

Başvuru Sahiplerine Bildiri

Beşeri Tıbbi Ürünler

Dosya Sunumu ve Formatı

CTD

Önsöz

Başvuru Sahiplerine yönelik bu Bildiri (BSB) Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin Ek I yükümlülüklerini yerine getirmek üzere hazırlanmıştır.

Başvuru Sahiplerine Bildiriler aşağıdaki ciltlerde yayımlanmıştır:

Ruhsatlandırma **prosedürleri** ile ilgili olan Cilt 2A

Başvuru dosyasının **sunum ve formatı** ile ilgili olan Cilt 2B

Ruhsatlandırma kılavuzları ile ilgili olan Cilt 2C

Yukarıda belirtilen ciltlerin son güncellemeleri aşağıda bulunan web adreslerinden temin edilebilir:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm>.

<http://www.saglik.gov.tr>

Giriş

Başvuru dosyasının sunumu ile ilgili olan Cilt 2B, ruhsat başvuruları için yapılan dosyaların nasıl derleneceği konusunda rehberlik sunar. Kılavuzlar dikkate alınmıştır (örneğin, ICH web sitesinde yayımlanan dokümanlar: <http://www.ich.org> ve Avrupa Komisyonu web sitesinde yayımlanan).

Başvuru sahiplerine bildirinin güncellemesi olan Cilt 2B: -CTD de, Kalite, Güvenlik ve Etkinlik açılarından revize edilmiş ICH-CTD kılavuzunu içerir (bkz, <http://ich.org>).

Her Modülle ilgili CPMP/ICH kılavuzu listesi eklenmiş olup bunun ruhsat dosyasının hazırlanmasında dikkate alınması gerekmektedir. Bunlar düzenli aralıklarla güncellenecektir.

CTD, üç ICH bölgesi olan Avrupa, ABD ve Japonya'daki ruhsatlandırma makamlarına sunulacak başvuruların planlı şekilde sunumu için uluslararası çapta üzerinde uzlaşmaya varılan bir formattır. CTD'nin hedefi, zaman ve kaynak tasarrufunda bulunmak ve ruhsatlandırma incelemelerini ve iletişimi kolaylaştırmaktır.

CTD, elde edilen veriler için uygun bir format sunmaktadır. Başvuru sahipleri kılavuzda belirtildiği gibi, Ortak Teknik Doküman'ın genel yapısını değiştirmemelidir. Ancak, klinik dışı ve klinik özetlerde, başvuru sahipleri, sonuçların anlaşılmasını ve değerlendirilmesini kolaylaştırmak üzere, teknik bilgilerin mümkün olan en iyi tablo sunumunu vermek gerekirse bireysel formatları değiştirebilir.

CTD sunumu prosedüre tam ve kısaltılmış başvuru olduğuna bakılmaksızın, tüm ruhsat başvurusu türleri için geçerli olacaktır. CTD formatı, tüm ürün türleri için geçerli olacaktır (NCE, radyofarmasötikler, aşılar, bitkisel ürünler, vs.). Bu ürün grupları içinde ilk defa ruhsatlandırılacaklarda NTA formatında çapraz referans verilebilir. Söz konusu ürünler için CTD formatının uygulanabilirliğini belirlemek üzere başvuru sahiplerinin Bakanlığa danışmaları gerekmektedir.

Terminoloji

Ortak Teknik Doküman uluslararası bir doküman olduğundan, doküman geliştirilirken “etkin madde”, “tıbbi ürün” ve “pazarlama ruhsatı” gibi Avrupa'daki hukuki terimler kullanılmamıştır. Başvuru sahiplerine “tıbbi ürün” teriminin hem farmasötik hem de biyolojik tıbbi ürünleri kapsadığı hatırlatılmaktadır. Aksi belirtilmediği sürece, bu terim, “müstahzar ürün” ile eşanlamlı olarak kullanılmalıdır. Buna benzer şekilde, “etkin madde” terimi, “ilaç maddesi” terimi ile eşanlamlı olarak kullanılmalıdır.

ICH dokümanlarında kullanılan terimler başvurunun CTD bölümünde kullanılabilir.

Ruhsat Başvurularının Sunumu:

Başvuru dosyalarının içeriğine ilişkin mevcut şartlar, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8. maddesine ve Ek I'e uygun olarak sunulmalıdır”.

Başvuru sahiplerinin, son güncellenmiş bilgileri doğrulamak üzere, aşağıda verilen web adreslerine başvurmaları önerilmektedir:

<http://www.saglik.gov.tr>.

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol/home.htm>

Daha önce ruhsatlandırılmış olan ürünlerin dosyalarının yeniden formatlandırılması:

Daha önce ruhsatlandırılmış olan tıbbi ürünlerin dosyalarının yeni CTD formatında yeniden formatlandırılması zorunluluğu yoktur.

Ruhsat sahibi dosyasını yeniden formatlandırmak isterse, bu işlemin yapılmasına izin verilecektir; ancak, söz konusu işlemin dosyasının klinik dışı ve klinik bölümlerinde yapılması tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte, özellikle 1 Temmuz 2007 tarihinden sonra, varyasyonların ve bir ürünün yeni formlarının ele alınmasını kolaylaştırmak üzere, firmaların dokümantasyonun Kalite ile ilgili bölümünü CTD formatına göre gönüllü olarak yeniden formatlandırmaları tavsiye edilmektedir. Bu yeniden formatlandırma işlemi, (mevcutsa) herhangi bir İlaç Ana Dosyası ve ayrıca bütün onaylanan varyasyonları dahil ve entegre ederek, Kalite ile ilgili bölümlerin tamamını içermelidir. Ruhsat Sahibi tarafından verilen yazılı bir beyan da sunularak Kalite Modülü'nün içeriğinin/verilerinin onaylanmış Kalite bölümü ile birebir aynı olduğu ve yeniden formatlandırma işleminin sonucunda dosyada herhangi bir değişiklik meydana gelmediği belirtilmelidir.

CTD formatında sunulmuş olan yeniden formatlandırılmış Kalite dokümantasyonun, CTD formatında yeni bir Modül 3 içermesi gerekmektedir, ancak bunun Kalite Uzmanı için imzalanmış şablon ile birlikte, Kaliteye İlişkin Genel Özeti içermesi zorunlu değildir.

Modül 1'in sunulması şart değildir. Orijinal Bölüm II biyoeşdeğerlik ile ilgili veri içeriyorsa, bu verilerin Bölüm II'den alınıp, yeni CTD yapısına göre yeniden formatlandırılmaları ve ayrı bir dosyada ekli sunulmaları gerekmektedir.

Yeniden formatlandırılmış dokümantasyonun, bir varyasyon, ürünün farklı dozaj ve formlarındaki sunumu (line extension) veya yenileme ile tercihen aynı zamanda, ancak ayrı olarak sunulması gerekmektedir. Gerektiğinde, yeniden formatlandırılmış (değiştirilmemiş) bilgiler ve aynı zamanda sunulan varyasyon/ yeni ürün formu veya yenilemeyi destekleyen dokümantasyon arasında net bir ayırım yapılmalıdır.

Bir dosyanın yeniden formatlandırılması, dosya içeriğinde herhangi bir değişiklik olmadığından, yasal açıdan varyasyon tanımına girmez.

Bir ücret alınıp alınmayacağı konusunda Bakanlık karar verir.

Başvurunun sunumu

Ortak Teknik Doküman beş modüle ayrılmıştır.

Modül 1 İdari, ulusal bilgiler sunulmuştur. Bu modül, idari veriler açısından ulusal gereksinimleri içermektedir (örn. başvuru formu, önerilen kısa ürün bilgileri, etiketlendirme ve kullanma talimatı vs.).

