



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

BAŞVURU SAHİPLERİNE BİLDİRİM

CİLT 2B

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

Nisan 2022

ÇEŞİTLEME BAŞVURULARI İLE VARYASYON BAŞVURULARININ SINIFLANDIRILMASINA DAİR KILAVUZ

Giriş

Bu kılavuz 11 Aralık 2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ve 18 Aralık 2021 tarihli ve 31693 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik’e göre ruhsatlandırılmış ürünlerle ilgili yapılması düşünülen yeni bir başvurunun çeşitleme başvurusu ya da varyasyon başvurusu olup olmadığına karar verilebilmesi amacı ile hazırlanmıştır.

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

1. Etkin madde/maddelerdeki değişiklikler,
2. Yitilik, farmasötik şekil ve uygulama yolundaki değişiklikler.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin Ek-1’inde belirtilen durumlarda yapılacak tüm başvurular, ilişkili olduğu ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün ilk ruhsatlandırıldığı prosedür ile aynı doğrultuda değerlendirilir. Çeşitleme başvurusunun uygun bulunması halinde, ya eski ruhsat iptal edilerek yeni bir ruhsat düzenlenir ya da ek farklı bir yeni ruhsat düzenlenir.

Çeşitleme başvurusuna tipik bir örnek olarak Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin Ek-1 kısmında 1(ç)’ye dâhil edilebilecek etkililik/güvenlilik karakteristiklerinin önemli ölçüde farklı olmadığı farklı bir kaynaktan yeni bir ana hücre bankası dahil olmak üzere antijeni veya kaynak materyali üretmek için kullanılan vektörün modifikasyonudur.

Etkin maddede değişiklik olmasına rağmen çeşitleme başvurusu olmayan istisnalar şunlardır: Gripe karşı mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik bir aşının etkin maddesindeki değişiklikler, bir serotip, suş, antijen veya serotip kombinasyonunun değiştirilmesi veya eklenmesi. Bunlar etkin maddede bir değişiklik ile ilgili olmalarına rağmen, bu tip değişiklikler için Tip II varyasyon başvurusu yapılmalıdır.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin Ek-1 kısmında verilmesine rağmen **farmasötik şekil ve yitilik** değişikliği ile ilgili yapılabilecek çeşitleme başvuruları ile varyasyonlar karışabileceği için, bu terimler hakkında ortak bir anlayış oluşturmak gereklidir.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmeliğin uygulanmasını kolaylaştırmak amacıyla, yukarıda belirtilen terimlerin uyumlu ve standart kullanımının sağlanması için Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Hizmetleri Direktörlüğü (EDQM) tarafından yayınlanan Avrupa Farmakopesi “Standart Terimler Giriş ve Kullanım Kılavuzu”na uyumlu olmalıdır.¹

¹https://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_introduction_and_guidance_for_use.pdf

Bu kılavuz, yalnızca Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik doğrultusunda yapılan varyasyon prosedürleri ile ilişkilidir. Özellikle, bu Kılavuzdaki yitilik tanımı, tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), ambalaj ve Kullanma Talimatı (KT)'nda yer alan yitiliği ifade etmez. Yitiliğin uygun ifadesi, ilgili beşeri tıbbi ürüne bağlıdır ve ürünün doğru kullanımına izin vermelidir. Ürün bilgileri (ad, KÜB, ambalaj ve KT) uygun yitilik ifadesini taşımalıdır. Bununla birlikte, uygun olduğu durumlarda (örneğin ücretler) aşağıdaki tanımları diğer düzenleyici kararlara uygulamak (kısmen) her otoritenin takdirindedir.

A) Tanımlar ve ilkeler

1) Farmasötik şekil

EDQM tarafından yayınlanan Avrupa Farmakopesi “Standart Terimler Giriş ve Kullanım Kılavuzu”na uyumlu olmalıdır. Avrupa Farmakopesi “Standart Terimler Giriş ve Kullanım Kılavuzu”na (*Standard Terms Introduction and Guidance for use*) göre, dozaj şekli ve farmasötik şekil terimleri aşağıdaki gibi tanımlanır:

Dozaj şekli:

Farmasötik doz şekli. (Not: 'Dozaj şekli' ve 'Farmasötik doz şekli' eşanımlıdır.)

