**Başvuru dosyasında sunulan etkin madde ile ilgili bilgiler**

**Bölüm 1-A’da sunulan bilgi ve belgeler**

* Etkin madde üretim prosesi ve üretim akış şeması

Visad Öneri: Etkin maddenin CEP belgesi varsa üretim akış şemasının istenmemesi gerektiği düşüncesindeyiz. Avrupa Birliği dosyalarında CEP olan etkin maddeler için ayrıca üretim akış şemasına gerek yoktur.)

Bakanlık Cevap: Zaten istenmiyor. Ancak üretimin birden fazla tesiste gerçekleştirilmesi halinde bir akış şeması içerisinden üretimin hangi aşamalarının hangi tesiste gerçekleştirildiği gösterilmelidir.

Visad cevap: Güncelleme dosyalarının Bakanlıkta değerlendirme sürecinde, bazı dosyalarda etkin maddenin üretim yerlerinin yanında etkin maddenin üretim aşamalarının da detaylı istendiği saptanmıştır. Hatta bazı dosyalarda bu eksiklik firmalara iletilmiştir. Bu sebeple bu konuya net bir açıklama getirilmesi istenmektedir. Hammadde üretim aşamaları dosyanın 2.C.1 bölümünde verilmektedir.

Bakanlık Cevap :İlk cevap geçerli olup, bu şekilde Bakanlıkça yapılan talepler dikkate alınmayabilir.

* CEP belgesi (eğer sağlanabiliyorsa-zorunlu değildir) -(CEP’in çok az bilgi içerdiği durumlarda (örneğin, stabilite), ek bilgilerin sunulması gerekebilir. Bu durumda, hem EMAD’ı hem de bir CEP’i referans göstermek kabul edilebilir. (Ref: EMEA’nın Etkin Madde Ana Dosyası Prosedürüne İlişkin Kılavuzundan EMEA/CVMP/134/02 Rev 3)

Visad Öneri: Cep belgesinin ithal ürünlerde kopyasını yerli ürünlerde orijinalinin aslının verildiği bilgisinde değişiklik olmadığını düşünüyoruz. CEP belgesi ile birlikte 3 adet CoA verilecektir. Seri analiz sonuçları, steril maddelerde sterilizasyona ilişkin testler ve validasyon bilgileri,CEP sertifikasının ilgili tüm parametreleri içermemesi durumunda yeniden test zamanını destekleyici stabilite çalışmaları(CEP belgesinde yeniden test zamanı belirtilmemişse), partikül büyüklüğü ve polimorfizm gibi fizikokimyasal özellikler hakkında  ek bilgiler

Bakanlık Cevap: Uygulama zaten bu yöndedir.

* GMP belgesi-(üretim yeri, seri analiz tesisi, ambalajlama tesisi ve serbest bırakma tesisi farklı ise tüm tesisler için GMP gerekir) (Ektoparazitler için etkin madde GMP belgesi gerekmemektedir, Ektoparaziter etkin madde üreticisinin ISO belgesinin olması yeterli görülmektedir.)

Visad Öneri:Volume 6.B Notes for Applicants Rev. 7.3 te olduğu gibi;

a-) etken madde üretiminde yer alan tüm tesislerin isimleri ve tesisler arası iş akışı

b-) Her bir etkin madde için QP tarafından verilen deklarasyon

c-)Avrupa Birliği otoritesi tarafından verilmiş ham madde üretim yerine ait GMP sertifikası yoksa Avrupa Birliği kurallarını uygulayan Avrupa dışı bir ülke tarafından verilmiş, Bakanlığın kabul ettiği bir GMP sertifikası, eğer bu da yoksa CEP sertifikası, buda yoksa DMF istenmelidir.

Bakanlık Cevap: GMP sertifikası ile CEP sertifikası ve DMF birbirinden farklı hususlardır. Bu paragraftan tam olarak ne talep edildiği anlaşılamamıştır.

Visad cevap: Hammadde için istenen belgeler: CEP veya DMF, QP beyanı olmalıdır. Bu belgeler sağlandıktan sonra istenen GMP belgesinin CEP belgesi gibi kopyasının sunulması yeterli olmalıdır.

AB dosyalarında GMP belgelerinin kopyaları kabul edilmektedir. Özellikle bu sebeple GMP belgesinin çift onaylı temini çok ciddi güçlükler yaratmaktadır.

Bitmiş ürün GMP belgeleri yönetmelikte belirtildiği şekilde çift onaylı olarak temin edilecektir.

