serilere ait analiz sertifikaları veya tablo halinde seri analiz sonuçları sunulmalıdır.

Mevcut biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılacak serilere ilişkin veriler mevcut değilse, bunun yerine temsili serilere ait veriler sunulabilir.

Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları listelenmelidir.

### 5.P.5.5 Safsızlıkların Karakterizasyonu

Bölüm 5.S.3.2 kapsamında olmayan ancak test ürünüde gözlemlenen ilave safsızlıklar/bozunma ürünleri belirtilmelidir.

### 5.P.5.6 Spesifikasyonların Gerekçelenirilmesi

Biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılan test ürünleri için bozunma ürünlerine ait spesifikasyonlar ve bitmiş ürünün performansını etkileyebilecek diğer parametrelerin spesifikasyonları ve kabul kriterlerine ilişkin kısa bir gerekçeleme uluslararası kılavuzlara uygun olacak şekilde sunulmalıdır. Bu gerekçeleme ayrıca güvenilirlik ve toksisite verilerine de dayandırılmalıdır.

### 5.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller

Farmakope referans standardının bulunmadığı durumlarda, referans standardın karakterizasyonu için gerekli parametreler sunulmalıdır.

Uygulanabilir olduğu durumlarda 5.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller bölümüne atıfta bulunulabilir.

### 5.P.7 Kap Kapak Sistemi

Test ürünü için kullanılacak primer ambalaj materyali belirtilmelidir. Ayrıca sekonder ambalaj materyalinin bitmiş ürünün kalitesini etkilediği durumlarda primer ambalaja ilave olarak sekonder ambalaj da belirtilmelidir.

Mevcutsa, farmakope monografına atıfta bulunulmalıdır. Test ürünü, farmakopede yer almayan (standart olmayan) bir uygulama cihazında ambalajlanmışsa veya farmakopede yer almayan (standart olmayan) ambalaj materyalleri kullanılmışsa, ambalaj tanımı ve spesifikasyonları belirtilmelidir.

Dolum ve kap kapak sistemi arasında yüksek etkileşim potansiyeli olan dozaj formları için (örneğin parenteraller, oftalmik ürünler, oral çözeltiler) daha fazla detay (örneğin özütlenebilir maddeler (extractables), sızabilir maddeler (leachables)) sunulması gerekebilir. Ancak katı oral dozaj formları gibi etkileşimin olası olmadığı durumlarda bilgi sunulmayabilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			25 / 36

### 5.P.8 Stabilité

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılacak test ürününü temsil eden serilere ait en az 1 aylık hızlandırılmış ve uzun süreli saklama koşulları altındaki stabilite çalışmalarının sonuçlarının sunulması gerekmektedir.

Bununla birlikte biyoeşdeğerlik çalışması başlamadan önce biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılacak test ürünü seri(ler)ine ait en azından hızlandırılmış ve uzun süreli saklama koşulları altındaki stabilite çalışmalarının başlangıç verileri sunulmalı ve stabilite çalışmalarının ilgili seri(ler) ile protokole uygun olarak devam edeceği beyan edilmelidir.

Stabilite çalışmalarından elde edilen sonuçlar tablo halinde özetlenmelidir.

İlaç geliştirme aşamalarında gerçekleştirilen stabilite çalışmalarına ait destekleyici veriler tablo halinde özetlenmelidir. Mevcut verilere ilişkin bir değerlendirme ve test ürününün önerilen raf ömrü için bir gerekçeleştirme sunulmalıdır.

Stabilite çalışmalarının biyoeşdeğerlik çalışmasına paralel olarak yürütülmesi şartıyla ekstrapolasyon yapılabilir.

## 6. PLASEBO ÜRÜNLERİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER

Klinik araştırmada kullanılacak plasebo ürünleri için gereklilikler aşağıdaki bölümlerle sınırlıdır.

### 6.P Klinik Araştırmada Kullanılan Plasebo Ürünler

#### 6.P.1 Tanım ve Kompozisyon

Klinik araştırma ürününün tüm kalitatif ve kantitatif bileşimi belirtilmelidir. Dozaj formu ve her bir yardımcı maddenin fonksiyonu kısa bir açıklama ile tablo halinde sunulmalıdır.

