

HOMEOPATİK TIBBİ ÜRÜNLER RUHSAT BAŞVURUSU HAKKINDA KILAVUZ

Bu kılavuz homeopatik tıbbi ürün ruhsat başvurusunda sunulması gereken bilgi ve belgeler ile ruhsat başvuru formuna ait bilgileri içerir. Homeopatik Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği hükümlerine göre ruhsat başvuru dosyasında yer alması gereken belgeler, bu kılavuzda belirtilen gereklilikler uyarınca Kuruma sunulur.

Amaç ve Kapsam

Bu dokümanın amacı, homeopatik stok, biyolojik kaynaklı başlangıç maddeleri ve mukabil tıbbi ürünlere ilişkin ruhsat başvurusundaki kimyasal farmasötik ve biyolojik ile güvenlik dokümantasyonunun formatıyla ilgili yönlendirme sağlamaktır. Bölüm başlıklarını takip eden metin yalnızca açıklayıcı ve tanımlayıcı niteliktedir. Bu kılavuzdaki “Veri Grubu” yalnızca bilgilerin nerede bulunması gerektiğini gösterir. Bu kılavuzda spesifik destekleyici verilerin türü veya kapsamından bahsedilmemiştir. Ruhsat başvuru dosyası hazırlanırken uygun olan bölümlerde farmakope şartları geçerlidir.

OTD FORMATI

MODÜL 1 İDARİ BİLGİLER

- 1.1 Kapak Yazısı
- 1.2 İçindekiler Tablosu
- 1.3 Başvuru Formu
- 1.4 Ürün Bilgisi
 - 1.4.1 Ambalaj, Etiket Bilgileri
 - 1.4.2 Homeopatik Tıbbi Ürün Bilgisi (HÜB)
 - 1.4.3 Taslaklar
 - 1.4.4 Örnekler
 - 1.4.5 Okunabilirlik Testi
 - 1.4.6 Hâlen Var ise Diğer Ülkelerden Onaylanmış Prospektüs, KÜB, KT
- 1.5 Uzmanlar Hakkında Bilgi
 - 1.5.1 Kalite
 - 1.5.2 Güvenlilik
- 1.6 Çevresel Risk Değerlendirilmesi

MODÜL 2 GENEL ÖZETLER

- 2.1 Modül 2 İçindekiler Tablosu
- 2.2 Giriş
- 2.3 Genel Kalite Özeti
 - 2.3.S **HOMEOPATİK STOK (İsim, Üretici)**
 - 2.3.S.1 Genel Bilgi (İsim, Üretici)
 - 2.3.S.2 Üretim (İsim, Üretici)
 - 2.3.S.3 Tanımlama (İsim, Üretici)
 - 2.3.S.4 Homeopatik Stok Kontrolü (İsim, Üretici)
 - 2.3.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller (İsim, Üretici)
 - 2.3.S.6 Kap Kapak Sistemi (İsim, Üretici)
 - 2.3.S.7 Stabilite (İsim, Üretici)
 - 2.3.P **BİTMIŞ ÜRÜN (İsim ve Dozaj Formu)**
 - 2.3.P.1 Bitmiş Ürünün Tanımı ve Bileşimi (İsim, Dozaj Formu)
 - 2.3.P.2 Farmasötik Geliştirme (İsim, Dozaj Formu)
 - 2.3.P.3 Üretim (İsim, Dozaj Formu)
 - 2.3.P.4 Yardımcı/Taşıyıcı Maddelerin Kontrolü (İsim, Dozaj Formu)
 - 2.3.P.5 Bitmiş Ürünün Kontrolü (İsim, Dozaj Formu)
 - 2.3.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller (İsim, Dozaj Formu)
 - 2.3.P.7 Kap Kapak Sistemi (İsim, Dozaj Formu)

- 2.3.P.8 Stabilite (İsim, Dozaj Formu)
- 2.3.A Genel Kalite Özeti-Ekler
- 2.3.R Genel Kalite Özeti-Bölgesel Bilgi
- 2.4 Genel Güvenlilik Özeti

MODÜL 3 HOMEOPATİK TIBBİ ÜRÜNLER DOSYASINDAKİ KALİTE HAKKINDA GEREKLİLİKLER

- 3.1 Modül 3 İçindekiler Tablosu
- 3.2 Veriler
- 3.2.S **HOMEOPATİK STOK (İsim, Üretici)**
 - 3.2.S.1 Genel Bilgiler (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.1.1 İsimlendirme (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.1.2 Yapısı (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.1.3 Genel Özellikleri (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2 Üretim (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.1 Üretici (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.2 Üretim Prosesi ve Proses Kontrolünün Tanımı (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.3 Materyallerin Kontrolü (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.3.1 Başlangıç Maddesi Bitkisel Drog Olanlar (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.3.2 Başlangıç Maddesi Biyolojik Olanlar (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.3.3 Başlangıç Maddesi Mineral ve/veya Kimyasal Madde Olanlar (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.4 Kritik Basamakların Kontrolleri (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirme (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.2.6 Üretim Prosesi Gelişimi (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.3 Özellikler (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.3.1 Yapısı ve Diğer Özellikleri (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.3.2 Yabancı Maddeler (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.4 Homeopatik Stok Kontrolleri (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.4.1 Spesifikasyonlar (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.4.2 Analitik Yöntemler (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.4.3 Analitik Yöntemlerin Validasyonu
 - 3.2.S.4.4 Seri Analizleri (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.4.5 Spesifikasyonların Doğrulanması (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.6 Kap Kapak Sistemi (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.7 Stabilite (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.7.1 Stabilite Özeti ve Sonuçları (İsim, Üretici)
 - 3.2.S.7.2 Onaylanmış Stabilite Protokolü ve Taahhütname
 - 3.2.S.7.3 Stabilite Verileri
- 3.2.P **BİTMİŞ ÜRÜN (İsim, Dozaj Formu)**
 - 3.2.P.1 Bitmiş Ürünün Tanımı ve Bileşimi (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2 Farmasötik Gelişim (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2.1 Bitmiş Ürünün İçeriği
 - 3.2.P.2.1.1 Homeopatik Stok
 - 3.2.P.2.1.2 Yardımcı/Taşıyıcı Maddeler (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2.2 Bitmiş Ürün (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2.2.1 Formülasyon Geliştirme (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2.2.2 Eksez Doz (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2.2.3 Fizikokimyasal ve Biyolojik Özellikleri (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2.3 Üretim Yönteminin Geliştirilmesi (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2.4 Kap Kapak Sistemi
 - 3.2.P.2.5 Mikrobiyolojik Özellikler (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.2.6 Geçimlilik (İsim, Dozaj Formu)
 - 3.2.P.3 Üretim (İsim, Dozaj Formu)

- 3.2.P.3.1 Üretim yerleri (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.3.2 Seri Formülü (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.3.3 Üretim Prosesinin ve Proses Kontrollerinin Tanımlanması (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.3.4 Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolleri (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.4 Yardımcı/Taşıyıcı Maddelerin Kontrolü (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.4.1 Spesifikasyonlar (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.4.2 Analitik Prosedürler (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.4.4 Spesifikasyonların Doğrulanması (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.4.5 İnsan veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.5 Bitmiş Ürünün Kontrolü (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.5.1 Spesifikasyonlar (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.5.2 Analitik Prosedürler (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.5.4 Seri Analizleri (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.5.5 Safsızlıkların Özellikleri (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.5.6 Spesifikasyonların Doğrulanması (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.7 Kap Kapak Sistemi (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.8 Stabilite (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.8.1 Stabilite Sonuçları ve Özetleri (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.8.2 Onaylanmış Stabilite Protokolü ve Taahhütname (İsim, Dozaj Formu)
- 3.2.P.8.3 Stabilite Verileri
- 3.2.A **EKLER**
- 3.2.R. **BÖLGESEL BİLGİ**
- 3.3 **LİTERATÜRLER**

MODÜL 4 HOMEOPATİK TIBBİ ÜRÜNLER DOSYASINDAKİ GÜVENLİLİK HAKKINDA GEREKLİLİKLER

- 4.1. Modül 4 İçindekiler Tablosu
- 4.2. Literatürler

MODÜL 1 İDARİ BİLGİLER

1.1 Kapak Yazısı

1.2 İçindekiler Tablosu

Her tip başvuru için kapsamlı içindekiler tablosu, ilgili başvurunun bir parçası olarak sunulan bütün modülleri yansıtacak şekilde hazırlanmalıdır.

1.3 Başvuru Formu

Ruhsat başvurusu Ek-1’de yer alan Başvuru Formu ile yapılır.

1.4 Ürün Bilgisi

1.4.1 Ambalaj, Etiket Bilgileri

Ambalaj ve etiket bilgileri için “Homeopatik Tıbbi Ürünlerin Ambalaj ve Homeopatik Tıbbi Ürün Bilgisi Bilgileri ile Okunabilirliklerine ve Takibine İlişkin Kılavuz” a bakınız.

1.4.2 Homeopatik Tıbbi Ürün Bilgisi (HÜB)

HÜB bilgileri için “Homeopatik Tıbbi Ürünlerin Ambalaj ve Homeopatik Tıbbi Ürün Bilgisi Bilgileri ile Okunabilirliklerine ve Takibine İlişkin Kılavuz” a bakınız.

1.4.3 Taslaklar

“Maket”, ürünün ambalaj/ etiketine ait iki boyutlu olarak hazırlanmış ve iç/dış ambalajın aynı renk ve dizaynda düzenlenmiş birebir örneğidir. Genellikle “kâğıt kopya” ya da “bilgisayarla oluşturulan versiyon” şeklinde ifade edilir.

Taslak ve/veya örnek sunumuna ilişkin gereklilikler Bakanlıkça hazırlanan kılavuzlarla yayımlanır.

Taslaklar sunulduğunda başvuruyla birlikte detaylı bir taslak listesi, asıl taslaklara ilaveten sunulmalıdır.

1.4.4 Örnekler

Bir “örnek”, asıl basılı dış ve iç ambalaj materyalinin ve homeopatik tıbbi ürün bilgisinin (HÜB) bir numunesidir.