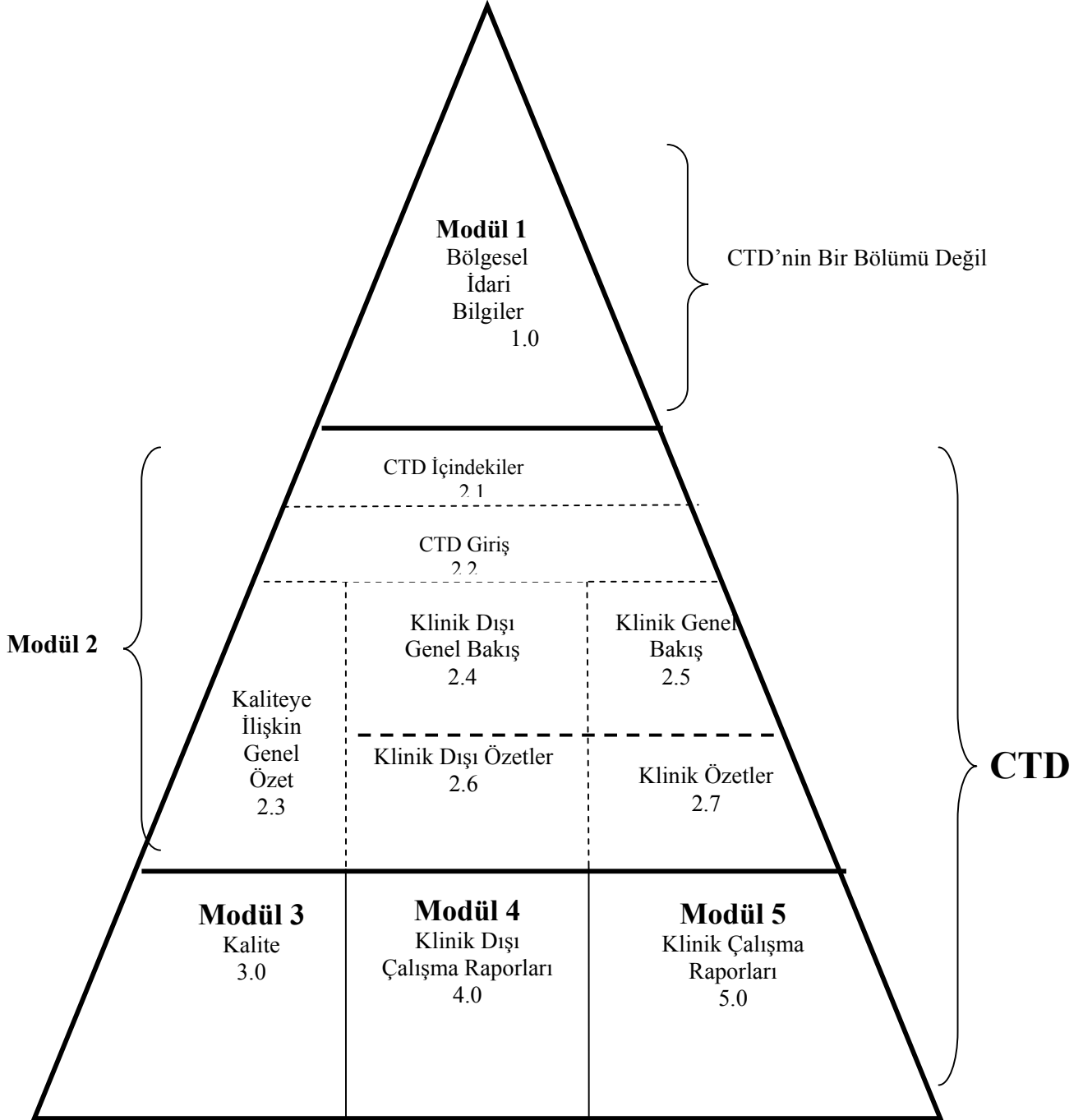
Modül 2, uygun kalifikasyonlara ve deneyime sahip kişiler (uzmanlar) tarafından hazırlanması gereken, yüksek düzeydeki özetleri içermektedir (Kaliteye İlişkin Genel Özet, Klinik Dışı Genel Bakış/ Özetler ve Klinik Genel Bakış/ Özetler). Yasal nedenlerden dolayı, “Uzman Raporu” teriminin kullanılması gerekiyor olsa da, içeriğin, Kaliteye İlişkin Genel Özet, Klinik Dışı Genel Bakış/ Özetler ve Klinik Genel Bakış/ Özet dokümanlarında verilmesi beklenmektedir. Avrupa Birliği’nde, Eski Uzman Raporlarının yerini şimdi Modül 2 almıştır. Uzmanların eğitimleri ve spesifik uzmanlıkları ile ilgili, Modül 1.4’teki uzmanlar hakkında bilgiler bölümde kısa bilgi sunmaları ve bunu imzalamaları gerekmektedir.

Modül 3’te Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik dokümantasyon sunulmaktadır. Bu bilgilerin Kılavuz M4Q’da belirtildiği gibi yapılandırılmış olması gerekmektedir.

İlaç/ etkin madde ve bir ilaç/ tıbbi ürün üzerinde gerçekleştirilen Toksikolojik ve Farmakolojik Testlere ilişkin dokümantasyon Klinik Dışı Yazılı Özetlerde (Modül 2 den) ve Klinik Dışı Çalışma Raporları tarafından (Modül 4) sağlanması gerekir. Bu raporların Kılavuz M4S’te belirtilen şekilde sunulmaları gerekir.

İlaç/ tıbbi ürün ile ilgili yürütülen Klinik Çalışmalara ilişkin dokümantasyon, Klinik Yazılı Özetlerde (Modül 2’den) ve Klinik Çalışma Raporlarından (Modül 5) temin edilmesi mümkündür. Bu raporların Kılavuz M4E’te belirtilen şekilde sunulmaları gerekir.

CTD Organizasyonunun Şematik Sunumu



CTD'nin Hazırlanması ve Organize Edilmesi

CTD içerisindeki bilgilerin net ve şeffaf bir şekilde sunularak, temel verilerin gözden geçirilmesini kolaylaştırması ve gözden geçirme işlemini yapan kişinin başvuru içeriğine kısa sürede yönelmesini sağlamalıdır. Metin ve tabloların, A4 kağıt boyutunda çıkış alınmasını sağlayacak kenar boşlukları kullanarak hazırlanması gerekir. Sol kenardaki boşluğun bilgilerin ciltlenme işleminden sonra da okunaklı olmasını sağlayacak genişlikte olması gerekir. Metin ve tablodaki puntoların fotokopi işleminden sonra bile kolaylıkla okunacak bir stil ve büyüklükte olmaları gerekir. Yazılı metin kısmı için 12 puntoda Times New Roman önerilmektedir. Akronimler ve kısaltmalar, her modülde ilk kullanıldıkları zaman tanımlanmalıdır.

Sayfalandırma ve Gruplandırma

Her doküman, CPMP/ICH/2887/99 Revizyon 1 Organizasyon CTD tavsiyesine uygun olarak hazırlanmalıdır.

Farklı başvurular için özel kılavuz

Bu formatın bütün müstahzar ürün/ tıbbi ürün kategorileri (NCE, radyofarmasötikler, aşılar, bitkisel ürünler, vs. dahil) ve bütün başvuru türlerinde (**stand alone** ve kısaltılmış başvurular) uygulanması hedeflenmektedir; ancak spesifik başvuru/ ürün türleri açısından bazı uyarlamalar gerekebilir.