#### 6.P.2 Farmasötik Gelişim

Tat, görünüm ve koku bakımından araştırma ürünü ile plasebo ürünü arasındaki olası farklılıklarının giderilmesine ilişkin açıklama sunulması gerekir.

#### 6.P.3 Üretim

##### 6.P.3.1 Üretici(ler)

Klinik araştırmada kullanılacak plasebo ürünleri için yükleniciler de dahil olmak üzere tüm üretici(ler)in ve üretim, ambalajlama/montaj ve test aşamalarında yer alacak her bir üretim tesisinin ad(lar)ı, adres(ler) ve sorumlulukları belirtilmelidir.

Plasebo ürününün araştırmaya münhasıran kullanılacağı "üretim yeri izni" olmayan araştırma merkezlerinde yeniden ambalajlanması veya yeniden etiketlenmesi söz konusu olduğu durumlarda Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu'nun ilgili hüküm gereklilikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faaliyetlerin gerçekleştirileceğinin bu bölümde belirtilmesi gerekir.

##### 6.P.3.2 Seri Formülü

Klinik araştırmada kullanılacak serinin seri formülü ve seri boyutu sunulmalıdır.

##### 6.P.3.3 Üretim Prosesi ve Proses kontrollerinin tanımı

Her bir üretim basamağında kullanılan bileşenler ve ilgili in-proses kontroller de belirtilecek şekilde birbirini izleyen üretim basamakları için akış şeması ve üretim prosesinin kısa bir açıklaması sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			26 / 36

Standart olmayan üretim prosesleri, yeni teknolojiler veya yeni ambalajlama süreçleri daha ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

#### 6.P.3.4 Kritik Basamakların ve Ara Ürünlerin Kontrolü

Bakınız Bölüm 2.P.3.4.

#### 6.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirme

Plasebo ürünler için geçerli değildir.

Ancak Farmakopede yer almayan (standart olmayan) sterilizasyon işlemlerinin uygulanması durumunda kritik üretim basamakları, üretim prosesinin validasyonu ve uygulanan proses kontrolleri sunulmalıdır.

#### 6.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü

##### 6.P.4.1 Spesifikasyonlar

Farmakopeye yapılan atflar belirtilmelidir. Farmakopede yer alan maddelerden oluşan yardımcı madde karışımları (örneğin film kaplama için prefabrik kuru karışım) için karışıma ait genel spesifikasyonların sunulması yeterlidir.

Farmakopede yer almayan yardımcı maddeler için firma içi monograf sunulmalıdır. Kapsül kılıfı için spesifikasyon sunulmalıdır.

##### 6.P.4.2 Analitik Prosedürler

Farmakope monografına atıfta bulunulamadığı durumlarda, kullanılan analitik yöntemler belirtilmelidir.

##### 6.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

Geçerli değildir.

##### 6.P.4.4 Spesifikasyonların Gerekçelenirilmesi

Geçerli değildir.

##### 6.P.4.5 Beşeri veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler

Bakınız Bölüm 7.A.2

##### 6.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler

Yeni yardımcı maddeler için üretim prosesi, karakterizasyonu ve ürün güvenliği ile ilgili kontroller hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. İlgili klinik araştırma fazına uygun olarak CTD'nin 3.2.S bölümünde belirtilen bilgiler sunulmalıdır (bkz. bölüm 7.A.3); örneğin üretim prosesi, karakterizasyon ve stabiliteye ilişkin bilgiler yer almalıdır.

#### 6.P.5 Plasebo Ürünün Kontrolü

##### 6.P.5.1 Spesifikasyonlar

Klinik araştırmada kullanılacak plasebo ürünü serilerine ait serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları, kullanılan testler ve bunların kabul kriterleri belirtilmelidir.

Spesifikasyonlarda, plasebo ile araştırma ürünü arasındaki farkı açıkça belirleyebilecek en az bir test yer almalıdır.

##### 6.P.5.2 Analitik Prosedürler

Bitmiş ürünün spesifikasyonlarında yer alan tüm testler (örneğin çözünme testi yöntemi) için analitik yöntemler belirtilmelidir. Analitik prosedürlerin ayrıntılı olarak verilmesi gerekli değildir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			27 / 36

### 6.P.7 Kap Kapak Sistemi

Klinik araştırma ürünü için kullanılacak primer ambalaj materyali belirtilmelidir. Ayrıca sekonder ambalaj materyalinin bitmiş ürünün kalitesini etkilediği durumlarda ilave olarak sekonder ambalaj da belirtilmelidir.