Homeopatik tıbbi ürünler için Bakanlıkça talep edilirse sunulacaktır.

1.4.5 Okunabilirlik Testi

Homeopatik Tıbbi Ürünlerin Ambalaj, Etiket ve HÜB Bilgilerinin Okunabilirliği ve Anlaşılabilirliği ile ilgili kılavuzdan yararlanılır.

1.4.6 Hâlen Var ise Diğer Ülkelerden Onaylanmış Prospektüs, KÜB, KT

(Geçerli olduğunda)

1.5 Uzmanlar Hakkında Bilgi

1.5.1 Kalite

İlgili niteliklerine göre, aşağıda imzası bulunan uzman ve sorumlu teknik eleman, Homeopatik Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereğince saptanan görevleri yerine getirmiş olduğunu iş burada beyan eder.

Uzmanın Adı, Soyadı, Adresi

İmzası, Tarih

(İlgili Yönetmelik uyarınca uzmanın özgeçmişi, eğitimi ve mesleki deneyimine ilişkin kısa bilgi ilişikte verilmiştir).

Modül 2.3 deki bilgilerden sorumlu uzman tarafından imzalanmalıdır.

1.5.2 Güvenlilik

İlgili niteliklerine göre, aşağıda imzası bulunan uzman, Homeopatik Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereğince saptanan görevleri yerine getirmiş olduğunu iş burada beyan eder.

Uzmanın Adı, Soyadı, Adresi

İmzası, Tarih

(İlgili Yönetmelik uyarınca uzmanın özgeçmişi, eğitimi ve mesleki deneyimine ilişkin kısa bilgi ilişikte verilmiştir).

Modül 2.4 deki bilgilerden sorumlu uzman tarafından imzalanmalıdır.

1.6 Çevresel Risk Değerlendirilmesi

1.6.1 Non-GDO (Genetiği Değiştirilmemiş Organizmalar)

1.6.2 GDO (Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar)

konularında bilgilendirme yapılmalıdır.

MODÜL 2

GENEL ÖZETLER

Homeopatik tıbbi ürünün genel girişi kalite ve güvenlik ile ilgili özet bilgileri içermelidir.

2.1 Modül 2 İçindekiler Tablosu (Modül 2-4)

2.2 Giriş

Homeopatik tıbbi ürünün genel girişi kalite ve güvenlik ile ilgili özet bilgileri içermelidir. Bu giriş bölümü bir sayfayı geçmemelidir.

2.3 Genel Kalite Özeti

Genel Kalite Özeti, Modül 3'deki Veri Kitlesinin kapsamını ve ana hatlarını izleyen bir özettir. Genel Kalite Özeti hâlen Modül 3'ün veya OTD'nin diğer bölümlerine dâhil edilmemiş olan bilgi, veri ya da gerçeklemeleri içermemelidir.

Genel Kalite Özeti her bir bölümden yeterli bilgi içererek, kaliteyi inceleyen kişiye Modül 3'ün genel bir özetini sağlamalıdır. Genel Kalite Özeti aynı zamanda ürünün kritik önem taşıyan anahtar parametrelerini vurgulamalı ve örneğin kılavuzların izlenmemiş olduğu durumlarda haklı gerekçeler sunulmalıdır.

Genel Kalite Özeti, Kalite Modülündeki bölümlerden gelen bilgileri ve diğer Modüllerden gelen destekleyici bilgileri ve diğer Modüllerdeki cilt ve sayfa numaralarına yapılan göndermeleri kapsayan bir anahtar konular tartışmasını içermelidir (40 sayfalık metni aşmamalıdır).

Aşağıda *italik* yazılmış metin, tablolar, şekiller veya diğer maddelerin doğrudan Modül 3'ten aktarılabileceği durumları göstermektedir.

2.3.S HOMEOPATİK STOK (İsim, Üretici)

2.3.S.1 Genel Bilgi (İsim, Üretici)

3.2.S.1’de yer alan bilgiler dâhil edilmelidir.

2.3.S.2 Üretim (İsim, Üretici)

3.2.S.2’de yer alan bilgiler dâhil edilmelidir:

-Üretici hakkında bilgi;

-Üretim prosesinin (örneğin, başlangıç maddesi, kritik aşamalar ve yeniden işleme ile ilgili bilgileri içerecek şekilde) ve uygun kalitede materyallerin rutin ve tutarlı üretimini sağlaması amaçlanan kontrollerin kısa bir tanımı;

-3.2.S.2.2’de *sağlandığı şekilde, bir işlem akış şeması*;

-3.2.S.2.3’de *açıklandığı şekilde, homeopatik stokun üretiminde kullanılan biyolojik kökenli başlangıç maddesinin tanımı*;

-Kritik üretim aşamaları, proses kontrolleri ve kabul kriterlerinin seçimi ve geçerliğinin doğrulanmasına ilişkin bir tartışma. 3.2.S.2.4’de *açıklandığı şekilde vurgulanmalıdır*;

-3.2.S.2.5’de *açıklandığı şekilde, proses validasyonu ve/veya değerlendirmesinin tanımı*;

-3.2.S.2.6’da *açıklandığı şekilde, geliştirme süreci boyunca yapılan önemli üretim değişiklikleri ve ürünün tutarlılığının değerlendirilmesinde varılan sonuçların kısa bir özeti. Genel kalite özeti ayrıca, güvenilirlik araştırmalarına (varsa) yapılan göndermeleri de içermelidir.*

2.3.S.3 Tanımlama (İsim, Üretici)

3.2.S.3.1 ve 3.2.S.3.2’de *sağlanan verilerin çizelgeli bir özeti sunulmalıdır, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dâhil edilmelidir.*

2.3.S.4 Homeopatik Stok Kontrolü (İsim, Üretici)

Spesifikasyonların geçerliğinin doğrulanması, analitik prosedürler ve validasyonun kısa bir özeti dâhil edilmelidir.

3.2.S.4.1’de *belirtilen spesifikasyonlar sunulmalıdır.*

3.2.S.4.4’te *belirtilen seri analizlerinin çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dâhil edilmelidir.*

2.3.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller (İsim, Üretici)

3.2.S.5’de *yer alan bilgiler (uygun olan durumlarda çizelgeli sunum) dâhil edilmelidir.*

2.3.S.6 Kap Kapak Sistemi (İsim, Üretici)

3.2.S.6’da *yer alan bilgilere ilişkin kısa bir açıklama ve tartışma dâhil edilmelidir.*

2.3.S.7 Stabilite (İsim, Üretici)

Bu bölüm, 3.2.S.7.1’de *açıklandığı şekilde, yapılan araştırmaların bir özetini (koşullar, seriler, analiz prosedürleri) ve sonuçlar ile değerlendirmeler, öngörülen saklama koşulları, tekrar test tarihi veya raf ömrüne ilişkin kısa bir tartışmayı içermelidir.*

3.2.S.7.2’de *açıklandığı şekilde, onay sonrası stabilite protokolü dâhil edilmelidir.*

3.2.S.7.3’de *belirtilen stabilite sonuçlarının çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dâhil edilmelidir.*

2.3.P BİTMİŞ ÜRÜN (İsim ve Dozaj Formu)

2.3.P.1 Bitmiş Ürünün Tanımı ve Bileşimi (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.1’de belirtilen bilgiler sağlanmalıdır.

2.3.P.2 Farmasötik Geliştirme (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.2’de yer alan bilgi ve verilere ilişkin bir tartışma sunulmalıdır.

2.3.P.3 Üretim (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.3’den alınan bilgiler aşağıdakileri içermelidir:

-Üretici hakkında bilgi.

-Üretim prosesinin ve uygun kalitede ürünün rutin ve tutarlı üretimini sağlaması amaçlanan kontrollerin kısa bir tanımı.

3.2.P.3.3’de sağlandığı şekilde, bir işlem akış şeması.

3.2.P.3.5’de açıklandığı şekilde, proses validasyonu ve/veya değerlendirmesinin kısa bir tanımı.

2.3.P.4 Yardımcı/Taşıyıcı Maddelerin Kontrolü (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.4’de açıklandığı şekilde, yardımcı/taşıyıcı maddelerin kalitesine ilişkin kısa bir özet dâhil edilmelidir.

2.3.P.5 Bitmiş Ürünün Kontrolü (İsim, Dozaj Formu)

Spesifikasyonların doğrulanmasının kısa bir özeti, analitik prosedürler ve validasyonun ile safsızlıkların tanımlanmasının bir özeti sağlanmalıdır.

3.2.P.5.1’de belirtilen spesifikasyonlar sunulmalıdır.

3.2.P.5.4’de belirtilen seri analizlerinin çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dâhil edilmelidir.

2.3.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.6’da yer alan bilgiler (uygun olan durumlarda çizelgeli sunum) dâhil edilmelidir.

2.3.P.7 Kap Kapak Sistemi (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.7’de yer alan bilgilere ilişkin kısa bir açıklama ve tartışma dâhil edilmelidir.

2.3.P.8 Stabilité (İsim, Dozaj Formu)

Bu bölüm, yapılan araştırmaların bir özetini (koşullar, seriler, analiz prosedürleri) ve stabilite araştırmalarının sonuçlar ile değerlendirmeleri ve veri analizine ilişkin kısa bir tartışmayı içermelidir. Saklama koşulları ve raf ömrü ve eğer gerekliyse, kullanım sırasında saklama koşulları ve raf ömrü ile ilgili olarak varılan sonuçlar verilmelidir.

3.2.P.8.3’de belirtilen stabilite sonuçlarının çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dâhil edilmelidir.

3.2.P.8.2’de açıklandığı şekilde, onay sonrası stabilite protokolü sağlanmalıdır.

2.3.A Genel Kalite Özeti-Ekler

2.3.A.1 Tesisler ve Donanım (isim, imalatçı)

(tesis bilgilerinin bir özeti dâhil edilmelidir).