Farmasötik doz şekli:

Hastaya verilmesi amaçlanan etkin maddeyi/maddeleri veya yardımcı madde/maddeleri içeren fiziksel görünüm veya ürün olarak tanımlanır (Not 1: 'Farmasötik doz şekli' ve 'Dozaj şekli' eşanımlıdır. Not 2: 'Farmasötik doz şekli', tarif ettiği ürüne bağlı olarak, uygulanabilir doz şekline veya üretilmiş doz şekline atıfta bulunabilir').

Farmasötik şekil:

Farmasötik doz şekli, kombine farmasötik doz şekli veya kombine terim.

Farmasötik doz şekli üretilen ürünü (yani, üretici tarafından ambalajdasunulan ürün, sunum şekli) veya farmasötik ürünü (yani, herhangi bir gerekli dönüşüm gerçekleştirildikten sonra hastaya verilmesi amaçlanan ürün) tanımlamak için bir kullanılır. Farmasötik şekil, üretici tarafından sunulan bir farmasötik ürünün şekli (sunum şekli) ve fiziksel şekli içeren uygulanan şeklinin (uygulama şekli) bir kombinasyondur.

Üretilen ürünü tanımlamak için kullanıldığında, üretilen doz şekli olarak adlandırılabilir; farmasötik ürünü tarif ederken, uygulanabilir doz şekli olarak anılabilir.

Standart Terimler Veritabanı² ve Avrupa Farmakopesi Standart Terimleri ve Türkçe Karşılıkları³ üretilen doz şekilleri ile uygulanabilir doz şekilleri arasında açıkça ayırım yapmaz. Bununla birlikte, 'enjeksiyonluk çözelti için toz' gibi imal edilmiş bir doz şeklini temsil eden bir terim için, 'enjeksiyonluk çözelti için' sözcükleri, bir sulandırmanın gerekli olduğunu ve elde edilen uygulanabilir doz şeklinin "enjeksiyon için çözelti" olduğunu belirtir.

² <https://standardterms.edqm.eu/>

³ Avrupa Farmakopesi Standart Terimleri ve Türkçe Karşılıkları, Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(4): 38-93

EDQM'in "Standart Terimler - Standart terimlerin tanıtımı" § 6.2 / xii'sine göre, özel bir kap, kapak veya uygulama cihazının beşeri tıbbi ürünün doğru uygulanması için gerekli olduğu durumlarda bazen kombine terimler gereklidir; kapak veya uygulama cihazı, iç ambalajın ayrılmaz bir parçası olabilir. Bu, örneğin kullanıma hazır şırıngalar, kullanıma hazır kalemler, inhalasyon için basınçlı preparatlar ve tek doz göz preparatları için geçerlidir. Bu nedenle, bu özel iç ambalajlar genellikle farklı farmasötik şekiller olarak kabul edilir ve böyle bir iç ambalajda yapılan bir değişiklik, başkasıyla değiştirilmesi veya başka bir iç ambalaj ilave edilmesi, ruhsat çeşitleme başvurusu ile sonuçlanacaktır.