### 6.P.8 Stabilite

Plasebo ürününe ait saklama koşulları ve raf ömrü belirtilmelidir. Plasebo ürününün raf ömrü tercihen klinik araştırmanın öngörülen süresini kapsamalıdır.

Plasebo ürününün fiziksel özelliklerinde değişiklik olabileceği veya plasebo ürününün bozunma ihtimali olabileceği durumlarda stabilite çalışması yapılması gerekir. Diğer tüm durumlarda, belirlenen raf ömrüne ilişkin kısa bir gerekçelendirme sunulması yeterli olacaktır.

## 7. ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASI EKLERİ

### 7.A.1 Tesisler ve Ekipman

Geçerli değildir.

### 7.A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi

Hem etkin maddenin hem de bitmiş ürünün üretim prosesinde kullanılan insan veya hayvan kaynaklı tüm materyaller veya üretim prosesi boyunca etkin madde veya bitmiş ürün ile temas eden bu tür materyaller tanımlanmalıdır. İnsan veya hayvan kaynaklı beklenmedik ajanlarla potansiyel kontaminasyona ilişkin risk değerlendirme bilgileri bu bölümde sunulmalıdır.

### TSE Ajanları

TSE (transmissible spongiform encephalopathy) ajanlarının önlenmesi ve kontrolü hakkında uluslararası kılavuzlara uygun olacak şekilde ayrıntılı bilgi verilmelidir. Bu bilgiler materyal, proses ve ajana uygun olarak üretim sürecinin sertifikasyonu ve kontrolünü içerebilir.

### Viral Güvenlilik

Uygulanabilir olduğunda, potansiyel viral kontaminasyona ilişkin risk değerlendirme bilgileri bu bölümde sunulmalıdır. Ürüne virüs bulaşma riski ve üretim sürecinin virüsleri uzaklaştırma veya etkisiz hale getirme kapasitesi değerlendirilmelidir.

### Diğer Beklenmedik Ajanlar

Bakteriler, mikoplazmalar ve mantarlar gibi diğer beklenmedik ajanlara ilişkin detaylı bilgiler ana dosyanın uygun olan bölümlerinde sunulmalıdır.

### 7.A.3 Yeni Yardımcı Maddeler

İlgili klinik araştırma fazına göre, yeni yardımcı maddeler için, CTD'nin 3.2.S bölümünde belirtilen bilgiler sunulmalıdır.

### 7.A.4 Rekonstitüsyon ve Seyreltme Çözücüleri

Uygulanabilir olduğunda, rekonstitüsyon ve seyreltme çözücüleri için CTD'nin 3.2.P bölümünde belirtilen ilgili bilgiler sunulmalıdır.

## 8. YARDIMCI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER

Yardımcı beşeri tıbbi ürünler için, araştırma ürünlerine uygulanan aynı gereklilikler ve ilkeler geçerlidir.

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış yardımcı beşeri tıbbi ürünler için, bu kılavuzun 3. ve 4. bölümlerinde belirtilen gerekliliklere uygun olacak şekilde eksiksiz başvuru sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			28 / 36

## 9. ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN ÖNEMLİ DEĞİŞİKLİK VE DEĞİŞİKLİKLER

İyi İmalat Uygulamalarına (GMP) uygun olarak, ilgili tesiste her bir araştırma ürünü için Ürün Spesifikasyon Dosyaları tutulmalı ve ürünün geliştirilmesi sürecinde izlenebilirlik sağlanacak şekilde sürekli olarak güncellenmelidir. Yardımcı beşeri tıbbi ürünler için de uygulanabilir olduğu ölçüde güncel Ürün Spesifikasyon Dosyaları tutulmalıdır.

Araştırma izni alındıktan sonra araştırmada değişiklik yapılmasına izin verilebilmektedir. Değişiklik, var olan bilgi ve belgelerin güncellenmesi ya da yeni bilgi ve belgelerin eklenmesi şeklinde olabilir.