2.3.A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenilirlik Değerlendirmesi (isim, dozaj formu, imalatçı)

2.3.A.3 Yardımcı/Taşıyıcı Maddeler

2.3.R Genel Kalite Özeti-Bölgesel Bilgi

3.2.R'de verildiği şekilde, bölgeye özgü bilgilerin kısa bir tanımı uygun olan durumlarda dâhil edilmelidir.

2.4 Genel Güvenlilik Özeti

Kullanım güvenliği hakkındaki bilgiler bu bölümde yer almalıdır. Homeopatik tıbbi ürünler için, uzman raporu ile birlikte ürünün güvenliliği belgelenmelidir. Toksikolojik veriler ve literatür listesi dâhil genel güvenlik özeti aşağıda belirtilen başlıklar ile sunulmalıdır:

2.4.1 Giriş

2.4.2 Güvenlilik Özeti

2.4.3 Literatür Listesi (SCI ve benzeri indekslerde kayıtlı bilimsel yayınlar)

2.4.4 Bireysel Çalışmaların Özeti

MODÜL 3

HOMEOPATİK TIBBİ ÜRÜNLER DOSYASINDAKİ KALİTE HAKKINDA GEREKLİLİKLER

Homeopatik stok ve homeopatik tıbbi ürün için kimyasal, farmasötik ve biyolojik dökümantasyonu içermelidir.

3.1 Modül 3 İçindekiler Tablosu

Modül 3 için bir İçindekiler tablosu sunulmalıdır.

3.2 Veriler

3.2.S HOMEOPATİK STOK (İsim, Üretici)

3.2.S.1 Genel Bilgiler (İsim, Üretici)

3.2.S.1.1 İsimlendirme (İsim, Üretici)

Homeopatik stokun isimlendirmesi hakkında bilgi verilmelidir.

İlgili olduğunda, farmakopedeki ismi (örn. Avrupa Farmakopesi), farmakopede bulunmadığı durumlarda Materia Medica'da geçen ismi

Örneğin, bitkisel kaynaklı homeopatik stok için:

- Bitkinin binomial bilimsel adı (cins, tür, çeşit ve otör) ve kemotip (uygulanabilir olduğunda)
- Bitkinin durumu (taze veya kurutulmuş) ve parçaları
- Diğer isimleri (sinonimleri)/ homeopatik isimler / Latince isimleri
- Homeopatik üretim prosedürünün referansı,
- Kullanılan taşıyıcıların tanımı.

3.2.S.1.2 Yapısı (İsim, Üretici)

3.2.S.1.3 Genel Özellikleri (İsim, Üretici)

Homeopatik stokun fizikokimyasal özellikleri ve diğer ilgili özelliklerine ilişkin bir liste verilmelidir.

3.2.S.2 Üretim (İsim, Üretici)

3.2.S.2.1 Üretici (İsim, Üretici)

Stok, dilüsyon ve/veya tritürasyon üreticilerinin yanı sıra yükleniciler ve her bir üretim yeri veya üretim / depolama ve test ile ilgili tesis dâhil olmak üzere önerilen her üreticinin adı, adresi ve sorumluluğuna ilişkin bilgiler sağlanmalıdır.

3.2.S.2.2 Üretim Prosesi ve Proses Kontrolünün Tanımı (İsim, Üretici)

Homeopatik stokun, ara dilüsyonların ve/veya tritürasyonların ve son dilüsyon preparatının üretim sürecinin tanımı, başvuru sahibinin homeopatik stokun üretilmesine ve nihai seyreltilmesine ilişkin taahhüdünü temsil eder. Üretim sürecini ve süreç kontrollerini yeterince açıklayan bilgiler verilmelidir. Örneğin:

Üretim sürecinin sıralı prosedürüne ilişkin bir açıklama sunulmalıdır. Bu açıklama, başlangıç maddelerinin, çözücülerin / taşıyıcıların reaktiflerin (varsa), kritik basamakların ve uygun kalitede malzemenin/malzemelerin rutin ve tutarlı üretimine yol açacak kontrolleri içermelidir. Üretim sürecinin bir akış şeması dâhil edilmelidir.

Homeopatik stok ve son dilüsyon preparatı için Avrupa Farmakopesinde tarif edilen bir homeopatik üretim prosedürüne, bunun olmaması hâlinde, Kurum tarafından kabul edilen Farmakopede açıklanan homeopatik üretim prosedürüne atıf yapılmalıdır.

Homeopatik stokun hazırlanması ve son dilüsyon preparatının veya herhangi bir ön arıtma veya dönüştürme işleminin farklı aşamaları, kalitenin tutarlılığının değerlendirilmesine olanak tanımak amacıyla yeterince açıklanmalıdır. Materyaller, süreçler ve özel önlemler (ışık, nem, çeşitli kirlenme ve sıcaklıklar) açıklanmalıdır.

3.2.S.2.3 Materyallerin Kontrolü (İsim, Üretici)

Homeopatik stokun üretiminde kullanılan materyaller (örn. başlangıç maddeleri, çözeltiler, belirteçler, katalistler) ve son dilüsyon preparatına ait her bir materyalin süreçte nerede kullanılacağını tespit edecek şekilde sıralanmalıdır. Bu maddelerin kalitesi ve kontrolüyle ilgili bilgi verilmelidir. Gerekliyse, materyallerin amaçlanan kullanımına uygun standartları karşıladığını gösteren bilgiler (beklenmedik ajanların temizlenmesi veya kontrolü dâhil) verilmelidir. Biyolojik kaynaklı başlangıç maddelerinin kaynağı, üretimi ve karakterizasyonu ile ilgili bilgi verilebilir.

3.2.S.2.3.1 Başlangıç Maddesi Bitkisel Drog Olanlar (İsim, Üretici)

Başlangıç maddelerinin isimlendirilmesi

Başlangıç maddesi bitkisel drog olanlar için, bilimsel isim, cins tür, çeşitlilik, kemotipi, kullanılan kısım ve diğer isimler verilmelidir.

Başlangıç maddelerinin tanımı

Bitkisel drog olan başlangıç maddeleri için, kullanılan malzemenin durumu (örneğin taze, kurutulmuş) ve uygun olduğunda, toksik bileşenleri veya belirteçlerin bileşikler hakkında bilgi verilmelidir. Ayrıca başlangıç maddesinin makroskobik ve mikroskobik bir açıklaması sunulmalıdır.

Destekleyici veriler

Örneğin, aşağıdaki veriler sunulmalıdır:

- Başvuru sahibinden farklı olması durumunda, tedarikçi ve üreticinin adı ve adresi ile tedarikçinin ve üreticinin taahhüdü
- Malzemenin kökeni / kaynağı ile ilgili veriler,
- Yapım veya üretim yöntemi

- Üretim:

Örnek:

Bitkisel drog olan başlangıç maddeleri:

- Bitkinin doğal hâli (yabani veya kültür)
- Hasat yeri, hasat zamanı ve mümkünse vejetasyon aşaması
- Yetiştirme koşulları
- Hasat öncesi veya sonrası işlem bilgileri
- Uygulanabilir olduğunda, işleme
- Saklama ve süresi ve koşulları

3.2.S.2.3.2 Başlangıç Maddesi Biyolojik Olanlar (İsim, Üretici)

Başlangıç maddelerinin isimlendirilmesi: Bilimsel ad (ör. Hayvan), cins, tür, dokular, sıvılar, kullanılan organların parçaları veya organlar ve diğer isimler verilmelidir.

Başlangıç maddelerinin tanımı

Fiziksel ve / veya anatomik ve histolojik durum (uygulanabilir olduğunda) hakkında bilgi verilmelidir.

Destekleyici veriler

Örneğin, aşağıdaki veriler sunulmalıdır:

- Başvuru sahibinden farklı olması durumunda, tedarikçi ve üreticinin adı ve adresi ile tedarikçinin ve üreticinin taahhüdü
- Malzemenin kökeni / kaynağı ile ilgili veriler,
- Sentez veya üretim yolu
- Üretim:

Örnek:

Biyolojik (botanik olmayan) kaynaklı başlangıç maddeleri için:

- Hayvanın yaşı, üretim geçmişi,
- Hayvanların sağlık durumu, beslenmesi ve ıslah yöntemi, antijenlerin tanımlanması ile aşılama teknikleri (bağışıklık sistemi), yetiştirme ortamı (mikrobiyal soylar)
- Hayvanların kesim ve diseksiyon koşulları, yetiştirme koşulları,
- Organın büyüklüğü, doku, sıvı havuzları,
- Elde etme yöntemi, işlemler, organın veya organ havuzunun veya mikrobik kültürlerin veya bağışıklık serumlarının nakil koşulları ve saklama koşulları,
- Başlangıç maddelerinin kökeninin izlenmesi için yapılan işlemler,
- Enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi.

İnsan kaynaklı başlangıç maddeleri için:

- Bağışın kökeni-klinik veriler,
- Başlangıç maddelerinin tanımlanması; biyolojik sıvının tanımlanması; dokunun tanımlanması; hücrelerin doğası; numunenin kaynağı, adı, referansı, hacmi; toplama yöntemi; ulaşım, depolama koşulları havuzu,
- Enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi.

3.2.S.2.3.3 Başlangıç Maddesi Mineral ve/veya Kimyasal Madde Olanlar (İsim, Üretici)

Başlangıç maddelerinin isimlendirilmesi

Mineraller veya kimyasallar için, uluslararası tescilli olmayan isim (INN), kimyasal ve diğer isimler verilmelidir.

Ham maddelerin tanımı

Mineraller veya kimyasallar için, fiziksel form, yapısal formül, moleküler formül ve uygulanabilir hâllerde bağlı moleküler kütle sağlanmalıdır.