Söz konusu format, başarılı bir onay almak için hangi çalışmaların gerektiğine işaret etmeyi değil, başvuruya dahil olan bilgilerin nasıl uygun şekilde organize olacağını göstermeyi hedeflemektedir. Spesifik bir başlık altında herhangi bir bilgi yoksa veya gerekmiyorsa, başvurunun o bölümü, bölüm başlığı ve numarası muhafaza edilerek, “geçerli değil” veya “ilgili değil” şeklinde işaretlenmeli ve gerekirse Genel Kalite Özeti, Klinik Dışı Genel Bakış ve Klinik Genel Bakış’ta bir çalışmanın yokluğu gerektendirilmelidir.

Başvuru sahiplerinin, **bibliyografik, kısaltılmış başvurular ve ürünün farklı dozaj ve formlarındaki sunumu (line extension)**, için klinik dışı/ klinik genel bakış/ özetlerin aşağıdaki şekilde başvuru temeline ilişkin belirli konulara odaklanmalıdır. Başvuru sahipleri, ayrıca, BSB, Cilt 2A’da Bölüm 1’de, Ruhsatlandırmaya da bakmalıdır.

Kısaltılmış başvurular ve ürünün yeni sunum formları için, “eski” ulusal formatında önceki başvurulara yapılan çapraz referans kabul edilecektir. Daha önce değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış olan “eski” dokümantasyonun CTD formatına sokulması şart değildir.

1. Bibliyografik başvurular

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’nin 9/a-2 maddesine dayanan başvurular için, klinik dışı/klinik genel bakış/özetler, ve aynı yönetmeliğin Ek I’de belirtildiği gibi, tıbbi ürünün terkinin (terkiplerinin) yaygın şekilde kullanıldığını, kabul edilebilir düzeyde bir güvenlik ve/ veya etkinliğe sahip olduğunu göstermesi gerekir.

Modül 2’de, tablo şeklindeki klinik ve klinik dışı özetlerin sunulması gerekir. Tabloların çok eski ve iyi bilinen maddelerden oluşması şart değildir, ancak uygun bir gerekçenin sunulması gerekecektir. Genel Bakış bölümünün daima sunulması gerekir.

2. Kısaltılmış başvurular

2a) Ruhsat sahibinin onayı

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 9/ a -1 maddesine göre yapılan başvurularda, orijinal ruhsat sahibinin orijinal uzman raporları veya klinik dışı/ klinik genel bakış bölümüne referans yapılabilir.

2b) Altı yıl için ruhsatlandırılmış olan bir ürüne temelde benzer olan ürünler

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 9/3 .maddesine dayanan başvurular için, klinik dışı ve klinik genel bakış bölümünün özellikle aşağıdaki öğelere odaklanmaları gerekir.

- Temelde benzer olma özelliğini iddia etme gerekçesi;
- Piyasaya sürülecek üründe kullanılması önerilen etkin madde serilerinde (ve, gerektiğinde, depolama esnasında parçalanmış ürünlerdeki) safsızlıkların özeti;
- Biyoeşdeğerlik çalışmalarının değerlendirmesi veya çalışmaların neden ‘Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğe’ ilişkin kılavuz notunda öngörüldüğü şekilde yapılmadığını açıklayan bir gerekçe;

- Maddeye ve mevcut başvuruya ilişkin yayımlanmış literatürün güncellemesi. “Hakemli değerlendirme (peer review) yapılan dergiler”deki makalelerin bu amaçla açıklanması kabul edilebilir;
- Kısa Ürün Bilgileri’nde (KÜB) yer alan ve tıbbi ürünün ve/veya tedavi grubunun özelliklerinde bilinmeyen veya çıkarılan her iddianın klinik dışı/klinik genel bakış/özetlerde tartışılması ve yayımlanmış literatür ve/veya ek çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.
- Etkin bir maddenin farklı tuzları, esterler ve türevlerinin güvenilirlik ve etkinlik özelliklerinin, mevcut bir etkin maddeyle temelde benzerlik gösterdiği iddia ediliyorsa, iddiaya dair kanıtın iddia eden başvuru sahibi tarafından sunulması gerekir.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 9/a-3 maddesine dayanan başvurularda, Modül 2’ye Genel Kalite Özeti, Klinik Dışı Genel Bakış ve Klinik Genel Bakış dahil edilmelidir. Klinik Dışı ve Klinik Özetler de sunulabilir; bunlar ancak dokümantasyonla birlikte yeni ek bilgilerin sunulduğu durumlarda zorunludur.

2c) Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmeliğin Ek- II’de ve belirtilen Yeni Başvuru Gerektiren Haller (“Ürünün yeni sunum formları”).

Klinik Dışı/ klinik genel bakış/ özetler özellikle şu öğelere odaklanmalıdır:

- Ek çalışmaların sonuçlarına ilişkin bir değerlendirme. Bu sonuçlar yayımlanmış literatür ve daha önce sunulan belgeler çerçevesinde tartışılmalıdır. Ek çalışmaların da, Başvuru Sahiplerine yönelik bu Bildiri’de sunulan tablo formatında sunulmaları gerekir;
- Mevcutsa, ilgili madde ve mevcut çalışmaya ilişkin yayımlanmış literatürün güncellemesi. Dokümantasyon “hakemli değerlendirme” yapılan dergilerde yayımlanmış olan açıklamalı makaleleri içermelidir.
- Kısa Ürün Bilgileri’nde (KÜB) yer alan ve tıbbi ürünün ve/veya tedavi grubunun özelliklerinde bilinmeyen veya çıkarılan her iddianın klinik dışı/klinik genel bakış/özetlerde tartışılması ve yayımlanmış literatür ve/veya ek çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

1 Temmuz 2007 tarihinden sonra, ürünün yeni sunum formları için yapılan bütün başvuruların CTD formatı kullanılarak sunulması gerekmektedir. Ancak, dosyanın daha önce değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış olan “eski” Bölümlerine referans yapılabilir; söz konusu referanslar yalnızca bu bölümler için herhangi bir ek veri sunulmadığı durumlarda yapılabilir. Bu gibi durumlarda, daha önceden değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış olan “eski” dokümantasyonu yeniden formatlandırılmak şart değildir.

Modül 1 ve 2 daima sunulmalıdır. Yeni klinik ve/ veya klinik dışı verilerin sunulmadığı durumlarda ilgili genel bakış/ özetlerin yerine uzman raporları gelebilir. Ancak, başvuruyu desteklemek üzere sunulan yeni bilgileri veya verileri kapsamak üzere yeni CTD formatında özet ve genel bakış bölümünün sunulması şarttır. CTD formatındaki bu özete/ genel bakışa bütün konu başlıkları (numaralar ve başlıklar) dahil edilmelidir, ancak çapraz referans yapılabileceği durumlarda, veriler değişmediğinden, “Değiştirilmemiştir” gibi (veya benzer) bir beyanın dahil olması şarttır.

Ruhsat sahiplerinin, ürünün yeni sunum formlarına ilişkin çeşitlemelerine ilişkin kalite verilerini CTD formatında sunmanın yanı sıra, bütün yitilikleri/farmasötik formları kapsayan kapsamlı bir CTD Modül 3 elde etmek üzere, değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış “eski formattaki” Bölüm II’nin tamamen yeniden formatlanması önerilmektedir. İstisnai olarak, birden çok yitilikte ve/veya farmasötik formda, ürün çeşitlemesinin Kalite modülü yalnızca yeni yitilik/farmasötik formuyla ilgili verileri dahil edebilir ve ilgili “eski” kalite verilerine çapraz referans yapılabilir. Bir sonraki varyasyonun “eski” bölümü etkilediği

durumda, ruhsat sahiplerinin (en azından) ilgili bölümü CTD formatında “yeniden formatlandırmaları” gerekmektedir.

3. Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmeliğe göre başvurular

1 Temmuz 2007’den sonra, bütün varyasyon başvurularında CTD formatı kullanılmalıdır. Ancak, “eski” formattaki dokümantasyona yapılan çapraz referanslar kabul edilecektir, çünkü içerik aynıdır. Herhangi bir “eski” formatlı dokümantasyona yapılan net referanslar olması şarttır.

Örnek:

- Varyasyonu destekleyen (ek veya revize edilmiş) herhangi bir yeni verinin CTD formatını kullanarak sunulması gerekir.
- Değiştirilmemiş olan herhangi bir verinin sunulması gerekiyorsa, örneğin, Tip I varyasyon Kılavuzu, onaylanan spesifikasyonların bir kopyasının sunulması gerektiğini belirtebilir; bunun akabinde, ruhsat sahibi Spesifikasyonları yeni CTD formatında güncellemelidir. Ruhsat sahibinin, ayrıca, yeniden formatlandırılmış olan herhangi bir belgenin içeriğinin değişmediğini belirten bir beyan sunması gerekir. Bundan sonraki varyasyon başvuruları, bu “güncellenmiş” (CTD) spesifikasyonları kullanabilir.

Daha önce ruhsatlandırılmış olan verilerde yalnızca bir çapraz referansın gerekli olduğu durumlarda, bu tür çapraz referansların halen ilgili “eski” formatlı dosyaya yapılması mümkündür (Bölüm ve kısım). Ruhsat sahibi söz konusu (değiştirilmemiş) verileri yeni CTD-formatında sunmayı tercih ederse, bu, gelecekteki varyasyonların ele alınmasını da kolaylaştıracağından, söz konusu işlem de eşit derecede kabul edilebilir olacaktır. Ruhsat sahibi, ayrıca, yeniden formatlandırılmış olan dokümanların içeriğinin değişmediğini belirten bir beyan sunmalıdır.

Tip II Varyasyon başvuruları ve bunları destekleyici dokümantasyonun – gerektiğinde – aşağıdaki şekilde sunulması gerekir:

Modül 1:

- 1.0 Başvuru yazısı
 - .1 Kapsamlı içindekiler tablosu
 - .2 Varyasyon için Başvuru Formu
 - .3 Ürün Bilgileri
 - .3.1 Kısa Ürün Bilgiler, Etiket ve Kullanma Talimatı – gerektiğinde
 - .4 Uzman ile ilgili Bilgiler:
Modül 2’deki sunulan Genel Bakış/Özet bölümüne ilişkin olarak, ilgili uzman beyanı (beyanları) ve imzası (imzalarının) sunulması gerekir.

Modül 2:

Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelikte belirtildiği gibi, herhangi bir Tip II varyasyonunun ilgili Genel Bakış/Özet bölümündeki güncellemeleri ve ekleri eşliğinde sunulması gerekir (bir varyasyon Yetkili Makam talebi üzerine sunulmuş olsa bile). Uzman detaylarının ve imzalarının Genel Bakış/Özet bölümünden ayrı olarak, Modül 1.4’te sunulması gerekir.

Destekleyici verilerin, gerektiği gibi ve CTD yapısına uygun olarak Modül 3,4 ve/veya 5’e dahil olması gerekir.

Tip IA/IB Dokümantasyonları-Bildiriler ile ilgili dokümantasyonların da gerektiğinde, CTD yapısını izlemesi gerekir.

4. Yenileme Başvuruları:

1 Temmuz 2007 tarihi itibariyle, yenileme için yapılan bütün başvuruların CTD formatını kullanarak sunulması gerekir.

Tıbbi bitkisel ürünlere ilişkin özel kılavuz

Bu doküman çerçevesinde, “bitkisel maddeler ve preparatlar” terimleri “Avrupa Farmakopesi’nde tanımlandığı gibi, “bitkisel ilaç ve bitkisel preparatlar” terimlerine eşdeğer olarak kabul edilmelidir.

Referans kolaylığı sağlamak üzere, Modül 2 ve 3’teki bölüm başlıkları kopyalanmıştır. Bölüm başlıklarının altındaki metinler yalnızca tıbbi bitkisel ürünlere ilişkin açıklamalar ve tasvirlerdir. Bu bölümlerin içeriği Kılavuz’da açıklanan ilgili bilgileri dahil etmelidir.

Etkin Madde Ana Dosyası (EMAD)

EMAD’ın da başvuru sahibi ile ilgili (“açık”) bölüm, CTD formatında sunulan Kaliteye ilişkin dokümantasyonun 3.2.S bölümüne dahil olmalıdır.

EMAD prosedürüne ilişkin mevcut kılavuz prensip itibarıyla uygulanır; yani, bir tıbbi ürün için ruhsat almak üzere başvuruda bulunan başvuru sahibinin sorumluluğu, EMAD’ın tamamının, diğer bir deyişle, başvuru sahibinin (“açık”) bölümünün ve etkin madde üreticisinin (“kapalı”) bölümünün yetkili makamlara etkin madde üreticisi tarafından CTD formatında doğrudan sunulmasını ve ruhsat başvurusu ile aynı zamanda varmasını sağlamalıdır. “Onay Mektubu”nun bir kopyası, Modül 1’de, başvuru formunda Ek 6.10’a dahil edilmeli ve başvurunun yapıldığı yetkili makama hitaben yazılmalıdır.

EMAD’da, etkin madde üreticisinin sınırlı (“kapalı”) bölümü CTD’nin Modül 3.2.S yapısını izlemelidir. Etkin madde üreticisinin sınırlı (“kapalı”) bölümüne dahil olan bilgiler için Genel Kalite Özeti de EMAD’ın bir bölümü olarak sunulmalıdır.³

Bir EMAD, Kalite verilerinin CTD formatında sunulan yeni bir başvurunun bir bölümü olarak sunulduğu zaman, EMAD’ın tamamı da (EMAD’da açık ve kapalı bölümler ve Genel Kalite Özeti) -CTD formatında sunulmalıdır.

EMAD’ın Varyasyonları:

EMAD’ın bir bölümünde değişiklik yapılmışsa, söz konusu değişikliğe ilişkin dokümantasyonun CTD formatında sunulması gerekir. EMAD sahibinin bu süreçte EMAD’ın tamamını yeniden formatlandırılması kesinlikle tavsiye edilir. Böylece, ilgili EMAD’daki verileri etkileyen değişiklikler/ varyasyonların ele alınmasını kolaylaştıracaktır.

EMAD sahibi aşağıdakiler arasında net bir ayırım yapmalıdır:

- Bakanlık tarafından daha önce değerlendirilmiş olan EMAD verilerinin yeniden formatlandırılması ve
- EMAD verilerindeki değişikliği destekleyen yeni dokümantasyon.

Bir EMAD, verilerde herhangi bir değişiklik olmadan, yeni CTD formatında yeniden formatlandırılmışsa, EMAD sahibi tarafından, o EMAD içeriğinin, EMAD’ın mevcut versiyonu ile birebir aynı olduğunu garantileyen imzalı bir beyan sunulmalıdır.

EMAD yeniden formatlandırıldıktan sonra, EMAD’nin CTD formatındaki yeni “açık bölümü”, EMAD sahibi tarafından ilgili ruhsat sahibine gönderilmeli, böylece, ruhsat sahibinin ilgili EMAD’ın kullanılmış olduğu bütün ruhsatlarını güncelleyebilmesi mümkün kılınmalıdır. Tıbbi ürün dosyasındaki ilgili kalite verilerinin yeniden formatlandırılmasına gerek kalmadan, EMAD’ın CTD formatında sunulması kabul edilecektir.