Araştırma izni sonrasında yapılan, gönüllülerin güvenliliği ve hakları ve/veya araştırmada elde edilecek verilerin güvenilirliği ve geçerliliği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek araştırmanın herhangi bir yönüne yönelik herhangi bir değişiklik **önemli değişiklik** olarak tanımlanır. Önemli değişikliklerin kapsamında olmayan değişiklikler **değişiklik** olarak adlandırılır.

Araştırma ürünü dosyası değerlendirilirken hasta güvenliliğine odaklanılmalıdır. Bu nedenle, potansiyel yeni bir risk içeren herhangi bir değişiklik, önemli değişiklik olarak değerlendirilmelidir. Önemli değişiklikler özellikle safsızlık profili, mikrobiyal kontaminasyon, viral güvenlilik, TSE değişikliğine ilişkin durumlar ve toksik bozunma ürünlerinin oluşabileceği durumları kapsar.

Araştırma ürünü dosyasının güncellenmesi halinde etik kurul ve Kurum'a değişikliklerin gösterildiği belge ile tarih ve varsa versiyon numarası güncellenmiş yeni araştırma ürünü dosyası sunulmalıdır. Bununla birlikte, araştırma ürünü dosyasında yapılan güncellemelerde değişikliğin mevcut/önerilen hali, gerekçesi ve Ek-1'de yer alan değişikliğe ilişkin madde numarasını içeren tablonun da başvuruya eklenmesi gerekir. Başvuruya eklenecek tablo taslağı Ek-2 de yer almaktadır.

## 10. YÜRÜRLÜK

Bu kılavuz yayımlandığı tarih itibari ile yürürlüğe girer.

Biyoeşdeğerlik çalışma başvurularında ise araştırma ürünü dosyası sunumu gerekliliği 30 Eylül 2024 tarihi itibari ile geçerli olacaktır.

## 11. YÜRÜTME

Bu kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

### Referanslar

1. 27/05/2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK
2. 08/07/2022 tarihli ve 31890 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan TIBBİ CİHAZ KLİNİK ARAŞTIRMALARI YÖNETMELİĞİ
3. İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU
4. CTD KILAVUZU
5. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN BİYOYARARLANIM VE BİYOEŞDEĞERLİĞİNİN İNCELENMESİ HAKKINDA KILAVUZ
6. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İMALATHANELERİ İYİ İMALAT UYGULAMALARI (GMP) KILAVUZU
7. ICH: IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A(R2)
8. ICH: IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS Q3B(R2)
9. ICH: IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS Q3C(R8)
10. ICH: GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D(R2)
11. ICH: VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2(R1)
12. ICH: STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2)

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			29 / 36

13. ICH: SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES Q6A
14. ICH: GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS M3(R2)
15. ICH: ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK M7(R2)
16. REFLECTION PAPER ON THE QUALIFICATION OF NON-GENOTOXIC IMPURITIES (EMA/CHMP/SWP/545588/2017)
17. NOTE FOR GUIDANCE ON MINIMISING THE RISK OF TRANSMITTING ANIMAL SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY AGENTS VIA HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (EMA/410/01 Rev. 3)
18. ANNEX II TO NOTE FOR GUIDANCE ON PROCESS VALIDATION: NON-STANDARD PROCESSES (CPMP/QWP/2054/03)
19. GUIDELINE ON RADIOPHARMACEUTICALS (EMA/CHMP/QWP/306970/2007)