Destekleyici Veriler

Örneğin, aşağıdaki veriler sunulmalıdır:

- Başvuru sahibinden farklı olması durumunda, tedarikçi ve üreticinin adı ve adresi ile tedarikçinin ve üreticinin taahhüdü
- Malzemenin kökeni / kaynağı ile ilgili veriler,
- Yapım veya üretim yolu
- Üretim:

Örnek:

Mineral veya kimyasal madde için:

- Arıtma aşaması
- Toplanma yeri (coğrafi köken)

3.2.S.2.4 Kritik Basamakların Kontrolleri (İsim, Üretici)

Kritik Adımlar: Sürecin kontrol edilmesini sağlamak için üretim prosesinin 3.2.S.2.2’de belirtilen kritik adımlarında yapılan testler ve kabul kriterleri (deneysel veriler dâhil gerekçeleriyle birlikte) verilmelidir.

3.2.S.2.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirme (İsim, Üretici)

Aseptik proses ve sterilizasyon için proses validasyonu ve/veya değerlendirme çalışmaları verilmelidir.

3.2.S.2.6 Üretim Prosesi Gelişimi (İsim, Üretici)

Resmi bir farmakopenin üretim yöntemine atıf yapılmalıdır.

3.2.S.3 Özellikler (İsim, Üretici)

3.2.S.3.1 Yapısı ve Diğer Özellikleri (İsim, Üretici)

Uygun olduğunda sentez yolu, spektral analizler, biyolojik aktivite, saflık ve fitokimyasal karakterizasyona dayanan yapının uygunluğu gibi bilgiler sunulmalıdır.

3.2.S.3.2 Yabancı Maddeler (İsim, Üretici)

Başlangıç maddelerinden kaynaklanan veya üretim sürecinden kaynaklanan safsızlıklar hakkında bilgi verilmelidir.

Örnek:

- Sentez yolundan kaynaklanan potansiyel safsızlıklar
- Üretim ve arıtma sırasında ortaya çıkan potansiyel kirlilikler (ürünlerin bozunması)
- Analitik test prosedürleri ve tespit limitleri
- Tanımlanan başlangıç maddesi dışındaki mineraller, biyolojikler veya bitkisel droglarda yapılan yabancı maddeler için test

- Pestisitler için test

3.2.S.4 Homeopatik Stok Kontrolleri (İsim, Üretici)

3.2.S.4.1 Spesifikasyonlar (İsim, Üretici)

Başlangıç maddeleri, homeopatik stok ve son dilüsyon preparatı için spesifikasyonlar sağlanmalıdır.

Başlangıç maddeleri bir Farmakopede tanımlanmışsa, monografa atıfta bulunulmalı ve uygun olduğunda, ek testler tanımlanmalıdır.

Başlangıç maddeleri bir Farmakopede açıklanmamışsa, monograf bilimsel verilere dayanılarak sunulmalıdır.

3.2.S.4.2 Analitik Yöntemler (İsim, Üretici)

Başlangıç maddeleri, homeopatik stok ve son dilüsyon preparatının test edilmesi için kullanılan analitik prosedürler sunulmalıdır.

Örnek:

Bitkisel drog kaynaklı başlangıç maddeleri:

- Bitkinin bileşimini incelemek için en uygun çeşitli kromatografik teknikler
- Kurutma kaybı veya su içeriği testi
- Varsa, ana bileşenlerinin tahlili
- Potansiyel taşıyıcı için test

3.2.S.4.3 Analitik Yöntemlerin Validasyonu

Başlangıç maddelerini, homeopatik stokları ve son dilüsyon preparatını test etmek için kullanılan analitik prosedürler için deneysel veriler dâhil olmak üzere analitik doğrulama bilgileri sunulmalıdır.

3.2.S.4.4 Seri Analizleri (İsim, Üretici)

Seri tarifleri ve seri analizlerinin sonuçları verilmelidir

3.2.S.4.5 Spesifikasyonların Doğrulanması (İsim, Üretici)

Başlangıç maddeleri, homeopatik stok ve son dilüsyon preparatı spesifikasyonları gerekçelendirilmelidir.

3.2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller (İsim, Üretici)

Başlangıç maddelerinin, homeopatik stokun ve son dilüsyon preparatının test edilmesi için kullanılan referans standartlar veya referans kaynaklar hakkında bilgi verilmelidir.

3.2.S.6 Kap Kapak Sistemi (İsim, Üretici)

Homeopatik stokun, son dilüsyon preparatının ara dilüsyon / tritürasyon ve başlangıç maddelerinin (eğer depolanmışsa) saklanması için kullanılan kap kapak sistemlerinin açıklamaları verilmelidir. Kap kapak özellikleri ve stok stabilite verilerinin kombinasyonu, stokun depolanması ve nakliyesi için kap kapak sisteminin uygunluğunu göstermek için yeterli olabilir.

3.2.S.7 Stabilite (İsim, Üretici)

3.2.S.7.1 Stabilite Özeti ve Sonuçları (İsim, Üretici)

Homeopatik stokun ve son dilüsyon preparatının stabilite verileri sunulmalıdır. Testten hemen sonra işlenmeyen başlangıç maddeleri için yeniden stabilite testi yapılması gerekebilir. Homeopatik stoklardan elde edilen stabilite verileri, dilüsyonların / tritürasyonların son kullanma tarihi homeopatik stokun son kullanma tarihini geçmezse, genel olarak dilüsyonların / tritürasyonlarınkine aktarılabilir.

3.2.S.7.2 Onaylanmış Stabilite Protokolü ve Taahhütname

Onay sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü verilmelidir.

3.2.S.7.3 Stabilite Verileri

Stabilite çalışmalarının sonuçları tablolu, grafik veya anlatım gibi uygun şekilde sunulmalıdır. Verilerin hazırlanmasında ve bu prosedürlerin validasyonunda kullanılan analitik prosedürlere ilişkin bilgi verilmelidir.

Eğer stabilite, homeopatik stokun son kullanma tarihine bağlı değilse ve homeopatik stoklar testten hemen sonra işlenmiyorsa, tüm dilüsyonlar veya tritürasyonlar için stabilite verilerinin sunulması veya tekrar test yapılması gerekebilir.

3.2.P BİTİMİŞ ÜRÜN (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.1 Bitmiş Ürünün Tanımı ve Bileşimi (İsim, Dozaj Formu)

Bitmiş ürünün ve bileşiminin bir tarifi verilmelidir. Verilen bilgi asgari olarak aşağıdakileri içermelidir:

Dozaj formunun tarifi;

Bileşim, dozaj formunun tüm bileşenlerinin listesi, birim bazında miktarları (varsa aşırılıklarla birlikte), bileşimlerin işlevleri ve kalite standartlarına referanslar (örn. farmakope monografları veya üreticinin spesifikasyonları);

3.2.P.2 Farmasötik Gelişim (İsim, Dozaj Formu)

Farmasötik Gelişim bölümü, dozaj formunun, formülasyonun, üretim sürecinin, kap kapak sisteminin ve mikrobiyolojik özelliklerin başvuruda belirtilen amaca uygun olduğunu tespit etmek için yürütülen çalışmaların geliştirilmesi hakkında bilgi içermelidir. Burada tarif edilen çalışmalar spesifikasyonlara göre yürütülen rutin kontrol testlerinden ayrıdır. Ek olarak, bu bölümde formül ile serinin çoğaltılabilme özelliğini, ürünün performansını ve bitmiş ürünün kalitesini etkileyebilen süreç özellikleri (kritik parametreler) tespit ve tarif edilmelidir. Farmasötik gelişim bölümünün içinde veya ekinde spesifik çalışmalar veya yayınlanan literatürden elde edilen destekleyici veriler ve sonuçları kullanılabilir. İlave destekleyici bilgiler için başvurunun ilgili güvenlik bölümü referans olarak gösterilebilir.

3.2.P.2.1 Bitmiş Ürünün İçeriği

3.2.P.2.1.1 Homeopatik Stok

Homeopatik stok 3.2.P.1’de sıralanan taşıyıcı ve yardımcı maddeler ile uyumluluğu açıklanmalıdır. Ayrıca homeopatik stokun bitmiş ürünün performansını etkileyebilecek önemli fizikokimyasal özellikleri (gerekğinde başlangıç materyalinin su içeriği, çözünübilirlik, partikül büyüklüğü dağılımı, polimorfik veya katı hâl şekli) açıklanmalıdır.

3.2.P.2.1.2 Yardımcı/Taşıyıcı Maddeler (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.1’de sıralanan taşıyıcı ve yardımcı maddelerin seçimi, konsantrasyonları, bitmiş ürünün performansını etkileyebilen karakteristikleri her birinin fonksiyonları açısından açıklanmalıdır.

3.2.P.2.2 Bitmiş Ürün (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.2.2.1 Formülasyon Geliştirme (İsim, Dozaj Formu)

Önerilen uygulama yöntemi ve yolu dikkate alınarak bitmiş ürünün gelişimini tarif eden kısa bir özet verilmelidir.

3.2.P.2.2.2 Eksez Doz (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.1’de tarif edildiği gibi formüldeki (formüllerdeki) aşırılıkların gerekçeleri belirtilmelidir.

3.2.P.2.2.3 Fizikokimyasal ve Biyolojik Özellikleri (İsim, Dozaj Formu)

Bitmiş ürünün performansına ilişkin, pH, iyonik güç, çözünürlük, yeniden dağılma, yeniden oluşma, partikül büyüklüğü dağılımı, agregasyon, polimorfizm, reolojik özellikler, biyolojik aktivite veya güç ve/veya immünolojik aktivite gibi parametreler ele alınmalıdır.

3.2.P.2.3 Üretim Yönteminin Geliştirilmesi (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.3.3’de tarif edilen üretim prosesinin nasıl seçildiği ve optimize edildiği ve özellikle de kritik yönleri açıklanmalıdır. Uygun olan yerlerde sterilizasyon yöntemi açıklanmalı ve gerekçeleri verilmelidir.

3.2.P.2.4 Kap Kapak Sistemi

Bitmiş ürünün saklanması, nakledilmesinde (sevkiyat) ve kullanılmasında faydalanan (3.2.P.7’de tarif edilen) kap kapak sisteminin uygunluğu açıklanmalıdır. Bu açıklamada örneğin seçilen malzemeler, nem ve ışıktan koruma, bileşimindeki maddelerin dozaj formuna uygunluğu (kap sorpsiyonu ve ayrılma dâhil), bileşimindeki maddelerin güvenliği ve performansı (örneğin, bitmiş ürünün bir parçası olarak sunulduğunda dozun tekrarlanabilirliği) değerlendirilmelidir.