EMAD verilerinde bir değişiklik olması durumunda, ilgili varyasyonun ruhsat sahibi tarafından yetkililere sunulması gerekir. Bir EMAD’ın kullanıldığı ruhsatlarda ürünün farklı dozaj ve formlarındaki sunumu (line extension) için yapılan başvurularda, EMAD Sahibi EMAD’nin tamamını CTD formatında yeniden formatlandırmalı ve böylece “eski” EMAD formatına çapraz referans yapmak yerine, ürünün farklı dozaj ve formlarındaki sunumu (line extension) başvurusuna “yeni” EMAD formatının dahil olmasını sağlamalıdır.

Avrupa Farmakopesi'nde Avrupa Uygunluk Sertifikası'na ilişkin monograflar (Certificate of European Pharmacopoeia - CEP)

Başvuru sahipleri, Avrupa Farmakopesi'nde açıklanan ilaç maddeleri için Modül 3'te gereken bilgilerin bazılarının yerine CEP şemasını kullanabilir.

Etkin Madde bölümü, Modül 3.2.S'nin ilgili bölümlerinde yer alan Uygunluk Sertifikası'na referans yapmalıdır. Uygunluk Sertifikaları, ilgili bölümlerin yerine geçmek üzere değerlendirildiğinden, Uygunluk Sertifikası tarafından kapsanmayan teknik madde özellikleri dışından ek bilgiye ihtiyaç olmayacaktır (örn. Uygunluk Sertifikası spesifik bir teknik dereceyi açıklamaz).

Uygunluk Sertifikalarının (ekler dahil) kapsamlı bir kopyası Modül 1 ve Modül 3 R'deki başvuru formunda ek 6.10'da sunulmalıdır.

Uygunluk Sertifikası uyumu da bir CEP ile gösterilebilir.

Avrupa Topluluğu’nun Kalite, Güvenlik ve Etkinliğe ilişkin Kılavuzu

Ruhsat başvurusuna ilişkin dosyayı derlerken, başvuru sahiplerinin “Avrupa Topluluğu’nda tıbbi ürünlere ilişkin kurallar”da Cilt 3A, 3B, 3C: Beşeri ilaç/ tıbbi ürünlerin kalite, güvenlik ve etkinliği ile ilgili kılavuzlar ve Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi tarafından benimsenen müteakip güncellemelerde Komisyon tarafından yayımlanan, ilaçların/ tıbbi ürünlerin kalite, güvenlik ve etkinliğine ilişkin Topluluk Kılavuzunu dikkate almaları gerekir. ICH sürecinde benimsenen kılavuzlar, CPMP tarafından benimsendikten ve yayımlandıktan sonra, Topluluk kılavuzları olarak değerlendirilir. İlgili Topluluk veya ICH Kılavuzlarına yapılan referanslar ilgili bölümlere veya dosyanın her bölümüne dahil edilmiştir. Topluluk/ ICH kılavuzlarının son güncellemeleri için, başvuru sahiplerinin <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm> adresindeki EMEA web sitesine ve <http://saglik.gov.tr> adresine başvurmaları önerilmektedir (Ruhsatlandırmaya İlişkin Kılavuz ve Prosedürler – Kılavuz Notu)

Dosyanın kalite ile ilgili bölümünde, Avrupa Farmakopesi’nin monografları ve genel bölümleri de geçerlidir. Ruminant orijinli bütün malzemelerin de Uygunluk Sertifikası şartlarına uymaları gerekir.

Korelasyon Tablosu

CTD (BSB, Cilt 2B, Kasım 2002 baskısı) ve BSB, Cilt 2B (1998 baskısı) Karşılaştırması

MODÜL 1 – İDARİ BİLGİLER VE KULLANMA TALİMATI			
CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2002 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
1.0	Ön Yazı		
1.1	Kapsamlı içindekiler tablosu	---	
1.2	Başvuru Formu	İdari Bilgiler	I A
1.3	Ürün Bilgileri	Kısa Ürün Bilgileri, Etiketleme ve prospektüs	I B
1.3.1	Kısa Ürün Bilgileri, Etiketleme ve kullanma talimatı	Kısa Ürün Bilgileri	I B 1
		Kısa ürün bilgileri, etiketleme ve prospektüs önerileri	I B 2
1.3.2	Maket		1B2
1.3.3	Örnek		
1.3.4	Okunabilirlik Testi		
1.3.5	Üye Devletlerce daha önce onaylanmış KÜB'ler	Üye Devletlerce daha önce onaylanmış KÜB'ler	I B 3
1.4	Uzmanlar hakkında bilgi	Uzman Raporları: Uzmanların İmzaları	I C
1.4.1	Kalite		
1.4.2	Klinik Dışı		
1.4.3	Klinik		
1.5	Farklı başvuru türleri için özel şartlar	---	
1.5.1	Bibliyografik başvurular için bilgiler	---	
1.5.2	Kısaltılmış başvurular için bilgiler	---	
1.6	Çevresel risk değerlendirmesi	Çevresel risk değerlendirmesi	
1.6.1	Non-GDO	Çevresel risk değerlendirmesi / ekotoksisite (non -GDO için)	III R
1.6.2	GDO	Genetik değişikliğe uğratılmış organizmalar (GDO'lar) içeren veya bu GDO'lardan oluşan ürünlerin çevresel risk değerlendirmelerine ilişkin veriler	II H
1.7	Yetim Pazar Münhasıriyetine ilişkin bilgiler		
1.7.1	Benzerlik		
1.7.2	Pazar Münhasıriyeti		
Ek Bilgiler		Ek Bilgiler	

MODÜL 2 – ORTAK TEKNİK DOKÜMANLARIN ÖZETLERİ			
CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
2.1	Genel CTD İçindekiler Tablosu (Modül 2, 3, 4 ve 5)	Dosyanın kalan kısmına ait içindekiler tablosu	I A
2.2	Giriş	Ürün profili	I C
2.3	Kaliteye İlişkin Genel Özet	Kimyasal, farmasötik ve biyolojik dokümantasyona ilişkin uzman raporu	I C 1
2.4	Klinik Dışı Özet	Toksikofarmakolojik dokümantasyona ilişkin uzman raporu	I C 2
2.5	Klinik Özet	Klinik dokümantasyona ilişkin uzman raporu	I C 3

MODÜL 2 – ORTAK TEKNİK DOKÜMANLARIN ÖZETLERİ

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
2.6	Klinik Dışı Özet	Toksikofarmakolojik uzman raporuna ekler	I C 2
2.6.1	Farmakoloji Yazılı Özeti	Yazılı Özet	I C 2
2.6.2	Farmakoloji Tablo Özeti	Tablo formatları	I C 2
2.6.3	Farmakokinetik Yazılı Özeti	Yazılı Özet	I C 2
2.6.4	Farmakokinetik Tablo Özeti	Tablo formatları	I C 2
2.6.5	Toksikoloji Yazılı Özeti	---	---
2.6.6	Toksikoloji Tablo Özeti	Tablo formatları	I C 2
2.7	Klinik Özet	Klinik uzman raporuna ekler	I C 3
2.7.1	Biyofarmasötikler ve İlgili Analitik Yöntemlerin Özeti	Yazılı Özet	I C 3
2.7.2	Klinik Farmakoloji Çalışmalarının Özeti	Yazılı Özet	I C 3
2.7.3	Klinik Etkinlik Özeti	Yazılı Özet	I C 3
2.7.4	Klinik güvenilirlik Özeti	Yazılı Özet	I C 3
2.7.5	Bireysel Çalışmalara Ait Özetler	Tablo formatları	I C 3