Bakanlık Cevap: Belirtilen husus nedeniyle işlerin aksamaması için, daha sonra orjinalleri Bakanlığımıza sunulmak kaydıyla, aktif madde GMP belgelerinin fotokopisi kullanılabilir. 

* TSE-BSE ari Belgesi (etkin madde hayvansal orijinli hammadde içeriyor ise)

Visad Öneri:TSE-BSE deklarasyonu bölüm 2 içerisinde veriliyor. Deklarasyonu QP imzalıyor. Bu deklerasyon yeterli olmalıdır.

Bakanlık Cevap: TSE’den arilik, EMA nın bu konu ile ilgili olarak yayımladığı kılavuza uygun değerlendirmeleri içermelidir.

* Erişim Belgesi (Letter of Access).

Visad Öneri: Bu belgenin türkçe tercümesi sunulmamalıdır.

Bakanlık Cevap: uygundur.

* Etkin madde üreticisinin kalite taahhüdü (Letter of Commitment)

Visad Öneri: Bu belgenin türkçe tercümesi sunulmamalıdır.

Bakanlık Cevap: uygundur.

**Resmi belgeler hakkında gereklilikler:**

* GMP belgesi (ilgili ülkenin, ürünlerin izin ve kontrolünden sorumlu resmi otoritesince onaylanmış, imza ve onayları, apostil belgesi taşıyanlar hariç, Türk Konsolosluğunca doğrulanmış olmalıdır.)
* Noter onaylı GMP kopyası kabul ediliyor.
* Etkin maddenin adı mutlaka GMP belgesi üzerinde yazıyor olmalı. Eğer GMP üzerinde etkin madde adı yazmıyorsa GMP’nin alındığı ülkenin yetkili otoritesi “Bu GMP …….. etkin maddesi için verilmiştir” diye bir yazı verirse bu da kabul ediliyor.

Öneri: CEP –GMP, TSE/BSE, LOC LOA tercüme onayına gerek olmamalıdır.

Bakanlık Cevap: Zaten bu belgelerde çeviri istenmiyor.

Visad cevap: GMP ile ilgili açıklamalar 3. Maddede verilmiştir.

Bazı güncelleme dosyalarında GMP belgelerinin tercümesi eksiklik olarak firmalara bildirilmiştir. Bu nedenle açıklama talep edilmiştir.

Bakanlık Cevap: Yönetmeliğin 8. maddesi ikinci fıkrasına göre birinci fıkranın (ç), (k) ve (l) bentlerinde belirtilen belgeler Türkçe tercümeleri ile birlikte sunulmalıdır. Bakanlığımızca şimdiye kadar bazı belgelerin tercümeleri işlerin daha hızlı ilerlemesi açısından talep edilmemiştir. Ancak dosyası inceleyen uzmanın talebine göre bu belgelerin tercümesi de dosyaya eklenmelidir.

**Bölüm 2-C’de sunulan bilgiler**

  Tanım, moleküler yapı

  Etkin madde ile ilgili kristal formu ve çözünürlük katsayıları,

  Uygun durumlarda, pulverizasyon sonrasındaki partikül büyüklüğü,

  Su tutma durumu,

  Yağ/su ayrılım katsayısı,

  pK/pH değerleri ile ilgili bilgiler

  Spesifikasyonlar

* Üretim metodu (tüm aşamalar, malzemeler, malzemelerin kalitesi vs)

Visad Öneri:EMAD varsa bu bölüm refere edilebilir.

Bakanlık Cevap: uygundur.

* Her kritik aşamada yapılan testler, ara ürünlerin kalite ve kontrolü, proses validasyonu

Visad Öneri:EMAD varsa bu bölüm refere edilebilir.

Bakanlık Cevap: uygundur.

* Analitik metotlar

Visad Öneri:EMAD varsa bu bölüm refere edilebilir

Bakanlık Cevap: uygundur.

* Analitik metotların validasyonu

Visad Öneri:EMAD varsa bu bölüm refere edilebilir

Bakanlık Cevap: uygundur.