2) Yitilik

- Etkin madde açısından kantitatif bileşim yitiliği temsil eder. Yitilik kavramı ve konsantrasyon kavramı doğal olarak bağlantılıdır. Yitilik, birim başına doz veya konsantrasyon olarak tanımlanabilen farmasötik şekildeki etkin madde miktarını temsil eder. Konsantrasyon, yitiliğin geleneksel olarak bu şekilde ifade edildiği ürünler için kütle başına birimi (örn. 250 mg/g) veya birim hacmi (örn. 2 mg/mL) veya yüzde (örn. %5) olarak belirtilebilir. Bu kılavuzun amaçları doğrultusunda: Tek doz preparatların toplam kullanımı için yitilik, birim doz başına etkin madde miktarı olarak tanımlanır.
- Tek doz preparatların kısmi kullanımı için yitilik, uygun olduğu şekilde mL başına, püskürtme başına, damla başına, kg başına, m² başına etkin madde miktarı olarak ifade edilen konsantrasyon olarak veya yüzde olarak tanımlanır.
- Çok dozlu preparatlar için yitilik, uygun olduğu şekilde mL başına, püskürtme başına, damla başına, kg başına, m² başına etkin madde miktarı olarak ifade edilen konsantrasyon olarak tanımlanır.
- Rekonstitüsyon için toz (oral çözelti veya süspansiyon hazırlamak için toz, enjeksiyonluk çözelti için toz, vb.) için yitilik, çok dozlu veya tek dozlu kısmi kullanım preparatları için önerilen hacimde ve sıvıda çözeltisinin veya süspansiyonunun hazırlanmasından sonraki (rekonstitüsyon) konsantrasyon olarak; buna ilaveten toplam kullanım tek seferde veriliyor ise kaptaki toplam miktar olarak tanımlanır.
- Konsantre çözeltiler (tek dozlu, kısmi kullanım veya çok dozlu) enjeksiyon veya infüzyon için yitilik seyreltmeden önce çözeltinin konsantrasyonu olarak tanımlanır.
- Konsantre için (tek dozluk, toplam kullanım) yitilik kaptaki toplam miktar olarak tanımlanır.
- Transdermal preparatlar için tek dozluk sistemik kullanım için (örn. transdermal yamalar) yitilik, birim zamanda transdermal preparattan salınan etkin madde miktarı olarak tanımlanır.
- Kutanöz kullanım için preparatlar (örn. deriye uygulanan yamalar, ilaçlı flasterler) tek doz için yitilik preparattaki toplam etkin madde miktarı olarak tanımlanır.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik Ek-1'inde tanımlandığı gibi farklı bir yitilik (yukarıda tanımlandığı şekilde) veya etkin maddede/maddelerde yapılan diğer değişiklikler için bir çeşitleme başvurusu yapılır. Çeşitleme başvurusu sonucunda yeni bir ruhsat düzenleneceği durumlarda ruhsat sahibinin talebine

istinaden, mevcut ruhsat geçerliliğini korumaya devam edebilir ya da mevcut ruhsat iptal edilebilir.

a) Tek doz preparatlar

Tek doz preparatlar ürüne özel bir kapta (saşe, flakon, kullanıma hazır şırınga, ampul, küçük şişe) sunulur.

Tek dozluk bir kap, tek bir uygulama olarak toplam veya kısmi kullanıma yönelik miktarda preparat içerir. Bu tanım aşağıda belirtilen hususları kapsar:

i) Tek kaptaki etkin madde miktarının toplamda ("toplam kullanım") tek bir uygulama olarak verileceği şekilde tasarlanmış tıbbi ürünler,

ii) Tek bir uygulamada kullanılması amaçlanan belirli bir miktarı içeren tıbbi ürünler. Uygulanacak doz genellikle tekil hasta bazında hesaplanır (mg/kg vücut ağırlığı olarak, mg/m²) ve preparatın kullanılmayan kısmı atılmalıdır ("kısmi kullanım"). Sunum uygun bir ölçüm cihazı ile sağlanabilir.

b) Çok doz preparatlar

İki veya daha fazla doz içeren ve genellikle uygun bir ölçüm cihazı (kaşık, dereceli boş şırınga, dozlama kabı) ile uygulanan çok dozlu bir kapta (şişe, tüp, büyük flakon, kalem kartuşu) sunulan preparatlardır.

Bu preparatlar genellikle yardımcı maddeler (örn. koruyucular) açısından eşdeğer bir tek doz preparattan farklı bir bileşime sahip olacaktır. Çok dozdan tek doza geçiş veya tam tersi genellikle bir çeşitleme uygulamasıyla sonuçlanır (hem ekleme hem de değiştirme için).