MODÜL 3 – KALİTE

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
3.1	MODÜL 3 İÇİNDEKİLER TABLOSU	---	---
3.2	VERİLER	Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Dokümantasyon	II
3.2.S	ETKİN MADDE		
3.2.S.1	Genel Bilgi	Bilimsel Veriler	II C 1.2
3.2.S.1.1	İsimlendirme (nomenklatür)	İsimlendirme (nomenklatür)	II C 1.2.1
3.2.S.1.2	Yapı	Tanım: Yapısal formül	II C 1.2.2
3.2.S.1.3	Genel Özellikler	Fiziko-kimyasal karakterizasyon	II C 1.2.5
3.2.S.2	Üretim	Üretim	II C 1.2.3
3.2.S.2.1	Üretici(ler)	Üretim kaynağı/kaynaklarının isim(leri) ve adres(ler)i	II C 1.2.3
3.2.S.2.2	Üretim İşlemleri ve İşlem Kontrollerinin Açıklaması	Sentetik yol veya üretim yolu	II C 1.2.3
3.2.S.2.3	Malzemelerin Kontrolü	Sürecin tanımı	II C 1.2.4
3.2.S.2.4	Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolü	Üretim sırasında kalite kontrolü	II C 1.2.4
3.2.S.2.5	Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi	---	---
3.2.S.2.6	Üretim proseslerini Geliştirme	---	---
3.2.S.3	Karakterizasyon		
3.2.S.3.1	Yapı ve Diğer Özelliklerin Tanımı	Kimyasal gelişim	II C 1.2.5
3.2.S.3.2	Safsızlık	Safsızlık	II C 1.2.6
3.2.S.4	Etkin Maddenin Kontrolü	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 1.1
3.2.S.4.1	Spesifikasyonlar	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 1.1
3.2.S.4.2	Analitik Prosedürler	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 1.1
3.2.S.4.3	Analitik Prosedürlerin Validasyonu	Kimyasal gelişim: Analitik Validasyon	II C 1.2.5
3.2.S.4.4	Seri Analizleri	Seri analizi	II C 1.2.7
3.2.S.4.5	Spesifikasyonların Gerekçeleri	Kimyasal gelişim: Rutin testler ve standartların seçimine ilişkin görüşler	II C 1.2.5
3.2.S.5	Referans Standartlar veya Malzemeler	Kimyasal gelişim: Primer referans malzemelerinin eksiksiz karakterizasyonu	II C 1.2.5
		Seri Analizi: Referans malzemeleri	II C 1.2.7
3.2.S.6	Kap Kapak Sistemi		
3.2.S.7	Stabilite	Etkin Madde/ler Üzerindeki Stabilite Test(ler)i	II F1
3.2.P	TIBBİ ÜRÜN		
3.2.P.1	Tıbbi Ürünün Tanımı ve Bileşimi	Bileşim ve kap (kısa tanımlama)	II A1 II A2

MODÜL 3 – KALİTE

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
3.2.P.2	Farmasötik Gelişim	Farmasötik gelişim ve klinik araştırma formülleri	II A 4 II A3
3.2.P.2.4	Kontroller ve kritik aşamaların ve ara ürünleri	Üretim Süreci (süreç-içi kontroller ve ilacın birleştirilmesi işlemleri dahil) Ara ürünler üzerindeki kontrol testleri	II B3 II D
3.2.P.3	Üretim	Hazırlık Yöntemi	II B
3.2.P.3.1	Üretici(ler)	İdari Bilgiler	I A
3.2.P.3.2	Seri formülü	Üretim Formülleri	II B 1
3.2.P.3.3	Üretim İşlemleri ve İşlem Kontrollerinin Açıklaması	Üretim Prosesi (proses-içi kontroller ve ilacın birleştirilmesi işlemleri dahil)	II B 2
3.2.P.3.4	Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolü	Üretim işlemi (proses-içi kontroller ve ilacın birleştirilmesi işlemleri dahil)	II B 2
3.2.P.3.5	İşlem Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi	İşlemlerin validasyonu	II B 3
3.2.P.4	Yardımcı Maddelerin kontrolü	Yardımcı Madde(ler)	II C 2
3.2.P.4.1	Spesifikasyonlar	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 2.1
3.2.P.4.2	Analitik prosedürler	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 2.1
3.2.P.4.3	Analitik prosedürlerin validasyonu	Bilimsel veriler	II C 2.2
3.2.P.4.4	Spesifikasyonların gerekçelendirilmesi	Bilimsel veriler	II C 2.2
3.2.P.4.5	İnsan veya hayvan kaynaklı yardımcı maddeler	---	---
3.2.P.4.6	Yeni Yardımcı Maddeler (A 3'e referans)	Farmakopide tanımlanmamış yardımcı madde(ler)	II C 2.2.1
3.2.P.5	Tıbbi ürünün kontrolü	Bilimsel veriler	II C 2.2
3.2.P.5.1	Spesifikasyon(lar)	Bitmiş Ürünler Üzerindeki Kontrol Testleri	II E
		Ürün Spesifikasyonları	II E 1.1
		Önerilen raf ömrü için kalite sepisifikasyonları	II F 2
3.2.P.5.2	Analitik prosedürler	Kontrol Yöntemleri	II E 1.2
3.2.P.5.3	Analitik prosedürlerin validasyonu	Yöntemlerin analitik validasyonu	II E 2.1
3.2.P.5.4	Seri analizleri	Seri analizi	II E 2.2
3.2.P.5.5	Safsızlıkların özellikleri	---	---
3.2.P.5.6	Şartnamelerin gerekçelendirilmesi	Rutin testler ve standartların seçimine ilişkin görüşler	II E 2.1
3.2.P.6	Referans Standartlar veya Malzemeler	Seri analizi: Referans malzemeler	II E 2.2
3.2.P.7	Kap Kapak Sistemi	Ambalaj Malzemeleri (İç Ambalaj)	II C 3
3.2.P.8	Stabilite	Bitmiş Ürünler Üzerindeki Stabilite Testleri	II F 2
3.2.A	EKLER		
3.2.A.1	Tesisler ve Ekipman	---	---
3.2.A.2	Beklenmedik Ajanların Güvenlik Değerlendirmesi	---	---
3.2.A.3	Yardımcı Maddeler	---	---
3.2.R	BÖLGESEL BİLGİLER	Prosesin validasyonu	-II B3--
3.3	LİTERATÜR REFERANSLARI	DİĞER BİLGİLER	II Q

MODÜL 4 – KLİNİK DIŞI ÇALIŞMA RAPORLARI

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
4.1	MODÜL 4 İÇİNDEKİLER TABLOSU	---	---
4.2	ÇALIŞMA RAPORLARI	TOKSİKOFARMAKOLOJİK DOKÜMANTASYON	III
4.2.1	FARMAKOLOJİ	FARMAKODİNAMİ	III F
4.2.1.1	Primer farmakodinamik	Önerilen endikasyonlarla ilgili farmakodinamik etkiler	III F 1
4.2.1.2	Sekonder farmakodinamik	Genel farmakodinamik	III F 2
4.2.1.3	Güvenilirlik farmakolojisi	Genel farmakodinamik	III F 2
4.2.1.4	Farmakodinamik ilaç etkileşimleri	İlaç etkileşimleri	III F 3

