

**ÇEŞİTLEME BAŞVURULARI İLE VARYASYON BAŞVURULARININ SINIFLANDIRILMASINA DAİR KILAVUZ**

**19.09.2017**

**Versiyon No: 01**

**GİRİŞ**

Bu kılavuz *Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine* göre ruhsatlandırılmış ürünlerle ilgili yapılması düşünülen yeni bir başvurunun çeşitleme ya da varyasyon oluşuna karar verilebilmesi amacı ile hazırlanmıştır.

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

1. Etkin madde(ler)deki değişiklikler,

2. Yitilik, farmasötik şekil ve uygulama yolundaki değişiklikler.

*Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin* ek-1’inde belirtilen durumlarda yapılacak tüm başvurular ruhsatlandırma prosedürüne göre değerlendirilir.

Grip aşıları ve pandemik bir durum oluşturma olasılığı olan diğer beşeri hastalıklar için yıllık yenileme prosedürü bir istisnadır. Etkin maddede bir değişiklik olsa da, sadece Tip II varyasyon yapılır.

**A) TANIMLAR VE İLKELER**

**1) Farmasötik şekil**

Terminolojik olarak, dozaj şekli ve farmasötik şekil tamamen aynı anlama gelmektedir.

Farmasötik şekil, üretici tarafından sunulan bir farmasötik ürünün şekli (sunum şekli) ve fiziksel şekli içeren uygulanan şekli (uygulama şekli)nin bir kombinasyonudur.

Beşeri tıbbi ürünün üretici tarafından tedarik edilen fiziksel şekli hastaya uygulanan ya da hasta tarafından uygulanandan farklı ise, yani uygulamadan/kullanmadan önce üründe değişiklik gerekli ise, bu unsurların her ikisinin de farmasötik şekil terimi ile bildirilmesi gerekmektedir. Ürün kullanımı ile ilgili bazı özel niteliklere sahip ise, bunların farmasötik şekil terimine dâhil edilmesi gerekir.

Bazı durumlarda farmasötik şeklin daha fazla nitelendirilmesine ihtiyaç duyulur. Bu durumda “efervesan toz”, “değiştirilmiş salım sağlayan tablet” veya “uzatılmış salım sağlayan tablet”, “gastro-rezistan kapsül” gibi ifadelerin kullanılması ve değişik farmasötik şekiller olarak göz önüne alınması gerekir.

Belirli durumlarda farmasötik şeklin tam bir karakterizasyonu için kap ile ilgili ilave bilgiler gerekir. Bu husus her koşulda spesifik farmasötik şekiller olarak değerlendirilen kullanıma hazır şırıngalara, basınçlı preperatlara ve tek dozluk preparatlara uygulanır. Aynı durum kabın / uygulama cihazının tasarımına bağlı olarak aynı uygulama yolundan verilişinin farklılık gösterdiği hallerde de uygulanır. Basınçlı kaplar ve sprey pompası spesifik farmasötik şekiller olarak değerlendirilmektedir.

Tip-II değişiklik ile sonuçlanan çözücü çıkarılması durumu haricinde farmasötik şekildeki bir değişiklik ya da ilave “Çeşitleme Başvurusu” olarak değerlendirilir.

*a) Tek dozlu preparatlar*

Tek dozlu preparatlar ayrı ayrı kaplar içinde (saşe, flakon, kullanıma hazır şırınga, ampul, küçük şişe) kullanıma sunulurlar.

Tek dozlu bir kap tek uygulama şeklindeki bütün ya da kısmi kullanım amacına haiz bir miktardaki preparatı içerir. Bu tanımlama şunları içerir:

i) Tek bir uygulamada ambalajda bulunan etkin madde miktarının tümünün (“toplam kullanım”) verileceği şekilde tasarlanmış beşeri tıbbi ürünler;

ii) Belirli bir miktarda ürün içeren tek bir uygulama ile kullanım amacına sahip beşeri tıbbi ürünler. Verilecek olan doz genellikle hastaya göre hesaplanır (mg/kg vücut ağırlığı olarak, mg/m² olarak) ve preparatın kullanılmayan kısmı atılır (“kısmi kullanım”). İlacın verilmesi uygun bir ölçüm cihazı ile sağlanabilir.

*b) Çok dozlu preparatlar*

Çok dozlu kaplarda tedarik edilen ve genellikle uygun bir ölçüm cihazı ile (kaşık, dereceli boş enjektör, dozlama kabı) kullanıma sunulan iki ya da daha fazla doz içeren preparatlardır (şişe, tüp, büyük flakon, kalem kartuşu).