3) Ambalaj büyüklüğü (Sunum)

Sunum, kabın boyutunu (dolum hacmi/dolum ağırlığı) ve/veya ambalaj büyüklüğünü içerir. Ambalaj büyüklüğü, dış ambalaj başına tablet sayısı, saşe sayısı, ampul sayısı vb.'ye eşittir.

Farklı bir ambalaj büyüklüğünün eklenmesi (parenteraller dahil), halihazırda onaylanmış ambalaj büyüklükleri aralığında ya da dışında olduğuna bağlı olarak sınıflandırılan bir varyasyondur. Bir ambalaj büyüklüğünün dosyadan çıkarılması da bir varyasyondur.

Parenteral olmayan çok dozlu (veya tek dozlu, kısmi kullanım) ürünlerin dolum ağırlığı/dolum hacmindeki bir değişiklik bir varyasyondur. Biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler de dahil olmak üzere steril çok dozlu (veya tek dozlu, kısmi kullanım) parenteral tıbbi ürünlerin dolum hacmi/dolum ağırlığındaki bir değişiklik bir varyasyondur.

4) Uygulama yolu

Uygulama yolu, EDQM Standart Terimleri Veritabanı ve Türk Farmakope Dergisi'nde tanımlanmıştır. Bir beşeri tıbbi ürün, birden fazla uygulama yoluna yönelik olabilir.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik Ek-1'e göre, uygulama yolunun değiştirilmesi veya uygulama yolu eklenmesi, aşağıdaki açıklamanın da dahil edildiği bir çeşitleme başvurusu ile sonuçlanır:

'Parenteral uygulama için intra-arteriyel, intravenöz, intramusküler, subkütan ve diğer yollarının ayırt edilmesi gerekir.'

5) Tıbbi cihazların dâhil edilmesi

İç ambalajın entegre bir parçası olmayan bir ölçüm veya uygulama cihazının eklenmesi veya başkasıyla değiştirilmesi bir varyasyondur. Örnek olarak ölçülü doz inhalasyon aletleri için "ara parça" (*spacer*) cihazına ilave veya başkasıyla değiştirilmesi veya yitilik ifadesinin bir değişikliğinin buna eşlik etmesi gerekmedikçe iç ambalajın entegre bir parça olmayan ölçüm veya uygulama cihazlarının çıkarılması verilebilir. Bu durum ayrıca iğnelerin, flasterlerin, alkollü bezlerin eklenmesini veya değiştirilmesini de içerebilir. Ancak yitilikte, farmasötik şekilde veya uygulama yolunda bir değişikliği gerektiren iç ambalajın entegre bir parçası olan bir cihazın eklenmesi veya değiştirilmesi veya modifikasyonu bir çeşitleme başvurusunun sunulmasını gerektirir.

B) Örnekler:

Notlar:

- Aşağıdaki örnekler, bir yitilik veya farmasötik şeklin hem yerine geçenleri hem de ilaveleri için geçerlidir.
- ÇB = çeşitleme başvurusu
- Verilen örnekler Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik ve Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Tablo şu şekilde okunur:

Örnek 1:

- İlk sütun durumu açıklar: 100 mg'lık bir tablet için mevcut ruhsat ("-den/-dan") için ruhsat sahibi ek bir 500 mg tablet için başvurur ("-a/-e").
- İkinci sütun, yukarıda verilen tanımları uygulayarak, bir çeşitleme başvurusu veya varyasyon olarak sınıflandırma için karşılaştırılacak "yitilikleri" gösterir.
- Üçüncü sütun, 500 mg tablet için izlenecek prosedürü verir.