3.2.P.2.5 Mikrobiyolojik Özellikler (İsim, Dozaj Formu)

Uygun olan yerlerde dozaj formunun mikrobiyolojik özellikleri tartışılmalıdır. Örneğin, steril olmayan ürünlerin test edilmesinde mikrobiyal limitlerin kullanılmamasının nedeni ve antimikrobiyal koruyucular içeren ürünlerdeki koruyucu sistemlerin nasıl seçildiği ve ne derecede etkili olduğu bu tartışmalara dâhil olmalıdır. Steril ürünlerde, mikrobiyal kontaminasyonu engelleyen kap kapak sisteminin bütünlüğü ele alınmalıdır.

3.2.P.2.6 Geçimlilik (İsim, Dozaj Formu)

Dozaj cihazlarıyla geçimliliği etiketlendirme için uygun ve destekleyici bilgi verecek şekilde ele alınmalıdır.

3.2.P.3 Üretim (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.3.1 Üretim yerleri (İsim, Dozaj Formu)

Sorumlu kişiler de dâhil olmak üzere, her bir üreticinin ismi, adresi ve sorumluluğu ve üretim ve testte yer alan önerilen her bir üretim yeri veya tesisi verilmelidir.

3.2.P.3.2 Seri Formülü (İsim, Dozaj Formu)

Üretim sürecinde kullanılacak dozaj formunun tüm bileşenlerinin bir listesini, eksez dozlarla birlikte bu bileşenlerin seri başına düşen miktarlarını içeren bir seri formülü ve bunların kalite

standartlarına bir referans verilmelidir. Farklı ve/veya alternatif seri boyutu uygulaması için gerekçelendirme yapılmalıdır.

3.2.P.3.3 Üretim Prosesinin ve Proses Kontrollerinin Tanımlanması (İsim, Dozaj Formu)

Proses basamaklarının ve maddelerin sürece nerede girdiğini gösteren bir akış şeması sunulmalıdır. Proses kontrollerinin, ara madde testlerinin veya bitmiş ürün kontrollerinin yapıldığı kritik basamaklar ve noktalar tespit edilmelidir.

Ambalajlama dâhil olmak üzere üretim prosesinin basamaklarının sıralamasını ve üretim ölçeğini gösteren bir anlatım yer almalıdır. Ürünün kalitesini doğrudan etkileyen yeni prosesler veya teknolojiler ve ambalajlama operasyonları daha ayrıntılı şekilde tarif edilmelidir. Ekipman uygun olan yerlerde en azından türüne ve çalışma kapasitesine göre tanımlanmalıdır.

Proses içindeki basamaklar için zaman, sıcaklık veya pH gibi uygun proses parametreleri tanımlanmalıdır. Beraberindeki sayısal değerler beklenen aralık olarak sunulabilir. Kritik basamaklara ilişkin nümerik aralıkların gerekçeleri 3.2.P.3.4. bölümde belirtilmelidir. Belli durumlarda çevre koşulları belirtilmelidir.

3.2.P.3.4 Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolleri (İsim, Dozaj Formu)

Kritik Basamaklar: Prosesin kontrol edilmesini sağlamak için üretim prosesinin 3.2.P.3.3. kısmında tespit edilen kritik basamaklarda yapılan testler ile kabul kriterler verilmelidir.

3.2.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi (İsim, Dozaj Formu)

Üretim prosesinde kullanılan kritik basamaklar veya kritik tahliller için yapılan validasyonu ve/veya değerlendirme çalışmalarının tarifi, dokümantasyonu ve sonuçları (örneğin, sterilizasyon sürecinin veya aseptik işlem veya dolum validasyonu) verilmelidir. Gerekirse viral güvenlik değerlendirme 3.2.A.2’de verilmelidir.

3.2.P.4 Yardımcı/Taşıyıcı Maddelerin Kontrolü (İsim, Dozaj Formu)

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz’a göre düzenlenmelidir.

3.2.P.4.1 Spesifikasyonlar (İsim, Dozaj Formu)

Taşıyıcı ve yardımcı maddelerin spesifikasyonları verilmelidir. (Avrupa Farmakopesi monografları veya aksi istenmediği takdirde diğer monograflara göre).

3.2.P.4.2 Analitik Prosedürler (İsim, Dozaj Formu)

Uygun olan yerlerde taşıyıcı ve yardımcı maddelerin testlerinde kullanılan analitik prosedürler verilmelidir.

3.2.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (İsim, Dozaj Formu)

Taşıyıcı ve yardımcı maddelerin testlerinde kullanılan analitik prosedürler için deneysel veriler dâhil analitik validasyon bilgileri uygun yerlerde verilmelidir.

3.2.P.4.4 Spesifikasyonların Doğrulanması (İsim, Dozaj Formu)

Önerilen taşıyıcı ve yardımcı madde spesifikasyonlarının gerekçeleri uygun yerlerde verilmelidir.

3.2.P.4.5 İnsan veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler (İsim, Dozaj Formu)

İnsan veya hayvan kaynaklı taşıyıcı ve yardımcı maddelerde, beklenmedik ajanlarla ilgili bilgi verilmelidir (örneğin, kaynaklar, spesifikasyonlar; yapılan testlerin tanımlanması; viral güvenlik verileri). (Ayrıntılar 3.2.A.2’de sunulmuştur).

3.2.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler (İsim, Dozaj Formu)

Bir bitmiş üründe ilk kez kullanılan veya yeni bir şekilde kullanılan taşıyıcı ve yardımcı maddeler için üretim, karakterizasyonu ve kontrolleriyle ilgili tüm bilgiler, destekleyici güvenlik verilerine çapraz referanslar verilmelidir (Bilgiler 3.2.A.3’de).

3.2.P.5 Bitmiş Ürünün Kontrolü (İsim, Dozaj Formu)

3.2.P.5.1 Spesifikasyonlar (İsim, Dozaj Formu)

Bitmiş ürünün spesifikasyonları verilmelidir.

3.2.P.5.2 Analitik Prosedürler (İsim, Dozaj Formu)

Bitmiş ürünün test edilmesinde kullanılan analitik prosedürler sunulmalıdır.

3.2.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (İsim, Dozaj Formu)

Bitmiş ürünün test edilmesinde kullanılan analitik prosedürler için deneysel verileri de içerecek şekilde analitik validasyon bilgisi verilmelidir. Mikrobiyolojik kontroller için metodun uygunluğu ortaya konmalıdır.

3.2.P.5.4 Seri Analizleri (İsim, Dozaj Formu)

Serileri ve seri analizlerinin sonuçları tarif edilmelidir. Analiz sonuçları mümkün olan durumlarda “uygun”, “uyumlu” gibi ifadeler yerine gerçek sayısal ifadelerle belirtilmelidir. İTK’nın kullanıldığı durumlarda sonuçların yanında plağın renkli fotoğrafı yer almalıdır

3.2.P.5.5 Safsızlıkların Özellikleri (İsim, Dozaj Formu)

Daha önce “3.2.S.3.2 Safsızlıklar” bölümünde verilmediyse, safsızlıkların karakterizasyonu hakkında bilgi verilmelidir.

3.2.P.5.6 Spesifikasyonların Doğrulanması (İsim, Dozaj Formu)

Önerilen bitmiş ürün spesifikasyonların gerekçeleri verilmelidir.

3.2.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller (İsim, Dozaj Formu)

Daha önce “3.2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller” bölümünde verilmediyse, bitmiş ürünün test edilmesinde kullanılan referans standartları veya referans materyallerle ilgili bilgi verilmelidir.

3.2.P.7 Kap Kapak Sistemi (İsim, Dozaj Formu)

Kap kapak sistemi spesifikasyonları ve bitmiş ürün stabilite verileri birlikte sunulmalıdır. Bu veriler kap kapak sisteminin depolama ve transfer uygunluğu için yeterli olabilir.

3.2.P.8 Stabilite (İsim, Dozaj Formu)

Bitmiş ürün stabilitesi için dilüsyon derecesine bağlı olarak homeopatik stokun tanımlanması veya tayininin mümkün olmadığı durumlarda, farmasötik formun stabilite verileri dikkate alınabilir.

3.2.P.8.1 Stabilite Sonuçları ve Özetleri (İsim, Dozaj Formu)

Yürütülen çalışmaların türleri, başvuru protokoller ve çalışmaların sonuçları özetlenmelidir. Özette örneğin saklama koşulları ve raf ömrüyle ve uygun olduğunda, kullanım sırasındaki saklama koşulları ve raf ömrüyle ilgili sonuçlar yer almalıdır.

3.2.P.8.2 Onaylanmış Stabilite Protokolü ve Taahhütname (İsim, Dozaj Formu)

Onay sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü verilmelidir.

3.2.P.8.3 Stabilite Verileri

Stabilite çalışmalarının sonuçları (örneğin, tablo, grafik veya anlatım gibi) uygun bir şekilde sunulmalıdır. Verilerin hazırlanmasında ve bu prosedürlerin validasyonunda kullanılan analitik usullere ilişkin bilgi verilmelidir. Safsızlıkların karakterizasyonuna ilişkin bilgi 3.2.P.5.5'te yer almaktadır.

3.2.A EKLER

3.2.A.1 Tesisler ve Ekipman (İsim, Üretici)

3.2.A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenlik Değerlendirmesi (İsim, Dozaj Formu, Üretici)

Beklenmedik ajanlar ile potansiyel kontaminasyona ilişkin riski değerlendiren bilgilere bu bölümde yer verilmelidir.

Viral olmayan beklenmedik ajanlar:

Viral olmayan beklenmedik ajanlardan kaçınılması ve kontrol edilmesine ilişkin ayrıntılı bilgi verilmelidir (örneğin, transmissible spongiform encephalopathy (TSE) ajanları, bakteriler, mikoplazma, mantar). Bu bilgiler örneğin başlangıç maddeleri ve yardımcı/taşıyıcı maddelerin sertifikasyonu ve/veya test edilmesini ve madde, proses ve ajanlar açısından üretim sürecinin kontrol edilmesini kapsayabilir.