Bu preparatlar yardımcı maddeler (örneğin, koruyucular) açısından sıklıkla eşdeğer tek dozlu bir preparattan daha farklı bir bileşime sahiptirler.

Çoklu dozdan tek doza olan değişiklik veya tam tersi bir değişiklik her zaman “Çeşitleme Başvurusu” sonucunu doğurur (hem ilave hem de yenisiyle değiştirme için).

**2) Yitilik**

Etkin madde açısından kantitatif bileşim, yitiliği temsil etmektedir. Yitilik kavramı ile konsantrasyon kavramı niteliksel olarak bağlantılıdır. Yitilik birim başına doz veya konsantrasyon olarak tanımlanabilen farmasötik şekildeki etkin madde miktarını temsil etmektedir. Konsantrasyon kütle (örneğin, 250 mg/g) başına veya hacim birimi (örneğin, 2 mg/mL) başına veya yüzde (örneğin, % 5) olarak ifade edilebilir. Bu Kılavuzun amaçları doğrultusunda:

- Tek dozlu preparatların toplam kullanımı için yitilik; birim doz başına etkin madde miktarı olarak tanımlanır.

- Tek dozlu preparatların kısmi kullanımı için yitilik; uygun olduğu şekilde, mL başına, püskürtme başına, damla başına, kg başına, m² başına, yüzde olarak etkin madde miktarı şeklinde ifade edilen konsantrasyon olarak tanımlanır.

-Çok dozlu preparatlar için yitilik; uygun olduğu şekilde, mL başına, püskürtme başına, damla başına, kg başına, m² başına, etkin madde miktarı şeklinde ifade edilen konsantrasyon olarak tanımlanır.

-Rekonstitüsyon için toz (oral çözelti veya süspansiyon için toz, enjeksiyonluk çözelti için toz vb.) için yitilik; önerilen hacme ya da sıvıya çözünme veya süspansiyon hazırlanmasından sonraki (rekonstitüsyon) konsantrasyon olarak tanımlanır.

-Konsantre çözeltiler (enjeksiyon için veya infüzyon için) için yitilik; seyreltmeden önce konsantre çözeltinin konsantrasyonu olarak tanımlanır.

-Transdermal yamalar için yitilik; flasterden 24 saat içinde salınan etkin madde miktarı olarak tanımlanır.

Farklı bir yitilik (yukarıda tanımlandığı gibi) veya *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik* ek- 1’de tanımlanan etkin madde(ler)deki tüm diğer değişiklikler çeşitleme başvurusu sonucunu doğurur.

**3) Sunum**

Kap büyüklüğünü (dolum hacmini / dolum ağırlığını) ve/veya ambalaj büyüklüğünü kapsar. Ambalaj büyüklüğü, her dış ambalaj için tablet sayısına, saşe sayısına, ampul sayısına vb. eşittir.

Koşulları *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz*’da detaylandırılmıştır. Farklı bir ambalaj büyüklüğü (parenteraller de dâhil olmak üzere), değişikliğin hâlihazırda onaylanmış ambalaj büyüklüğü sınırlarının içinde ya da dışında olmasına bağlı olarak, Tip IA veya Tip IB sonucunu doğurur. Parenteral olmayan çok dozlu ürünlerinin dolum hacmindeki / dolum ağırlığındaki bir değişiklik ise Tip IB değişikliktir. Parenteral olan çok dozlu ürünlerinin dolum hacmindeki / dolum ağırlığındaki bir değişiklik ise Tip II değişikliktir.

**4) Uygulama yolu**

Uygulama yolu EDQM Standart Terimlerde tanımlanmıştır.

Bir beşeri tıbbi ürün birden fazla uygulama yolu ile verilebilmek amacıyla tasarlanmış olabilir.

Uygulama yolundaki bir değişiklik ya da ilave Çeşitleme Başvurusu sonucunu doğurur.

**5) Tıbbi cihazların dâhil olması**

Primer ambalaja ait bütünün ayrılamaz bir parçasını oluşturmayan ölçme veya uygulama cihazlarının ilavesi, değiştirilmesi ya da çıkarılması, beşeri tıbbi ürünler için Tip IA veya Tip IB’dir. Buna iğneler, flasterler, alkollü süngerler gibi ambalaj içindeki diğer materyallerin ilavesi veya değiştirilmesi de dâhildir.