MODÜL 4 – KLİNİK DIŞI ÇALIŞMA RAPORLARI

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
4.2.2	FARMAKOKİNETİK	FARMAKOKİNETİK	III G
4.2.2.1	Analitik Yöntemler ve Validasyon Raporları	Diğer Bilgiler	III Q
4.2.2.2	Emilim	Tek doz sonrası farmakokinetik	III G 1
4.2.2.3	Dağılım	tekrar uygulama sonrası farmakokinetik	III G 2
4.2.2.4	Metabolizma	Normal ve gebe hayvanlarda dağılım	III G 3
4.2.2.5	Atılım	Biyotransformasyon	III G4
4.2.2.6	Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri (klinik dışı)	Farmakokinetik	III G 1, 2
4.2.2.7	Diğer farmakokinetik çalışmalar	---	
4.2.3	TOKSİKOLOJİ	TOKSİSİTE	III A
4.2.3.1	Tek doz toksisitesi	Tek doz toksisite çalışmaları	III A 1
4.2.3.2	Tekrar doz toksisitesi	Tekrar doz toksisite çalışmaları	III A 2
4.2.3.3	Genotoksosite	Mutajenik Potansiyel	III D
4.2.3.4	Karsinojeniklik	Karsinojen Potansiyel	III E
4.2.3.5	Reproduktif ve gelişimsel toksisite	Reproduktif Fonksiyon	III B
		Embriyofetal ve Perinatal Toksisite	III C
4.2.3.6	Lokal tolerans	Lokal Tolerans	III H
4.2.3.7	Diğer toksisite çalışmaları	Diğer Bilgiler	III Q
4.3	LİTERATÜR REFERANSLARI	DİĞER BİLGİLER	III Q

MODÜL 5 – KLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
5.1	MODÜL 5 İÇİNDEKİLER TABLOSU	---	---
5.2	BÜTÜN KLİNİK ÇALIŞMALARA AİT TABLO ŞEKLİNDEKİ LİSTELER	KLİNİK DOKÜMANTASYONA İLİŞKİN UZMAN RAPORU, EK 2: YAZILI ÖZET – TABLO ŞEKLİNDE GENEL ÖZET	I C 3
5.3	KLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI	KLİNİK DOKÜMANTASYON	IV
5.3.1	Biyofarmasötik çalışma raporları	Farmakokinetik	IV A 2
5.3.2	İnsan biyomateriyalleri kullanılarak yürütülen farmakokinetik çalışmalara ilişkin raporlar	Farmakokinetik	IV A 2
5.3.3	İnsanlar ile ilgili farmakokinetik (PK) çalışmalarının raporları	Farmakokinetik	IV A 2
5.3.4	İnsanlar ile ilgili farmakodinamik (PD) çalışmalarına ilişkin raporlar	Farmakodinamik	IV A 1
5.3.5	Etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarına ilişkin raporlar	Klinik Araştırmalar	IV B 1
5.3.6	Pazarlama sonrası deneyimlere ilişkin raporlar	Pazarlama sonrası deneyim (var ise)	IV B 2
5.3.7	Vaka rapor formları ve bireysel hasta listeleri, sunulduğunda	<i>Her bir klinik araştırma raporuna ait ekler bölümü, sunulduğunda (Ek 16.3)</i>	IV B 1
5.4	LİTERATÜR REFERANSLARI	YAYIMLANMIŞ VE YAYIMLANMAMIŞ DENEYİM (1 HARİCİNDE)	IV B 3
		DİĞER BİLGİLER	IV Q

Korelasyon Tablosu

BSB, Cilt 2B (1998 Baskısı) ve EU-CTD (BSB, Cilt 2B, Kasım 2002 Baskısı) Karşılaştırması

MODÜL 1 – Dosya Özeti			
BSB	BSB, Cilt 2B (1998 Baskısı)	CTD (BSB, Cilt 2B, 2002 Baskısı)	CTD
I A	İDARİ BİLGİ	Başvuru Formu	1.2
	Dosyanın kalanına ait İçindekiler Tablosu dahil	Kapsamlı İçindekiler Tablosu	1.1
I B	KISA ÜRÜN BİLGİLERİ, AMBALAJ, ETİKETLEME VE PROSPEKTÜS	Ürün Bilgileri	1.3
I B 1	Kısa Ürün Bilgileri	Kısa Ürün Bilgileri	1.3.1
I B 2	Ambalaj, etiketleme ve prospektüs talimatı önerileri	Etiketleme	1.3.1
		Kullanma talimatı	1.3.1
I B 3	Üye Devletlerce daha önce onaylanmış KÜB'ler	Üye Devletlerce daha önce onaylanmış KÜB'ler	1.3.5
I C	UZMAN RAPORLARI	Genel Bakış/Özetler bölümü	2
I C 1	Kimyasal, farmasötik ve biyolojik dokümantasyona ilişkin uzman raporu		
I C 1	Ürün profili	Giriş	2.2
I C 1	Kritik değerlendirme	Kaliteye İlişkin Genel Özet	2.3
I C 1	Uzmanın imzası, uzmana ilişkin bilgiler	Uzmanlara İlişkin Bilgiler	1.4.1
I C 1	Ek 1: Tablo Formatları	---	---
I C 1	Ek 2: Yazılı Özet	---	---
I C 2	Toksikofarmakolojik dokümantasyona ilişkin uzman raporu		
I C 2	Ürün profili	Giriş	2.2
I C 2	Kritik değerlendirme	Klinik Dışı Genel Özet	2.4
I C 2	Uzmanın imzası, uzmana ilişkin bilgiler	Uzmanlara İlişkin Bilgiler	1.4.2
I C 2	Ek 1: Tablo Formatları	Klinik Dışı Özet	
		Farmakoloji Tablo Özeti	2.6.2
		Farmakokinetik Tablo Özeti	2.6.4
		Toksikoloji Tablo Özeti	2.6.6
I C 2	Ek 2: Tablo Şeklinde Genel Bakış	Klinik Dışı Özet	
		Farmakoloji Tablo Özeti	2.6.2
		Farmakokinetik Tablo Özeti	2.6.4
		Toksikoloji Tablo Özeti	2.6.6
I C 2	Ek 2: Yazılı Özet (Farmakoloji)	Klinik Dışı Özet	
		Farmakoloji Yazılı Özeti	2.6.1
		Farmakokinetik Yazılı Özeti	2.6.3
I C 3	Klinik dokümantasyona ilişkin uzman raporu		
I C 3	Ürün profili	Giriş	2.2
I C 3	Kritik değerlendirme	Klinik Genel Özet	2.5
I C 3	Uzmanın imzası, uzmana ilişkin bilgiler	Uzmanlara İlişkin Bilgiler	1.4.3
I C 3	Ek 1: Tablo Formatları	Bireysel çalışmalara ilişkin özetler	2.7.5
I C 3	Ek 2: Yazılı Özet	Klinik Özet	2.7

BÖLÜM II – KİMYASAL, FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK DOKÜMANTASYON