Örnekler			Sadece ÇB/ Varyasyon olarak sınıflandırma için "Yitilik"	ÇB/Varyasyon olarak Sınıflandırma
A. ORAL PREPARATLAR				
Katı – Tek doz, toplam kullanım				
1. Tabletler	-dan -a	100 mg 500 mg	100 mg 500 mg	ÇB
2. Granüller (saşe)	-dan -a	1 g 2 g	1 g 2 g	ÇB
Katı – Çok doz				
3. Granüller (şişe)	-dan -a	100 mg/5g (kaşık) 500 mg/5g	20 mg/g 100 mg/g	ÇB
	-dan -a	500 g şişe 1000 g şişe (100 mg/g)	100 mg/g 100 mg/g	Varyasyon
Katı – Sabit kombinasyonlar				
4. Tabletler (Sabit kombinasyon)	-dan -a	5 mg X / 10 mg Y 10 mg X / 20 mg Y 5 mg X / 10 mg Y 5 mg X / 20 mg Y	5 mg / 10 mg 10 mg / 20 mg 5 mg / 10 mg 5 mg / 20 mg	ÇB ÇB
5. Tabletler (Oral kontraseptifler)	-dan -a	12 tablet X + 12 tablet Y + 4 tablet Plasebo 16 tablet X + 12 tablet Y veya tersi		ÇB
Yarı katı – Çok doz				
6. Jel	-dan -a	20 mg/g 100mg/g	20 mg/g 100 mg/g	ÇB
	-dan -a	20 gr kavanoz 30 g kavanoz (100 mg/g)	100 mg/g 100 mg/g	Varyasyon
Oral çözelti / süspansiyon için toz – Tek doz, toplam kullanım				
7. Oral çözelti için toz (saşe)	-dan -a	100 mg (2 ml'ye) 200 mg (2 ml'ye)	100 mg 200 mg	ÇB
	-dan -a	100 mg (2 ml'ye) 200 mg (4 ml'ye)	100 mg 200 mg	ÇB

Oral çözelti / süspansiyon için toz – Çok doz				
8. Oral süspansiyon için toz (şişe)	-dan -a	10 g (200 ml'ye) 20 g (200 ml'ye)	50 mg/ml 100 mg/ml	ÇB
	-dan -a	10 g (200 ml'ye) 20 g (400 ml'ye)	50 mg/ml 50 mg/ml	Varyasyon
Kullanıma hazır sıvı – Tek dozluk, toplam kullanım				
9. Oral çözelti (saşe)	-dan -a	100 mg/5 ml 200 mg/5 ml	100 mg 200 mg	ÇB
	-dan -a	100 mg/5 ml 200 mg/10 ml	100 mg 200 mg	ÇB
Kullanıma hazır sıvı – Çok dozluk				
10. Oral çözelti (şişe)	-dan -a	500 mg/50 ml 1000 mg/50 ml	10 mg/ml 20 mg/ml	ÇB
	-dan -a	500 mg/50 ml 1000 mg/100 ml	10 mg/ml 10 mg/ml	Varyasyon
B. PARENTERAL PREPARATLAR				
Kullanıma hazır sıvı – Tek doz, toplam kullanım				
11. Enjeksiyonluk çözelti (kullanıma hazır şırınga)	-dan -a	100 mg/1 ml 200 mg/1 ml	100 mg 200 mg	ÇB
	-dan -a	100 mg/1 ml 200 mg/2 ml	100 mg 200 mg	ÇB
	-dan -a	100 mg/1 ml 100 mg/0,5 ml	100 mg 100 mg	Varyasyon
	-dan -a	100 mg/1 ml 100 mg/0,5 ml	100 mg 100 mg	Varyasyon
Kullanıma hazır sıvı – Çok doz veya Tek doz, kısmi kullanım				
12. Enjeksiyonluk çözelti (flakon)	-dan -a	500 mg/50 ml 1000 mg/50 ml	10 mg/ml 20 mg/ml	ÇB
	-dan -a	500 mg/10 ml 1000 mg/20 ml	50 mg/ml 50 mg/ml	Varyasyon
	-dan	50 mg/5 ml	10 mg/ml	Varyasyon