Beklenmedik viral ajanlar

Bu bölümde viral güvenlik değerlendirme çalışmaları hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. Viral değerlendirme çalışmaları, üretimde kullanılan malzemelerin güvenli olduğunu ve üretim sırasında potansiyel riskleri test etme, değerlendirme ve ortadan kaldırmada kullanılan yaklaşımların uygun olduğunu ispatlamalıdır

Biyolojik kaynaklı başlangıç maddesi içeren homeopatik tıbbi ürünler

Hayvan veya insan kaynaklı maddelerin (örneğin, biyolojik sıvılar, doku, organlar, hücre sıraları) virolojik güvenliğini sağlamak için gerekli bilgiler verilmelidir (bkz. 3.2.S.2.3 ve 3.2.P.4.5'teki ilgili bilgiler). Hücre sıraları için, hücrelerin potansiyel viral kirlenmesine açısından seçim, test ve güvenlik değerlendirmeleri ve hücre bankalarının viral kalifikasyonu hakkında bilgi verilmelidir (ilgili bilgiler için bkz. 3.2.S.2.3)

Üretimin uygun aşamalarında yapılan testler

Üretim sırasında yapılan virolojik testlerin (örneğin, hücre katmanı, işlenmemiş bulk veya viral temizlik sonrası testler) neden seçildiği açıklanmalıdır. Testin türü, hassasiyeti ve özgünlüğü ve, uygun olduğunda, sıklığı da anlatılmalıdır. Üretimin uygun aşamasında, ürünün viral kontaminasyondan arındığını teyit eden test sonuçları verilmelidir (ilgili bilgiler için bkz. 3.2.S.2.4 ve 3.2.P.3.4)

İşlenmemiş Bulk Üzerinde Yapılan Viral Test

İşlenmemiş bulk üzerinde yapılan viral teste ilişkin sonuçlar Q5A ve Q6B'ye göre verilmelidir.

Viral Temizlik Çalışmaları

Q5A'ya uygun olarak, viral temizliği ve sonuçlarını değerlendirmek üzere kullanılan mantık ve eylem planı ve viral temizlik çalışmalarının sonuçları ve değerlendirmesi sunulmalıdır. Ticari ölçek süreci ile karşılaştırılan ölçeği-azaltılmış modelin validasyonunu; üretim ekipmanları ve

malzemelerindeki viral inaktivasyon veya giderme prosedürlerinin yeterliliğini ispatlayan ve virüsleri giderebilen veya inaktive edebilen üretim adımlarını anlatan veriler sunulabilir (ilgili bilgiler için bkz. 3.2.S.2.5 ve 3.2.P.3.5)

3.2.A.3 Taşıyıcı ve yardımcı maddeler

3.2.R. BÖLGESEL BİLGİ

Bölgesel Bilgiler

Tablo A: Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notu kapsamına giren hayvansal maddelerⁱ

Homeopatik tıbbi ürün: (icat edilen ismi/INN)				
Başvuru sahibi:				
Tabloyu düzenleme tarihi:				
Maddenin ismi				
Üreticinin ismi ve adresiⁱⁱ				
Maddenin türevidi olduğu tür veya doku				
Bahsedilen maddenin kaynak hayvanlarının menşei ülkesi				
Hayvan kaynaklı madde için TSE-Uygunluk Sertifikanızⁱⁱⁱ var mı? Evet ise lütfen sertifikanın sayısını ve tarihini yazın ve bir kopyasını ekleyin.				
Maddenin Kullanılma Şekli	Homeopatik stok olarak			
	Taşıyıcı ve/veya yardımcı madde olarak			
	Rutin üretimde kullanılan reagent/kültür ortam bileşeni olarak			
	Yeni master hücre bankalarının tesisinde kullanılan reagent/kültür ortam bileşeni olarak^{iv}			
	Çalışılan hücre bankalarının tesisinde kullanılan reagent/kültür ortam bileşeni olarak			
	Homeopatik stok/stokların üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak			
	Taşıyıcı ve/veya yardımcı maddenin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak			
	Diğer, ayrıntılarıyla yazınız			

ⁱ Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notu, Ocak 2004 (EMEA/410/01 rev2) veya gelecekteki bir revizyonu

ⁱⁱ Hayvan kaynaklı maddenin tedarikçisi/aracısı değil üreticisi belirtilmelidir. Aynı maddenin farklı üreticilerden gelmesi durumunda, her bir üretici için ayrı bir sütun doldurun.

ⁱⁱⁱ 1 Ocak 2000 tarihinden itibaren hayvan kaynaklı maddelerin üreticileri “Hayvansal spongiform ensefalopatileri aktarma riski bulunan ürünler” monografına göre bir Uygunluk Sertifikası almak üzere Avrupa Farmakopesi’ne bir dosya sunabilirler.

^{iv} Mevcut master hücre bankalarının tesisinde kullanılan ruminant kaynaklı maddeler Tablo B’de yer almalıdır.

Tablo B: Hayvan kaynaklı diğer maddelerⁱ

Homeopatik tıbbi ürün: (icat edilen ismi/INN)				
Başvuru sahibi:				
Tabloyu düzenleme tarihi:				
Maddenin ismi				
Üreticinin ismi ve adresi				
Maddenin türevi olduğu tür veya doku				
Bahsedilen maddenin kaynak hayvanlarının menşe ülkesi				
Maddenin Kullanılma Şekli	Homeopatik stok olarak			
	Rutin üretimde kullanılan reagent/kültür ortam bileşeni olarak			
	Master hücre bankalarının tesisinde kullanılan reagent/kültür ortam bileşeni olarakⁱⁱ			
	Çalışan hücre bankalarının tesisinde kullanılan reagent/kültür ortam bileşeni olarak			
	Homeopatik stok üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak			
	Taşıyıcı ve/veya yardımcı madde olarak			
	Taşıyıcı ve/veya yardımcı maddenin üretiminde kullanılan başlangıç maddesi olarak			
	Diğer, ayrıntılarıyla yazınız			

ⁱ Hayvansal Spongiform Ensefalopati Ajanlarının Tıbbi Ürünlerle Aktarılması Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notunun, Ocak 2004 (EMEA/410/01 rev2) veya gelecekteki bir revizyonunun kapsamına girmeyen maddeler.

ⁱⁱ Mevcut master hücre bankalarının tesisinde kullanılan ruminant kaynaklı maddeler bu Tablo'da yer almalıdır.

Tablo C: İnsandan elde edilen diğer maddeler

Homeopatik tıbbi ürün: (icat edilen ismi/INN)				
Başvuru sahibi:				
Tabloyu düzenleme tarihi:				
Maddenin ismi				
Tedarikçisi				
Maddenin türeği olduğu doku				
Bağışın yapıldığı ülke(ler)				
Maddenin bir pazarlama ruhsatı var mı?				
Evet ise, Üye Ülkeyi (ülkeleri) ve ruhsat numarasını (numaralarını) yazın				
Maddenin Kullanılma Şekli	Homeopatik stok olarak			
	Taşıyıcı ve/veya yardımcı madde olarak			
	Reagent/kültür ortam bileşeni olarak			
	Diğer, ayrıntılarıyla yazınız			

3.3 LİTERATÜRLER

Literatür Referansları

Uygun olduğunda, referans gösterilen Materia Medica ve önemli literatür belirtilmelidir.

MODÜL 4 HOMEOPATİK TIBBİ ÜRÜNLER DOSYASINDAKİ GÜVENLİLİK HAKKINDA GEREKLİLİKLER

Bu kılavuz, Kuruma yapılacak başvurularda, Ortak Teknik Dokümanda güvenlik raporları için üzerinde uzlaşmış bir formatı temsil etmektedir. Bu kılavuz hangi çalışmaların gerekli olduğunu göstermeye yönelik değildir. Yalnızca eldeki güvenlik verilerinin uygun formatını göstermektedir.

4.1 Modül 4 İçindekiler Tablosu

Güvenliliğe ilişkin literatürleri listeleyen ve her bir literatürün Ortak Teknik Dokümandaki yerini gösteren bir içindekiler tablosu bulunmalıdır.

4.2 Literatürler

Modül 2.4'te sunulan verilere ait referans literatürler bu bölümde yer almalıdır.

EK-1: BAŞVURU FORMU

BAŞVURU FORMU DOSYA ÖZETİ
--

•••••

BAŞVURU FORMU : İDARİ VERİLER

Her potens ve farmasötik şekil için ayrı bir başvuru formu gereklidir.

BEYAN ve İMZA

Homeopatik Tıbbi Ürün (İcat Edildiği) Adı:

Potens:

Farmasötik şekli:

Homeopatik Stok:

Başvuru Sahibi:

Başvuru Sahibi Adına İletişimden Yetkili Kişi*:

İşbu belge ile tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ve etkinliği ile ilgili olan mevcut tüm verilerin uygun olduğu şekilde dosyada verildiği tasdik olunur.

İşbu belge ile ücretlerin mevzuatlar gereğince ödeneceği/ödenmiş olduğu tasdik olunur. **

Başvuru sahibi adına,

Adı* _____

Görevi _____

İmza _____

Yer _____

Tarih _____

* ☐ Not: Başvuru sahibi adına iletişim/imza yetkisi yazısını ek 4.4 ekleyiniz.

** ☐ Not: Eğer ücretler ödenmişse lütfen ödeme belgesini ek 4.1 ekleyiniz.

İÇİNDEKİLER

Beyan ve imza

1. BAŞVURU BİLGİLERİ

- 1.1 Ad(lar)
- 1.2 Potens, Farmasötik Şekil, Uygulama Yolu, Ambalaj ve Ambalaj Büyüklükleri
- 1.3 Başvuru Sahibi
- 1.4 İmalatçılar
- 1.5 Kalitatif ve Kantitatif Bileşim

2. BİLİMSEL TAVSİYE

3. DİĞER RUHSAT BAŞVURULARI

4. EK Lİ BELGELER

1. BAŞVURU BİLGİLERİ

1.1. Ad(lar)

1.1.1 Homeopatik Tıbbi Ürünün Önerilen (icat edilmiş) Adı:

☐ Farklı ülkelerde farklı (icat edilmiş) adlar önerilmişse, bunların ek 4.17’de listelenmeleri gereklidir.