* İmpüriteler

  Seri analizleri (üreticiye ait 3 ardışık seriye ait analiz sertifikaları ve bitmiş ürün üreticisinin hammadde analiz sertifikaları)

  Etkin maddeye ait farmakope monografları

  Kap-kapak sistemi

  Hammadde temini ve analiz prosedürü,hammadde analiz metodu (aktif maddeyi bir bitmiş ürün üretiminde kullanan bitmiş ürün üreticisi tarafından hazırlanır)

* EMAD (DMF) (applicants part  CD içerisinde sunulmaktadır, restricted part  ise mutlaka bakanlıkla API üreticisi tarafından paylaşılmalı / restricted part pazarlama izni başvuru dosyasında da sunulabilir fakat bu  firmanın insiyatifindedir) (Eğer CEP belgesi yeterli bilgi içeriyor ise DMF sunulması gerekmemektedir). Çok fazla sayfa içerdiğinde CD olarak dosya içerisinde sunulabilir. ( EMAD bölümleri sadece CD ile verilmelidir)

Visad Öneri:Orijinal moleküllerde etkin madde tedarikçisi DMF’in açık ve kapalı kısmını da Bakanlığa kendi sunmak istiyor. Bu durumda Bakanlık dosyada gereken bölümlere “DMF açık ve kapalı kısmı etkin madde üreticisi tarafından Bakanlıklarına sunulacaktır” yazılmasını istemelidir.

**Bakanlık Cevap: Yurt dışında üretilen ürünler için uygundur.**

Bu kısma DMF koymuyoruz. DMF’i bölüm 1’e koyuyoruz. Etkin madde verifikasyonu bitmiş ürün üretim yeri tarafından yapıldığı için bu bölüme etkin madde üretim yeri ve bitmiş ürün üretim yerine ait analiz sertifikaları ile verifikasyonun yapıldığı monograf konulması yeterlidir. Bunların validasyonları da 2.D.2.’de olmalıdır

**EMAD için açıklama:**

* AB ve ülkemiz mevzuatına göre DMF verilmesi zorunlu bir uygulama değildir. Başvuru dosyası kılavuzuna göre aktif madde ile ilgili olarak tanım, moleküler yapı, üretim metodu (tüm aşamalar, malzemeler, malzemelerin kalitesi vs.), her kritik aşamada yapılan testler, ara ürünlerin kalite ve kontrolü, proses validasyonu, analitik metotların validasyonu, impüriteler (seviye, özellik, toksisite), stabilite, farmakopeye/spesifikasyona uygunluk bilgilerinin verilmesi gerekmektedir.

Visad öneri: Ektoparaziter ürünlerde kullanılan etkin maddelerde üreticiler yukarıdaki tüm bilgileri sunabilirken proses validasyonu sunamamaktadır. Bu konu ile ilgili Bakanlığın yaklaşımının ne olacağına açıklık getirilmesini istemekteyiz.

Bakanlık Cevap:Ektoparaziter aktif maddelerin proses validasyonu sunmasına gerek olmadığına dair bir dayanak bulunamamıştır. Bu nedenle uygun bir gerekçe ve dayanağa ihtiyaç vardır.

* Vitamin ve mineral grubu etken maddelerde, kılavuzda belirtilen ve gerekli olan tüm bilgiler konduğu takdirde EMAD-DMF adı altında bir dosya sunmaya gerek olmamaktadır.

Visad cevap: Bu konuda Bakanlığın yorumlarını beklemekteyiz.

Bakanlık Cevap :EMAD zaten zorunlu bir prosedür değildir. Önemli olan aktif maddelerle ilgili talep edilen bilgilerin verilmiş olmasıdır.

**Bölüm 2 D’de sunulan bilgiler**

* Farmakopede yer alan hammaddelerin analiz metodları için verifikasyon protokol ve raporu (Farmakopede yazıllı bir metodun kullanılabilmesi için, metodun ilgili laboratuvar ve hammadde için verifikasyonu yapılmalıdır.) Farmakopede yer almayan maddeler için ise analitik metod validasyonu yapılır

Visad cevap: Bu konuda Bakanlığın yorumlarını beklemekteyiz.

Bakanlık Cevap: tespit doğrudur

**Bölüm 2E-1’de sunulan bilgiler**

* Etkin madde stabilite verileri (stabilite sonuçları 3 ardışık seri toplam raf ömrünü karşılayacak şekilde ve imzalı şekilde sunulmalıdır)

Visad Öneri:Bölüm 1 hammadde dokümanlarının refere edilmesi yeterlidir.

Bakanlık Cevap: uygundur.

Visad öneri: Ektoparaziter ürünlerde uzun dönem stabilite verileri sunulmamaktadır. Bunun yerine CIPAC’a uygun hızlandırılmış stabilite verileri sunulmaktadır. Bu konuda Bakanlığın yorumlarını beklemekteyiz.

Bakanlık Cevap:Bu çalışmaların sunulmasına gerek olmadığı veya CIPAC a uygun verilerin yeterli olacağına dair bir dayanak bulunamamıştır. Bu nedenle uygun bir gerekçe ve dayanağa ihtiyaç vardır.