	-a	100 mg/10 ml	10 mg/ml	
Kullanıma hazır sıvı – Tek dozluk, toplam kullanımdan Tek dozluk, kısmi kullanıma				
13. Enjeksiyonluk çözelti (kullanıma hazır flakon)	-dan	40 mg/0,8 ml (tek dozluk, toplam kullanım)	40 mg	ÇB
	-a	40 mg/0,8 ml (tek dozluk, kısmi kullanım)	50 mg/ml	
14. Enjeksiyonluk çözelti	-dan	Flakon		
	-a	Kullanıma hazır şırınga (aynı konsantrasyon)		ÇB
	-dan	Flakon		ÇB
	-a	Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi (aynı konsantrasyon)		
	-dan	Kullanıma hazır şırınga		ÇB
	-a	Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi (aynı konsantrasyon)		
15. Enjeksiyonluk çözelti	-dan	Flakon		Varyasyon
	-a	Ampul (aynı konsantrasyon)		
	-dan	Ampul-plastik		Varyasyon
	-a	Ampul-cam (aynı konsantrasyon)		
16. Enjeksiyonluk çözelti	-dan	Flakon		
	-a	Kartuş (aynı konsantrasyon)		Varyasyon
	-dan	Kartuş		
	-a	Tek kullanımlık kalem kartuşu (aynı konsantrasyon ve kartuş)		Varyasyon
	-dan	Kartuş		
	-a	Yeniden kullanılabilir kalemdeki kartuş (kalem ruhsatta belirtilir) (aynı konsantrasyon ve kartuş)		Varyasyon
	-dan	Kartuş		ÇB

	-a	Kullanıma hazır kalem		
17. Toz + Çözücü	-dan	Çözücü flakonu		Varyasyon
	-a	Çözücü kullanıma hazır şırınga (aynı konsantrasyon)		
Rekonstitüsyon için toz – Tek dozluk, toplam kullanım				
18. Enjeksiyonluk çözelti için toz	-dan	100 mg (2 ml'ye)	100 mg	ÇB
	-a	200 mg (2 ml'ye)	200 mg	
	-dan	250 IU (5 ml'ye)	250 IU	ÇB
	-a	500 IU (5 ml'ye)	500 IU	
	-dan	100 mg (2 ml'ye)	100 mg	ÇB
	-a	200 mg (4 ml'ye)	200 mg	
	-dan	3 g (5 ml'ye)	3 g	Varyasyon
	-a	3 g (10 ml'ye)	3 g	
Rekonstitüsyon için toz – Çok dozlu veya tek doz kısmi kullanım				
19. İnfüzyonluk çözelti için toz veya infüzyonluk çözelti için konstantre için toz	-dan	500 mg (50 ml'ye)	10 mg/ml	ÇB
	-a	1000 mg (50 ml'ye)	20 mg/ml	
	-dan	200 IU (100 ml'ye)	2 IU/ml	ÇB
	-a	600 IU (200 ml'ye)	3 IU/ml	
	-dan	500 mg (50 ml'ye)	10 mg/ml	Varyasyon
	-a	1000 mg (100 ml'ye)	10 mg/ml	
İnfüzyonluk çözelti için konsantre - Çok doz veya tek doz kısmi kullanım				
			SEYRELTMEDEN ÖNCE	
20. İnfüzyonluk çözelti için konsantre	-dan	1 g/10 ml	100 mg/ml	ÇB
	-a	2g/10ml	200 mg/ml	
	-dan	1 g /10 ml	100 mg/ml	Varyasyon
	-a	2g/20ml	100 mg/ml	
İnfüzyonluk çözelti için konsantre - tek doz, toplam kullanım				