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			30 / 36

## EKLER

## EK-1 ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER		
Gerekçe	Değişiklik Türü	
	Önemli Değişiklik (1)	Değişiklik (2)
<b>1. Etkin Madde Üretici(ler)inde Değişiklik</b>	1.1.1. Yeni bir üreticinin eklenmesi veya değişikliği (farklı bir firma ise veya aynı firma ancak farklı bir ülkede ise) 1.1.2. Üretim veya test tesisinin çıkarılması(kalite/güvenlilik nedenleri ile veya GMP gerekliliklerine uymaması nedeni ile)	1.2.1. Aynı firmanın alternatif üretim tesisi (aynı üretim prosesi ve aynı spesifikasyonlar ile) 1.2.2. Etkin madde üreticisinin sadece isminde ve adresinde değişiklik (üretim tesisi ve tüm üretim operasyonlarının aynı kalması koşulu ile) 1.2.3. Üretim veya test tesisinin çıkarılması (kalite/güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan) 1.2.4. Test tesisi ilavesi veya değişikliği (Aynı analitik yöntemlerin kullanılması ve analitik yöntem transferinin gerçekleştirilmesi koşulu ile)
<b>2. Etkin Maddenin Üretim Prosesinde Değişiklik</b>	2.1.1. Farklı bir sentez yöntemi 2.1.2. In-proses kabul kriterlerinin ve proses parametrelerinin ürünün kalitesi ve güvenliliğine etki edecek şekilde genişletilmesi 2.1.3. Araştırma ürününün kalitesini etkileyen fizikokimyasal özelliklerde değişiklik (partikül büyüklüğü dağılımı, katı dozaj formlarında polimorfizm vb.) 2.1.4. bitkisel tıbbi ürünlerde etkin maddelerin (bitkisel drog veya bitkisel preparat) üretim prosesinde değişiklik	2.2.1. In-proses kabul kriterlerinin ve proses parametrelerinin ürünün kalitesi ve güvenliliğine etki etmeyecek şekilde genişletilmesi (aynı proses ve sentez yöntemine sahip ancak etkin maddenin safsızlık profiline veya fizikokimyasal özelliklerine etki etmeyecek şekilde çözücüler, reaktifler, katalizörler, sıcaklık, basınç, reaksiyon süresi veya sitokiyometride küçük değişiklikler) 2.2.2. Safsızlık profilini veya fizikokimyasal özelliklerini etkilemeyecek şekilde seri boyutunun artırılması 2.2.3. Araştırma ürününün kalitesini etkilemeyecek şekilde fizikokimyasal özelliklerde değişiklik yapılması (örneğin yüksek çözünürlüğe sahip ilaçlar için partikül büyüklüğü dağılımının değişmesi, kuru sprey dağılımı içeren ilaçlar için partikül büyüklüğü dağılımı ve/veya polimorfizm) 2.2.4. In proses kontrollerin eklenmesi veya sıklaştırılması (güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan) 2.2.5. Araştırma ürünü dosyasında yer alan bir prosesin tekrarlanması (örneğin bir saflaştırma basamağının tekrarı)
<b>3. Etkin Maddenin Spesifikasyonlarında Değişiklik</b>	3.1.1. Kabul kriterlerinin genişletilmesi 3.1.2. Spesifikasyon parametresinin silinmesi	3.2.1. Kabul kriterlerinin daraltılması (güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan) 3.2.2. Spesifikasyon parametre(leri)si eklenmesi (güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan)