1.1.2 Homeopatik Stokun Adı:

Not: Şu öncelik sırası içinde sadece bir tane isim verilmelidir: INN, Avrupa Farmakopesi, Ulusal Farmakope, yaygın ad, bilimsel ad, Materia Medica’da geçen ad

1.2. Potens, Farmasötik Şekil, Uygulama Yolu, Ambalaj Ve Ambalaj Büyüklükleri

1.2.1 Potens, Farmasötik Şekil (geçerli standart terimler listesini kullanınız – Avrupa Farmakopesi)

Farmasötik Şekil:

Homeopatik Stok:

Potens:

1.2.2 Uygulama Yolu/Yolları (geçerli standart terimler listesini kullanınız – Avrupa Farmakopesi)

1.2.3 Ambalaj, Kapak Ve Uygulama Cihaz(lar)ı, kendisinin imal edilmiş olduğu malzemenin tanımlaması da dâhil olmak üzere (geçerli standart terimler listesini kullanınız – Avrupa Farmakopesi).

Her ambalaj türü için şunları bildiriniz:

1.2.3.1 Ambalaj büyüklüğü/büyüklükleri:

Not: Ülkelerdeki ruhsatlandırılmış tüm ambalaj büyüklükleri listelenmelidir.

1.2.3.2 Önerilen raf ömrü:

1.2.3.3 Önerilen raf ömrü (ambalajın ilk açılmasından itibaren):

1.2.3.4 Önerilen raf ömrü (sulandırıldıktan sonra):

1.2.3.5 Önerilen saklama koşulları:

1.2.3.6 İlk açılmasından itibaren önerilen saklama koşulları:

☐ Taslakların veya numunelerin/örneklerin listesini, uygun olduğu şekilde, başvuruya ekleyiniz. (Ek 4.16)

1.3 Başvuru Sahibi

1.3.1 Başvuru Sahibinin Adına İletişim Kurmakla Yetkili Kılınmış Kişi

Adı:

Şirket adı:

Adresi:

Ülkesi:

Telefon:

e-mail:

☐ Yetkilendirme yazısını ekleyiniz. (Ek 4.4)

1.3.2 Farmakovijilanstı Sorumlu Kişı

Adı:

Şirket adı:

Adresi:

Ülkesi:

24 Saat Ulaşılabilir Telefon:

e-mail:

☐ Sorumlu kişinin C.V.'sini ekleyiniz. (Ek 4.5)

1.4 İmalatçılar

1.4.1 Serinin Serbest Bırakılmasından Sorumlu Olan Yetkili İmalatçılar Veya İthalatçılar

Şirket Adı:

Adresi:

Ülkesi:

Telefon:

e-mail:

Üretim Yeri İzin Belgesi/Tarih/Sayısı:

☐ Üretim Yeri İzin Belgesi suretini ekleyiniz. (Ek 4.6)

☐ Eğer önerilen serinin serbest bırakılmasından birden fazla imalatçı sorumlu ise, gerekçelendirmeyi ekleyiniz. (Ek 4.7)

1.4.2 Homeopatik Tıbbi Ürünün İmalatçıları Ve İmalat Yerleri:

(Not: Ayrı bir ambalajda sunulan, ancak tıbbi ürünün bir parçasını oluşturan herhangi bir seyrelticinin /çözücünün imalat yerleri de dâhil olmak üzere)

Adı:

Şirket Adı:

Adresi:

Ülkesi:

Telefon:

e-mail:

Farmasötik şekli, imalatçısı vs. tarafından ifa edilen görevlerin kısa tanımlaması:

☐ İmalat sürecinde yer alan farklı yerlerin sırasını/sekansını gösteren bir akış diyagramı ekleyiniz (Ek 4.8)

Üretim Yeri İzin Belgesi/Tarih/Sayısı: Sorumlu Kişinin adı (üretim yeri izin belgesinde belirtilmemişse):

• İmalat yeri bir GMP uyumluluğu için denetlendi mi?

☐ Hayır

☐ Evet

☐ Eğer cevabınız evetse, aşağıdakiler de dâhil olmak üzere, denetimi gerçekleştirmiş olan yetkili makam tarafından her imalat yeri için düzenlenmiş olan bir bildirimi Ek 4.9'da sağlayınız:

- Son GMP Denetimi Tarihi
- Denetimi Yapmış Olan Yetkili Makamın Adı
- Denetlenmiş Olan Ürün Ve Faaliyetler Kategorisi
- Netice: GMP uyumu: ☐ Hayır ☐ Evet

• İmalat yeri kendi ülkesi dışında başka herhangi bir makam tarafından GMP Uyumluluğu için denetlendi mi?

☐ Hayır

☐ Evet

☐ Eğer cevabınız evetse, Ek 4.9'da özet bilgi veriniz.

1.4.3 Homeopatik Stokun İmalatçıları Ve İmalat Yerleri

Not: Homeopatik stokun her kaynağına ait imalat süreçlerinde yer alan tüm imalat yerleri listelenmelidir. Tek başına tedarikçilere ait bilgiler kabul edilmezler.

Madde:

Adı:

Adresi:

Ülkesi:

Telefon:

Faks:

e-mail:

İmalat yerinde yerine getirilen imalat aşamalarının kısa tanımlaması:

Homeopatik stok ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürün etkin maddesi içeriyor ise

• Etkin madde için Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası tanzim edildi mi?

☐ Hayır

☐ Evet

Eğer cevabınız evetse,

- Madde

- İmalatçının Adı:

- Referans Numarası:

- Son Güncellenme Tarihi (*yıl-ay-gün*):

☐ Ek 6.10’da bir suretini veriniz

- Etkin Madde veya varsa Plazma Ana Dosyası referans/orijinal mi?

☐ Hayır

☐ Evet

Eğer cevabınız evetse,

- Madde:

- İmalatçının adı:

- EMEA / yetkili makam referans numarası:

- Sunulma tarihi (*yıl-ay-gün*):

- Son güncellenme tarihi (*yıl-ay-gün*):

☐ Başvuru için erişim yazısı ekleyiniz (bkz. “Etkin Madde Ana Dosyası”) (Ek 4.10)

☐ İmalat sürecinde bir modifikasyon yapılması halinde başvuru sahibini bilgilendirmek için etken madde imalatçısından alınmış yazılı teyidin suretini ekleyiniz. (Ek 4.11)

1.4.4 Sorumlu Teknik Eleman

Adı:

Şirket adı:

Adresi:

Ülkesi:

Telefon:

e-mail:

☐ Sorumlu kişinin C.V.’sini ekleyiniz. (Ek 4.18)

1.5 Kalitatif Ve Kantitatif Bileşim

1.5.1 Homeopatik Stok Ve Yardımcı/Taşıyıcı Maddeler Açısından Kalitatif Ve Kantitatif Bileşim:

Bileşimin hangi miktardan söz ettiği hususunda bir not düşülmelidir (ör. 1 kapsül)

Homeopatik stoku yardımcı/taşıyıcı maddeden ayrı olarak listeleyiniz:

Homeopatik Stokun Adı*	Miktar	Birim	Referans/Monograf Standardı

Yardımcı/Taşıyıcı Maddenin Adı*	Miktar	Birim	Referans/Monograf Standardı
---------------------------------	--------	-------	-----------------------------

Not: * aşağıdaki öncelik sırasına uygun olarak her madde için sadece bir isim verilmelidir:

**INN, Avrupa Farmakopesi, yaygın ad, bilimsel ad, Materia Medica'da geçen ad

Herhangi bir fazlalığa (overage) ilişkin bilgiler formülasyon sütunlarında değil aşağıda belirtilmelidir:

Homeopatik Stok:

Yardımcı/Taşıyıcı Madde(ler):

1.5.2 Homeopatik Tıbbi Ürünün İmalatı Sürecinde Kullanılmış Olan Ya Da İçinde Var Olan Hayvan Ve/Veya İnsan Kaynaklı Materyallerin Listesi?

HIÇBİRİSİ YOK ☐

Adı	Fonksiyon*	TSE** olasılığı bulunan	Diğer	İnsan	TSE için uygunluk
	HS EX R	hayvan kaynaklı	hayvan kaynaklı	kaynaklı	sertifikası (numarayı belirtiniz)
1.	☐ ☐ ☐	☐	☐	☐	☐
2.	☐ ☐ ☐	☐	☐	☐	☐
3.	☐ ☐ ☐	☐	☐	☐	☐
4.	☐ ☐ ☐	☐	☐	☐	☐
vs.					

* HS= homeopatik stok, EX= yardımcı/taşıyıcı madde (homeopatik stok /yardımcı ve/veya taşıyıcı madde imalatında kullanılan başlangıç malzemeleri de dâhildir), R= reaktif/ kültür vasatı (ana ve çalışma hücre bankalarının hazırlanmasında kullanılanlar da dâhildir)

**Beşeri ve Veterinerliğe ait tıbbi ürünler yoluyla, hayvana ait süngersi beyin hastalığının bulaşma riskinin en aza indirilmesi konusundaki kılavuzda tanımlandığı gibi,

☐ Avrupa Farmekopesi Uygunluk Sertifikası mevcut ise Ek 4.12'ye ekleyiniz.

1.5.3 Plazma Ana Dosyası (PMF) İçin Bir EMEA Sertifikası Kullanılmakta Mıdır?

☐ Hayır ☐ Evet

Eğer cevabınız evet ise,

PMF'ye Referans Yapan Madde:

Fonksiyon*: HS EX R
☐ ☐ ☐

PMF Sertifika Sahibinin /PMF Başvuru Sahibinin Adı:

Başvuru/ Sertifika Referans Numarası:

Sunum Tarihi (eğer beklemedeyse) (yıl-ay-gün):

☐ Ek 4.19'da bir suretini veriniz.