BSB	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	CTD
II A	BİLEŞİM	TIBBİ ÜRÜNÜN TANIMI VE BİLEŞİMİ	3.2.P.1
II A 1	Tıbbi ürünün bileşimi	Bileşim	3.2.P.1
II A 2	Kap (kısa tanım)	Kullanılan kap ve kapağın tanımı	3.2.P.1
II A 3	Klinik araştırma formülü/formülleri	Farmasötik gelişim: Formülasyon geliştirme	3.2.P.2.2.1
II A 4	Farmasötik gelişim	Farmasötik gelişim	3.2.P.2
II B	HAZIRLAMA YÖNTEMİ	ÜRETİM	3.2.P.3
II B 1	Üretim formülü	Seri formülü	3.2.P.3.2
II B 2	Üretim prosesi (proses-içi kontroller ve ilacın birleştirilmesi işlemleri dahil)	Üretim süreci ve proses kontrollerinin tanımı	3.2.P.3.3
		Kritik Aşamaların ve Ara Mamüllerin Kontrolü	3.2.P.3.4
II B 3	Prosesin validasyonu	Prosesin validasyonu ve/veya değerlendirmesi	3.2.P.3.5
		Tıbbi ürün için proses validasyon planı	3.2.R
II C	BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN KONTROLÜ	TIBBİ ÜRÜNÜN KONTROLÜ	3.2.S.4
II C 1.2	Etkin maddeler	Spesifikasyonlar	3.2.S.4.1
II C 1.1	Spesifikasyonlar ve rutin testler	Analitik prosedürler	3.2.S.4.2
II C 1.2	Bilimsel Veriler		
II C 1.2.1	İsimlendirme (nomenklatür)	İsimlendirme (nomenklatür)	3.2.S.1.1
II C 1.2.2	Tanım	Yapı	3.2.S.1.2
II C 1.2.3	Üretim	Üretim	3.2.S.2
II C 1.2.4	Üretim sırasında kalite kontrolü	Kontrol materyalleri	3.2.S.2.3
		Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolü	3.2.S.2.4
II C 1.2.5	Kimyasal gelişim	Karakterizasyon: Yapının aydınlatılması	3.2.S.3.1
		Genel özellikler	3.2.S.1.3
		Referans standartlar veya malzemeler	3.2.S.4
		Analitik prosedürün validasyonu	3.2.S.4.3
II C 1.2.6	Safsızlık	Safsızlık	3.2.S.3.2
II C 1.2.7	Seri analizi	Seri analizleri	3.2.S.4.
		Referans standartlar veya malzemeler	3.2.S.5
II C 2	Yardımcı Madde(ler)	YARDIMCI MADDELERİN KONTROLÜ	3.2.P.4
II C 2.1	Spesifikasyonlar ve rutin testler	Spesifikasyonlar	3.2.P.4.1
		Analitik prosedürler	3.2.P.4.2
II C 2.2	Bilimsel veriler	Yeni Yardımcı Maddeler	3.2.P.4.6
II C 3	Ambalaj malzemeleri (İç ambalaj)	Kap Kapak Sistemi	3.2.P.7
II D	ARA ÜRÜNLER ÜZERİNDEKİ KONTROL TESTLERİ	Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolü	3.2.P.3.4
II E	BİTİMİŞ ÜRÜNLER ÜZERİNDEKİ KONTROL TESTLERİ	TIBBİ ÜRÜNÜN KONTROLÜ	3.2.P.5
II E 1	Spesifikasyonlar ve rutin testler		
II E 1.1	Salım için ürün spesifikasyonları ve testler	Spesifikasyon(lar)	3.2.P.5.1
II E 1.2	Kontrol yöntemleri	Analitik prosedürler	3.2.P.5.2
II E 2	Bilimsel veriler		
II E 2.1	Yöntemlerin analitik validasyonu ve rutin testler ve standartların seçimine ilişkin görüşler	Analitik prosedürlerin validasyonu	3.2.P.5.3
		Spesifikasyon/lar validasyonu	3.2.P.5.6
II E 2.2	Seri analizi	Seri analizleri	3.2.P.5.4
		Referans standartlar veya malzemeler	3.2.P.6
II F	STABİLİTE		
II F 1	Etkin madde(ler) üzerindeki stabilite testleri	Tıbbi madde: Stabilite	3.2.S.7
II F 2	Bitmiş ürün üzerindeki stabilite testleri	Tıbbi ürün: Stabilite	3.2.P.8
		Raf Ömrü spesifikasyon(lar)	3.2.P.5.1
II G	BİYOYARARLANIM / BİYOŞEĞİRLİK	Biyofarmasötik çalışma raporları	5.3.1
II H	GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ ORGANİZMALAR (GDO'LAR) İÇEREN VEYA BU ORGANİZMALARDAN OLUŞAN ÜRÜNLERİN ÇEVRESEL RİSK DEĞERLENDİRMESİNE İLİŞKİN VERİLER	Çevresel risk değerlendirmesi	1.6

BÖLÜM II – KİMYASAL, FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK DOKÜMANTASYON			
BSB	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	CTD
II Q	DİĞER BİLGİLER	---	---

BÖLÜM III – TOKSİKO-FARMAKOLOJİK DOKÜMANTASYON			
BSB	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	AB-CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	CTD
III A	TOKSİSİTE	TOKSİKOLOJİ	4.2.3
III A 1	Tek doz toksisite araştırmaları	Tek doz toksisitesi	4.2.3.1
III A 2	Tekrarlanan doz toksisite araştırmaları	Tekrarlanan doz toksisitesi	4.2.3.2
III B	Üreme Fonksiyonu (fertilite ve genel üreme performansı)	Üreme ve gelişim toksisitesi	4.2.3.5
III C	Embriyo-Fetal ve Perinatal Toksisite	Üreme ve gelişim toksisitesi	4.2.3.5
III D	Mutajenik Potansiyel	Genotoksosite	4.2.3.3
III E	Karsinojenik Potansiyel	Karsinojeniklik	4.2.3.4
III F	FARMAKODİNAMİK	FARMAKOLOJİ	4.2.1
III F 1	Öngörülen endikasyonlarla ilişkili farmakodinamik etkiler	Primer farmakodinamik	4.2.1.1
III F 2	Genel farmakodinamik	Sekonder farmakodinamik Güvenilirlik farmakolojisi	4.2.1.2 4.2.1.3
III F 3	İlaç etkileşimleri	Farmakodinamik ilaç etkileşimleri (klinik dışı)	4.2.1.4
III G	FARMAKOKİNETİK	FARMAKOKİNETİK	4.2.2
III G 1	Tek doz sonrası farmakokinetik	Emilim	4.2.2.2.
III G 2	Tekrarlanan uygulama sonrası farmakokinetik	Emilim	4.2.2.2
III G 3	Normal ve gebe hayvanlarda dağılım (örn. otoradyografi)	Dağılım	4.2.2.3
III G 4	Biyotransformasyon	Metabolizma Atılım	4.2.2.4 4.2.2.5
III H	LOKAL TOLERANS (UYGUN OLAN DURUMLARDA)	Lokal tolerans	4.2.3.6
III Q	DİĞER BİLGİLER	Diğer toksisite araştırmaları	4.2.3.7
III R	ÇEVRESEL RİSK DEĞERLENDİRMESİ / EKOTOKSİSİTE (<i>non GDO hariç</i>)	Çevresel risk değerlendirmesi	1.6

BÖLÜM IV – KLİNİK DOKÜMANTASYON			
BSB	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	CTD
IV A	KLİNİK FARMAKOLOJİ		
IV A 1	Farmakodinamik	İnsan farmakodinamik (FD) araştırmalarının raporları	5.3.4
IV A 2	Farmakokinetik	Biyo-Farmasötik Araştırmaların Raporları İnsan biyomateriyalleri kullanılarak yapılan farmakokinetiğe ilişkin araştırmaların raporları İnsan farmakokinetik (FK) araştırmalarının raporları	5.3.1 5.3.2 5.3.3
IV B	KLİNİK DENEYİM		
IV B 1	Klinik çalışmalar	Etkinlik ve güvenilirlik araştırmalarının raporları	5.3.5
IV B 2	Pazarlama sonrası deneyim (varsa)	Pazarlama sonrası deneyim raporları	5.3.6
IV B 3	Yayınlanmış ve yayınlanmamış deneyi (1. dışında)	Diğer klinik araştırma raporları	5.3.5.4
IV Q	DİĞER BİLGİLER	---	---