Ölçülü doz inhalerin hava hazneli ara parçasında (spacer) değişiklik veya ilave; cihaz tıbbi ürünün ayrılmaz bir parçası olmadıkça ve söz konusu cihazdaki değişiklik bir çeşitleme başvurusunun sunulmasının gerekli olduğu yitilik, farmasötik şekil veya uygulama yolunda değişikliğe yol açmadıkça Tip II değişiklik olarak değerlendirilir.

**B) ÖRNEKLER**

Notlar:

• Aşağıdaki örnekler yitilik veya farmasötik şeklin hem yenisiyle değiştirilmesine hem de ilavelerine uygulanır.

• ÇB= Çeşitleme Başvurusu (modifikasyona veya mevcut bir ruhsatın çeşitlemesine yol açabilir).

• Örneklerde güncelleştirilmiş olan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz göz önünde bulundurulmalıdır.

Tabloların okunma şekli:

Örnek 1:

• Birinci sütun durumu tanımlamaktadır: Ruhsat sahibinin, 100 mg tablet için mevcut ruhsat (“-den/dan”); yanında ilave 500 mg tablet için de başvuru yapması (“-e/a”).

• İkinci sütun bu kılavuzda verilen tanımlamaları kullanarak sınıflandırmak için bir çeşitleme başvurusu veya değişiklik olarak mukayese edilecek olan “yitilikleri” göstermektedir.

• Üçüncü sütun ise 500 mg tablet için izlenecek olan prosedürle ilgili yolu vermektedir.