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			31 / 36



ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER				
Gerekçe	Değişiklik Türü			
	Önemli Değişiklik (1)		Değişiklik (2)	
	3.1.3.	Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklı olarak spesifikasyon parametre(leri)si eklenmesi (örneğin mutajenik safsızlık kontrolü eklenmesi)	3.2.3.	Farmakope monograflarında yapılan güncellemeler nedeni ile bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi, silinmesi veya değiştirilmesi
<b>4. Etkin Madde/Bitmiş Ürünün Test Metotlarında Değişiklik</b>	4.1.1.	Yeni veya farklı bir test metodu (örneğin HPLC yerine NIR) veya yeni validasyon gerektiren metot değişiklikleri (elde edilen sonuçlar onaylanan yöntemden üstün veya eşdeğer değilse ve/veya kontrol stratejisini veya spesifikasyonu etkiliyorsa)	4.2.1.	Aşağıdaki koşulların sağlanması koşuluyla aynı analitik yöntemin iyileştirilmesi (örneğin daha yüksek duyarlılık, kesinlik, doğruluk) <ol style="list-style-type: none"> <li>Kabul kriterleri aynı veya daha darsa,</li> <li>İyileştirilen yöntem kullanım için uygunsa veya geliştirme aşamasına uygun olarak valide edilmiş ve karşılaştırılabilir ya da üstün validasyon sonuçları veriyorsa.</li> </ol>
			4.2.2.	Farmakope monograflarında yapılan güncellemelere uyum sağlamak amacıyla test prosedürlerinin güncellenmesi
<b>5. Referans Standart Değişikliği</b>			5.2.1.	Önceki referans standart ile eşdeğerliğin sağlanması koşuluyla yeni referans standartın tanınması
<b>6. Etkin Maddenin Tekrar-Test Periyodunda Değişiklik</b>	6.1.1.	Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklı olarak tekrar-test periyodunun kısaltılması ve/veya saklama koşullarının kısıtlanması	6.2.1.	Halihazırda onaylı stabilite protokolüne veya şemasına dayandırılarak tekrar-test periyodunun uzatılması
	6.1.2.	Halihazırda onaylı stabilite protokolüne dayandırılmadan veya önceden taahhüt edilmeksizin tekrar-test periyodunun uzatılması	6.2.2.	Tekrar-test periyodunun kısaltılması ve/veya saklama koşullarının daha kısıtlı olacak şekilde değiştirilmesi (söz konusu değişikliğin nedeni üretim prosesinden kaynaklanan beklenmedik olaylar veya stabilite olmamalıdır)
	6.1.3.	Tekrar-test periyodunun uzatılması için ilave zaman noktaları eklenerek stabilite protokol süresinin uzatılması	6.2.3.	Ekstrapolasyon şartları değiştirilmeksizin ara analiz noktalarını sıklaştırmak amacıyla stabilite zaman noktalarına ara noktalar ilave edilmesi (örneğin 42. ay stabilite zaman noktası ilavesi)
<b>7. Araştırma Ürünün Formülasyonunda Değişiklik</b>	7.1.1.	Araştırma ürününün kalitesi ve güvenliliği üzerinde önemli etkisi olabilecek bir veya daha fazla sayıda yardımcı maddenin kalitatif ve kantitatif bileşiminde değişiklik yapılması (bir yardımcı maddenin aynı fonksiyonel özelliğe sahip başka bir yardımcı madde ile değiştirilmesi, örneğin dağıtıcı)	7.2.1.	Körleme üzerine herhangi bir etkisi olmayacak şekilde tabletin fonksiyonel olmayan kaplama materyalinin kalitatif olarak aynı fakat kantitatif olarak farklı bileşimde olması
	7.1.2.	Bitmiş ürünün yitiliğinde değişiklik ve/veya ilave yapılması	7.2.2.	Körleme üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı ve eski şekil ile yeni şeklin çözünme profilleri karşılaştırılabilir olduğu durumlarda hızlı salınımlı tabletlerin şekillerinde değişiklik yapılması (örneğin tabletin yuvarlak şekilden elips şekline dönüştürülmesi)
			7.2.3.	Körleme üzerine herhangi bir etkisinin olmaması koşuluyla baskı/kabartma/diğer işaretlerde değişiklik yapılması