* HS= homeopatik stok, EX= yardımcı/taşıyıcı madde (homeopatik stok /yardımcı ve/veya taşıyıcı madde imalatında kullanılan başlangıç malzemeleri de dâhildir), R= reaktif/ kültür vasatı (ana ve çalışma hücre bankalarının hazırlanmasında kullanılanlar da dâhildir)

(Fazla PMF'lere çapraz referans yapılması ölçüsünde çoğaltılacak kısım)

1.5.4 Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin EK-1 de Yer Alan Genetiği Değiştirilmiş Organizmalardan Oluşmakta Veya Bunları İçermekte Midir?

☐ Hayır

☐ Evet

Eğer cevabınız evet ise, Tarım Ve Orman Bakanlığı'nın ilgili mevzuatı gereğince (Direktif 2001/18/EC) e uygun mudur?

☐ Hayır

☐ Evet

☐ Yukarıda sözü edilen Direktifte yer alan Kısım B tarafından belirtildiği hallerde, araştırma ve geliştirme amaçları doğrultusunda GDO'ların ortamına kasıtlı olarak salınması için yetkili makamlardan alınmış olan yazılı muvafakat(ların) bir suretini ekleyiniz (Ek 4.13)

2. BİLİMSEL TAVSİYE

2.1. Bu Homeopatik Tıbbi Ürüne Ülkeler Tarafından Resmi Bilimsel Tavsiyede Bulunulmuş Mudur?

☐ Hayır

☐ Evet

Eğer cevabınız evet ise,

Tarih (yıl-ay-gün):

Bilimsel Yazı Referansı:

☐ Bilimsel yazının bir suretini ekleyiniz (Ek 4.14)

3. DİĞER RUHSAT BAŞVURULARI

3.1 HOMEOPATİK TIBBİ ÜRÜNLER RUHSATLANDIRMA YÖNETMELİĞİ GEREĞİNCE

3.1.1 Aynı* Ürün İçin Yapılmış Olan Beklemedeki Bir Başvurunun Bulunduğu Başka Ülke(ler) Var Mıdır?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer cevabınız evet ise, bölüm 3.2 doldurulmak zorundadır.

3.1.2 Aynı* Ürün İçin Ruhsat Verilmiş Olan Başka Ülkeler Var Mıdır?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer cevabınız evet ise, bölüm 3.2 doldurulmak ve ruhsatın bir sureti verilmek zorundadır.

Bu başvuru ile aynı ürünle ilgili olarak diğer ülkelerdeki başvurular/ruhsatlar arasında terapötik çıkarımlara yol açan herhangi bir fark var mıdır?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer cevabınız evet ise, lütfen ayrıntılandırınız:

3.1.3 Aynı* Ürün İçin Ruhsatlandırmanın Yetkili Makamlar Tarafından Reddedildiği/ Askıya Alındığı/ İptal Edildiği Başka Ülkeler Var Mıdır?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer cevabınız evet ise, bölüm 3.2 doldurulmak zorundadır.

** Not: “aynı ürün” deyişi aynı ana şirkete veya şirketler gurubuna VEYA “lisans sahiplerine” ait olan başvuru sahiplerine ait olanlar anlamına gelmektedir. (Etken madde(ler)de aynı kalitatif ve kantitatif bileşim ve aynı farmasötik forma sahip olma)*

3.2 Aynı Ürün İçin Yapılan Ruhsat Başvuruları (yani, aynı ana şirkete veya şirketler gurubuna VEYA “İsans sahiplerine” ait olan başvuru sahiplerine ait olanlar). (Homeopatik stokta aynı kalitatif ve kantitatif bileşim ve aynı farmasötik şekle sahip olma.)

☐ Ruhsatlandırılmış

Ülke:

Ruhsatlandırma Tarihi (yıl-ay-gün):

Verilen İsim:

Ruhsat Numarası:

☐ ruhsatını ekleyiniz (Ek 4.15)

☐ Beklemede

Ülke:

Sunum Tarihi (yıl-ay-gün):

☐ Reddedilmiş

Ülke:

Red Tarihi (yıl-ay-gün):

☐ Geri Çekilmiş (ruhsatlandırmadan önce başvuru sahibi tarafından)

Ülke:

Geri Çekme Tarihi (yıl-ay-gün):

İcat Edildiği İsim:

Geri Çekme Nedeni:

☐ Geri Çekilmiş (ruhsatlandırmadan sonra başvuru sahibi tarafından)

Ülke:

Geri Çekme Tarihi (yıl-ay-gün):

Ruhsat Numarası:

Geri Çekme Nedeni:

İcat Edildiği İsim:

☐ Askıya Alınmış/ İptal Edilmiş (yetkili makam tarafından)

Ülke:

Askıya Alma/ İptal Etme Tarihi (yıl-ay-gün):

Askıya Alma/ İptal Etme Nedeni:

İcat Edildiği İsim:

4. EKİLİ BELGELER

- ☐ 4.1 Ödeme yapılmıştır belgesi (Ne için yatırıldığı, homeopatik tıbbi ürün ismi, potensi, farmasötik şekli, firması, vergi numarası yer almalı)
- ☐ 4.2 Ruhsatlandırılmış tıbbi ürünün ruhsat sahibinin yazılı muvafakati
- ☐ 4.3 Başvuru sahibi gerçek kişi ise diplomasının noter onaylı örneği/tüzel kişi olması durumunda Ticaret Sicil Gazetesi
- ☐ 4.4 Başvuru sahibinin Bakanlık adına iletişimi sağlamak adına yetkilendirme yazısı
- ☐ 4.5 Farmakovijilans için sorumlu kişinin CV'si
- ☐ 4.6 Üretim yeri izin belgesi
- ☐ 4.7 Seri serbest bırakılmasından sorumlu olan birden fazla imalatçı için gerekçelendirme
- ☐ 4.8 Homeopatik tıbbi ürünün imalat sürecinde yer alan farklı yerleri gösteren akış diyagramı
- ☐ 4.9 Üreticinin, Bakanlığımızca denetlenerek verilmiş olan GMP belgesi veya ülkemizle karşılıklı tanıma anlaşması olan ülkelerin resmi otoritelerince verilmiş olan GMP belgesi
- ☐ 4.10 Etkin Madde Ana Dosyalarına erişim yazısı/yazıları veya Avrupa Farmakopesi Uygunluk Belgesi
- ☐ 4.11 İmalat sürecinde bir modifikasyon yapılması halinde başvuru sahibini bilgilendirmek için etken madde imalatçısından alınmış yazılı teyit
- ☐ 4.12 TSE için Avrupa Farmakopesi Uygunluk Belgesi/Belgeleri
- ☐ 4.13 Çevreye GDO salınması ile ilgili olarak yetkili makamlardan alınmış yazılı muvafakatler
- ☐ 4.14 Ülkeler tarafından yapılmış Bilimsel Tavsiye
- ☐ 4.15 İthal/lisanslı üretilen ürünlerde diğer ülkelerden alınmış ruhsat/ruhsatların sureti
İthal/lisanslı üretilen ürünlerde başvurusu yapılan ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülke/ülkelerin listesi (Bu tür başvurularda Türkiye'de ruhsat düzenlenmeden önce listelenen ülkelerden birinden getirilecek sağlık otoritelerinden onaylı ruhsat örneği talep edilir)."
- ☐ 4.16 Taslakların veya numunelerin/örneklerin listesi, uygun olduğu şekilde
- ☐ 4.17 Önerilen (icat edilmiş) adların ve ilgili ülkelerdeki ruhsat sahiplerinin listesi
- ☐ 4.18 Sorumlu Teknik Elemanın CV'si
- ☐ 4.19 Plazma Ana Dosyası (PMF) için EMA sertifikası
- ☐ 4.20 Ürünün ithali durumunda, ithalatı yapan gerçek veya tüzel kişinin söz konusu ürünün Türkiye'ye ithali, ruhsatlandırılması ve satışı konusunda yetkili tek temsilci (Exclusively) olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise, yetki veren tarafından düzenlenmiş, Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışındaki bir gerçek veya tüzel kişiye daha ortak pazarlama yetkisinin verildiğini gösteren belge ve Türkçe tercümesi ile ortak pazarlama yapacak gerçek veya tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları."
- ☐ 4.21 Ürünün lisans altında üretilmesi durumunda, üretimi yapan gerçek veya tüzel kişinin, söz konusu ürünü Türkiye'de üreterek satabilecek yetkili tek temsilci (Exclusively) olduğunu veya eğer varsa Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışında bir gerçek veya tüzel kişiye daha ortak pazarlama yetkisi verildiğini gösteren, lisans veren tarafından düzenlenmiş belge ve Türkçe tercümesi ile ortak pazarlama yapacak gerçek veya tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları."

□ **4.22** Türkiye’de imal edilecek ürünlerde başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, 23/10/2003 tarihli ve 25268 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı noter onaylı fason üretim sözleşmesi

□ **4.23** Yurtdışında ruhsatlandırılmış ürünün ithali/lisanslı üretimi durumunda başvuruda bulunan tarafından sunulan ürüne ait ve başvuru sahibince güncel olduğu taahhüt edilen orijinal kısa ürün bilgileri (KÜB/HÜB), kullanma talimatı ve ambalaj örnekleri ile bunların tercümeleri.(KÜB. KT Modül 1.4.2 de sunulan HÜB ile aynı ise Türkçe tercüme için atıf yapılabilir)

NOT: Belge onayları:

Orijinal belge/ suretlerinin sunulması mecburi olan Türkçe tercümelerinin sadece başvuru sahibi tarafından onaylı olması yeterlidir.

Orijinal belge/ suretlerinin İngilizceden farklı bir dilde düzenlenmiş olması durumunda noter onaylı Türkçe tercümeleri ile birlikte sunulmalıdır.