| **Örnekler** | | **Yitilik** | **ÇB/Tip II/Tip IB**  **Sınıflandırma** |
| --- | --- | --- | --- |
| **A. ORAL PREPERATLAR**  ***Katı – Tek dozlu, toplam kullanım*** | | | |
| 1. Tabletler | 100 mg’*dan*  500 mg’a | 100 mg  500 mg | ÇB |
| 2. Granüller (saşe) | 1’*dan*  2 g’a | 1 g  2 g | ÇB |
| ***Katı – Çok dozlu*** | | | |
| 3. Granüller (şişe) | 100 mg/5 g (kaşık)’dan  500 mg/5 g’a | 20 mg/g  100 mg/g | ÇB |
| 500 g şişe’den (100 mg/g)  1000 g şişe’ye (100 mg/g) | 100 mg/g  100 mg/g | Tip IB |
| ***Katı – Sabit kombinasyonlar / kombinasyon paketleri*** | | | |
| 4. Tabletler (Sabit kombinasyon) | 5 mg X + 10 mg Y’den  10 mg X + 20 mg Y’ye | 5 mg + 10 mg  10 mg + 20 mg | ÇB |
| 5 mg X + 10 mg Y  5 mg X + 20 mg Y | 5 mg + 10 mg  5 mg + 20 mg | ÇB |
| 5. Tabletler (Oral kontraseptifler) | 12 tablet X + 12 tablet Y  + 4 tablet Plasebo’dan  16 tablet X + 12 tablet Y’ye |  | ÇB |
| ***Yarı katı – Çok dozlu*** | | | |
| 6. Jel | 20 mg/g’dan  100 mg/g’a | 20 mg/g  100 mg/g | ÇB |
| 20 g kavanoz (100 mg/g)’dan  30 g kavanoz (100 mg/g)’a | 100 mg/g  100 mg/g | Tip IB |
| ***Oral çözelti/süspansiyon hazırlamak için toz – Tek dozlu, toplam kullanım*** | | | |
| 7. Oral çözelti için toz (saşe) | 100 mg’dan (2 mL’ye)  200 mg’a (2 mL’ye) | 100 mg  200 mg | ÇB |
| 100 mg’dan (2 mL’ye)  200 mg’a (4 mL’ye) | 100 mg  200 mg | ÇB |
| ***Oral çözelti/süspansiyon hazırlamak için toz – Çok dozlu*** | | | |
| 8. Oral süspansiyon için toz (şişe) | 10 g’dan (200 mL’ye)  20 g’a (200 mL’ye) | 50 mg/mL  100 mg/mL | ÇB |
| 10 g’dan (200 mL’ye)  20 g’a (400 mL’ye) | 50 mg/mL  50 mg/mL | Tip IB |
| ***Kullanıma hazır sıvı – Tek dozlu, toplam kullanım*** | | | |
| 9. Oral çözelti (saşe) | 100 mg/5 mL’den  200 mg/5 mL’ye | 100 mg  200 mg | ÇB |
| 100 mg/5 mL  200 mg/10 mL | 100 mg  200 mg | ÇB |
| ***Kullanıma hazır sıvı – Çok dozlu*** | | | |
| 10. Oral çözelti (şişe) | 500 mg/50 mL’den  1000 mg/50 mL’ye | 10 mg/mL  20 mg/mL | ÇB |
| 500 mg/50 mL’den  1000 mg/100 mL’ye | 10 mg/mL  10 mg/mL | Tip IB |
| **B. PARENTERAL PREPERATLAR** | | | |
| ***Kullanıma hazır sıvı – Tek doz, toplam kullanım*** | | | |
| 11. Enjeksiyonluk Çözelti | 100 mg/1 mL’den (kullanıma hazır şırınga)  200 mg/1 mL’ye | 100 mg  200 mg | ÇB |
| 100 mg/1 mL  200 mg/2 mL | 100 mg  200 mg | ÇB |
| 100 mg/1 mL  100 mg/0.5 mL | 100 mg  100 mg | Tip II |
| ***Kullanıma hazır sıvı-***  ***Çok dozlu veya Tek doz, kısmi kullanım*** | | | |
| 12. Enjeksiyonluk çözelti (flakon) | 500 mg/50 mL’den  1000 mg/50 mL’ye | 10 mg/mL  20 mg/mL | ÇB |
| 500 mg/10 mL’den  1000 mg/20 mL’ye | 50 mg/mL  50 mg/mL | Tip II |
| 50 mg/5 mL’den  100 mg/10 mL’ye | 10 mg/mL  10 mg/mL | Tip II |
| ***Parenteraller – farklı kaplar*** | | | |
| 13. Enjeksiyonluk çözelti | Flakon’dan  Kullanıma hazır şırınga’ya  (*aynı konsantrasyon*) |  | ÇB |
| 14. Enjeksiyonluk çözelti | Flakon’dan  Ampul’e  (*aynı konsantrasyon*) |  | Tip II |
| Plastik ampul’den  Cam ampul’e  (*aynı konsantrasyon*) |  | Tip II |
| 15. Enjeksiyonluk çözelti (İnsülinler) | Flakon’dan  Kartuş’a  (*aynı konsantrasyon*) |  | Tip II |
| Kartuş’tan  Tek kullanımlık kalemde kartuş’a  (*aynı konsantrasyon&kartuş*) |  | Tip II |
| 16. Toz + Çözücü | Çözücü  Flakon’dan  Kullanıma hazır şırınga’ya  (*aynı konsantrasyon*) |  | ÇB |
| ***Rekonstitüsyon için toz – Tek doz, toplam kullanım*** | | | |
| 17. Enjeksiyonluk çözelti için toz | 100 mg’dan (2 mL’ye)  200 mg’a (2 mL’ye) | 100 mg  200 mg | ÇB |