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			32 / 36

ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER		
Gerekçe	Değişiklik Türü	
	Önemli Değişiklik (1)	Değişiklik (2)
<b>8. Araştırma Ürünü Üreticilerinde Değişiklik</b>	8.1.1. Üretim/ambalajlama/test tesisi ilavesi veya değişikliği 8.1.2. Üretim/ambalajlama/test tesisinin çıkarılması (kalite/güvenlilik nedenleri ile veya GMP gerekliliklerine uymaması nedeni ile) 8.1.3. Seri serbest bırakma tesisi ilavesi veya değişikliği	8.2.1. Üretim, ambalajlama veya test tesisinin çıkarılması (kalite/güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan) 8.2.2. Üretici isim değişikliği 8.2.3. Seri serbest bırakma tesisi olmayan, geçerli GMP belgesine sahip bir ithalat tesisi ilavesi veya değişikliği
<b>9. Araştırma Ürünü Üretim Prosesinde Değişiklik</b>	9.1.1. Üretim prosesinde (örneğin kuru sıkıştırmaya karşı yaş granülasyon, geleneksel granülasyona karşı akışkan yataklı granülasyon) ve kritik proses kontrollerinde (örneğin biyoyük limiti) önemli değişiklik yapılması 9.1.2. Standart olmayan proseslerde seri boyutunun artırılması 9.1.3. Standart üretim proseslerinde seri boyutunun çarpım faktörünün 10'u geçecek şekilde artırılması	9.2.1. Ürünün kalitesi üzerine etkisinin beklenmediği durumlarda proses (aynı proses) parametrelerinde değişiklik 9.2.2. Standart üretim proseslerinde seri boyutunun çarpım faktörünün 10'u geçmeyecek şekilde artırılması
<b>10. Yardımcı Maddelerin Spesifikasyonlarında Değişiklik (Ürün Performansını Etkileyebilecek)</b>	10.1.1. <i>In vitro</i> dissolüsyonu etkileyen partikül büyüklüğü dağılımında değişiklik	
<b>11. Farmakopede Yer Almayan Yardımcı Maddelerin Test Metodlarında Değişiklik</b>	11.1.1. Yeni veya farklı bir test metodu (örneğin HPLC yerine NIR)	11.2.1. Halihazırda araştırma ürünü dosyasında yer alan bir test metodunda küçük (minör) değişiklik 11.2.2. Test prosedürlerinde, Farmakope monograflarına uyum sağlamak amacıyla yapılan güncelleme
<b>12. Araştırma Ürününün Spesifikasyonlarında Değişiklik (Serbest Bırakma ve Raf Ömrü Spesifikasyonları)</b>	12.1.1. Klinik ile ilişkili kabul kriterlerinin genişletilmesi (örneğin <i>in vitro</i> dissolüsyonu ve/veya disintegrasyon süresini etkileyen sertlik değişikliği) veya safsızlıklara ait kabul kriterlerinin genişletilmesi 12.1.2. Spesifikasyon parametresinin silinmesi 12.1.3. Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklı olarak veya klinik ile ilişkili spesifikasyon parametre(leri)si eklenmesi (örneğin bitmiş üründe üretim ve stabilite boyunca değişme potansiyeli olan polimorfların kontrolü veya kalifikasyonu yapılmamış (unqualified) safsızlıkların kontrolü veya mutajenik safsızlıkların kontrolü)	12.2.1. Kabul kriterlerinin daraltılması (güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan) 12.2.2. Spesifikasyon parametre(leri)si eklenmesi (güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan, mutajenik safsızlıkların kontrolü hariç)
<b>13. Kap Kapak Sisteminde Değişiklik</b>	13.1.1. Yeni kap kapak sistemi (örneğin daha az koruyucu materyal, sıvı ürünler için farklı kap/materyal)	

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			33 / 36

ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER		
Gerekçe	Değişiklik Türü	
	Önemli Değişiklik (1)	Değişiklik (2)
<b>14. Tıbbi Cihazlarda Değişiklik</b>	14.1.1. Kalite, güvenilirlik ve/veya etkinlik üzerinde potansiyel etkisi olan bir tıbbi cihazın eklenmesi/değiştirilmesi (replacement)/değişiklik yapılması	14.2.1. Kalite, güvenilirlik ve/veya etkinlik üzerinde etkisi olmadığı düşünülen bir tıbbi cihazın eklenmesi/değiştirilmesi (replacement)/değişiklik yapılması
<b>15. Araştırma Ürününün Stabilesinde Değişiklik</b>	15.1.1. Güvenlilik ve/veya kalite sebeplerinden ötürü raf ömrünün azaltılması ve/veya saklama koşullarının kısıtlanması 15.1.2. Halihazırda onaylı stabilite protokolüne dayandırılmadan veya önceden taahhüt edilmeksizin raf ömrünün arttırılması 15.1.3. Raf ömrünün arttırılması için ilave zaman noktaları eklenerek stabilite protokol süresinin uzatılması	15.2.1. Halihazırda onaylı stabilite protokolüne veya şemasına dayandırılarak raf ömrünün arttırılması 15.2.2. Ekstrapolasyon şartları değiştirilmeksizin ara analiz noktalarını sıklaştırmak amacıyla stabilite zaman noktalarına ara noktalar ilave edilmesi (örneğin 42. ay stabilite zaman noktası ilavesi)

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			34 / 36

**EK-2 DEĞİŞİKLİKLERE İLİŞKİN MEVCUT-ÖNERİLEN GEREKÇE TABLOSU**

Talep Edilen Değişiklik	Mevcut Durum	Önerilen Durum	Değişiklik Gerekçesi	Ek-1'de İlgili Değişikliğe Karşılık Gelen Madde Numarası

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			35 / 36

EK-3 KARAR AĞACI



Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-27	22.01.2024			36 / 36