21. İnfüzyonluk çözelti için konsantre	-dan	100mg/1ml	100mg	ÇB	
	-a	200mg/1ml	200mg		
	-dan	100mg/1ml	100mg	Varyasyon	
	-a	100mg/0.5ml	100mg		
	-dan	1200mg/20ml	1200mg	ÇB	
	-a	900mg/15ml	900mg		
C. LOKAL PREPARATLAR					
Deri için Yarı Katı – Çok doz veya Tek doz, kısmi kullanım					
22. Krem	-dan	20 mg/g	20 mg/g	ÇB	
	-a	100 mg/g (saşe)	100 mg/g		
	-dan	20mg/g	20 mg/g	Varyasyon	
	-a	40 mg/2g (saşe)	20 mg/g		
	-dan	20g tüp (100 mg/g)	100 mg/g	Varyasyon	
	-a	30 g tüp (100 mg/g)	100 mg/g		
Topikal – Tek dozluk, toplam kullanım					
23. Lokal kullanım için deri yaması	-dan	10 cm x 10 cm yamada 100 mg	100 mg	ÇB	
	-a	10 cm x 10 cm yamada 200 mg	200 mg		
	-dan	10 cm x yamada 100mg	100 mg	Varyasyon	
	-a	5 x yamada 10cm 100 mg	100 mg		
	24. Sistemik kullanım için transdermal yama	-dan	2 mg	25 µg/24 saat	ÇB
		-a	3 mg	30 µg/24 saat	
-dan		2 mg	25 µg/24 saat	Varyasyon	
-a		2.5 mg	25 µg/24 saat		
Göz preparatları, kullanıma hazır sıvı – Çok doz veya Tek doz, kısmi kullanım					
25. Göz damlaları, Çözelti	-dan	Çok doz:		ÇB	
	-a	50 mg/5 ml	10 mg/ml		
	-dan	100 mg/5 ml	20 mg/ml	Varyasyon	
	-a	50 mg/5 ml	10 mg/ml		
	-dan	100 mg/10 ml	10 mg/ml		
	-a	100 mg/10 ml	10 mg/ml		

	-dan -a	Tek Doz: 10 mg/0.5 ml 20 mg/0.5 ml	20 mg/ml 40 mg/ml	ÇB
Lokal preparatlar – sadece kabın değiştirilmesi				
26. Deri spreyi	-dan -a	Sprey pompalı kap Basınçlı kap		ÇB
27. Krem	-dan -e	Kavanoz Tüp		Varyasyon
D. İNHALASYON PREPARATLARI				
Kullanıma hazır sıvı- Çok doz				
28. Basınçlı inhalasyon çözeltisi	-den -e	5 mg/aktüasyon 10 mg/ aktüasyon	5mg/aktüasyon 10mg/aktüasyon	ÇB
	-den -e	60 aktüasyon Kap başına 100 aktüasyon (5 mg/aktüasyon için)	5mg/aktüasyon 5mg/aktüasyon	Varyasyon
Toz – Tek doz, toplam kullanım				
29. İnhalasyon tozu, sert kapsül	-dan -a	1 mg 2 mg	1 mg/aktüasyon 2 mg/aktüasyon	ÇB
Toz – Çok doz				
30. İnhalasyon tozu	-den -e	6 mg/aktüasyon 12 mg/aktüasyon	6 mg/aktüasyon 12mg/aktüasyon	ÇB
	-den -e	60 aktüasyon Kap başına 100 aktüasyon(6 mg/ aktüasyon için)	6 mg/aktüasyon 6 mg/aktüasyon	Varyasyon
İnhalasyon preparatları – sadece kabın değiştirilmesi				
31.İnhalasyon tozu	-den -e	Sert kapsül Disk		ÇB
İtici gaz değişikliği				

32. Yeni itici gaz, etkin madde(ler)de kantitatif değişiklik veya biyoyararlanımdaki değişiklik, veya farklı doz programı veya aktüasyon başına içerik, veya farklı farmasötik şekil				ÇB
33. Yeni itici gaz, aynı etkin madde(ler) ve yardımcı maddeler ve aynı farmasötik şekil				Varyasyon
E. REKTAL veya VAJİNAL KULLANIM İÇİN PREPARATLAR				
<i>(Yarı)-katı, sıvı kullanıma hazır – Tek doz, toplam kullanım</i>				
34. Supozituar	-dan -a	100 mg 200 mg	100 mg 200 mg	ÇB
<i>(Yarı)-katı, sıvı kullanıma hazır – Çoklu doz</i>				
35. Vajinal krem	-dan -a -dan -a	20 mg/g 100 mg/g 20 gr tüp 30 g tüp (100 mg/g)	20 mg/g 100 mg/g 100 mg/g 100 mg/g	ÇB Varyasyon