| 250 IU’den (5 mL’ye)  500 IU’ye (5 mL’ye) | 250 IU  500 IU | ÇB |
| 100 mg’dan (2 mL’ye)  200 mg’a (4 mL’ye) | 100 mg  200 mg | ÇB |
| 3 g’dan (5 mL’ye)  3 g’a (10 mL’ye) | 3 g  3 g | Tip II |
| ***Rekonstitüsyon için toz –* *Çok dozlu veya Tek doz, kısmi kullanım*** | | | |
| 18. İnfüzyonluk konsantre için toz | 500 mg’dan (50 mL’ye)  1000 mg’a (50 mL’ye) | 10 mg/mL  20 mg/mL | ÇB |
| 200 IU’den (100 mL’ye)  600 IU’ye (200 mL’ye) | 20 IU/mL  30 IU/mL | ÇB |
| 500 mg’dan (50 mL’ye)  1000 mg’a (100mL’ye) | 10 mg/mL  10 mg/mL | Tip II |
| ***Çözelti için konsantre*** | | | |
| 19. İnfüzyonluk çözelti için konsantre | 1 g/10 mL’den  2 g/10 mL’ye | **SEYRELTMEDEN ÖNCE**  100 mg/mL  200 mg/mL | ÇB |
| 1 g/10 mL’den  2 g/20 mL’ye | 100 mg/mL  100 mg/mL | Tip II |
| **C. LOKAL PREPARATLAR** | | | |
| ***Deri için Yarı katı – Çok dozlu veya Tek doz, kısmi kullanım*** | | | |
| 20. Krem | 20 mg/g’dan  100 mg/g’a  (saşe) | 20 mg/g  100 mg/g | ÇB |
| 20 mg/g’dan  40 mg/2 g’a  (saşe) | 20 mg/g  20 mg/g | Tip IB |
| 20g tüp’ten  30g tüp’e  (100 mg/g’lık) | 100 mg/g  100 mg/g | Tip IB |
| ***Göz preparatları, kullanıma hazır sıvı- Tek doz, toplam kullanım*** | | | |
| 21. Göz damlaları, Çözelti | 10 mg/0.5 mL’den  20 mg/0.5 mL’ye | 10 mg  20 mg | ÇB |
| ***Transdermal yama*** | | | |
| 22. Transdermal yama | 2 mg’dan  3 mg’a | 25 µg/24 saat  30 µg/24 saat | ÇB |
| 2 mg’dan  2.5 mg’a | 25 µg/24 saat  25 µg/24 saat | Tip II |
| ***Göz preparatları, kullanıma hazır sıvı- Çok dozlu veya Tek doz, kısmi kullanım*** | | | |
| 23. Göz damlaları, Çözelti | 50 mg/5 mL’den  100 mg/5 mL’ye | 10 mg/mL  20 mg/mL | ÇB |
| 50 mg/5 mL’den  100 mg/10 mL’ye | 10 mg/mL  10 mg/mL | Tip IB |
| ***Lokal preparatlar – farklı kaplar*** | | | |
| 24. Deri spreyi | Sprey pompası’ndan  Basınçlı kaplar’a |  | ÇB |
| 25. Krem | Kavanoz’dan  Tüp’e |  | Tip II |
| **D. İNHALASYON PREPARATLARI** | | | |
| ***Kullanıma hazır sıvı- Çok dozlu*** | | | |
| 26. Basınçlı inhalasyon çözeltisi | 5 mg/ püskürtme’den  10 mg/püskürtme’ye | 5 mg/püskürtme  10 mg/püskürtme | ÇB |
|  | Kap başına  60 püskürtme’den  100 püskürtme’ye  (5 mg/püskürtme için) | 5 mg/püskürtme  5 mg/püskürtme | Tip IB |
| ***Toz – Tek doz, toplam kullanım*** | | | |
| 27. İnhalasyon tozu, sert kapsül | 1 mg’dan  2 mg’a | 1 mg/püskürtme  2 mg/püskürtme | ÇB |
| ***Toz – Çok dozlu*** | | | |
| 28. İnhalasyon tozu | 6 mg/püskürtme’den  12 mg/püskürtme’ye | 6 mg/püskürtme  12 mg/püskürtme | ÇB |
|  | Kap başına  60 püskürtme’den  100 püskürtme’ye  (6 mg/püskürtme için) | 6 mg/püskürtme  6 mg/püskürtme | Tip IB |
| ***İnhalasyon preperatları – farklı kaplar*** | | | |
| 29. İnhalasyon tozu | Sert kapsül’den  Disk’e |  | ÇB |
| ***İtici gaz değişikliği*** | | | |
| 30. Yeni itici gaz, etkin madde(ler)de kantitatif değişiklik  veya biyoyararlanımda değişiklik, veya her çalıştırmada  (aktüasyon) farklı miktar veya farklı dozlama programı,  veya farklı farmasötik şekil | |  | ÇB |
| 31. Yeni itici gaz, aynı etkin madde(ler) ve yardımcı maddeler ve aynı farmasötik şekil | |  | Tip II |
| **E. REKTAL veya VAJİNAL KULLANIM İÇİN PREPARATLAR** | | | |
| ***(Yarı)- katı, kullanıma hazır sıvı – Tek doz, toplam kullanım*** | | | |
| 32. Supozituvar | 100 mg’dan  200 mg’a | 100 mg  200 mg | ÇB |
| ***(Yarı)- katı, kullanıma hazır sıvı – Çok dozlu*** | | | |
| 33. Vajinal krem | 20 mg/g’dan  100 mg/g’a | 20 mg/g  100 mg/g | ÇB |
| 20 g tüp’ten  30 g tüp’e  (100 mg/g’lık) | 100 mg/g  100 mg/g | Tip IB |