

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan:

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER RUHSATLANDIRMA YÖNETMELİĞİ

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1 – (1) Bu Yönetmeliğin amacı; beşeri tıbbi ürünlerin istenen etkililik ve güvenliliğe ve gereken kaliteye sahip olmalarını sağlamak üzere, ruhsatlandırma işlemlerinde uygulanacak usul ve esaslar ile ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürünlere ilişkin uygulamaları belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 – (1) Bu Yönetmelik, endüstriyel olarak hazırlanmış veya endüstriyel proses içeren bir yöntemle üretilmiş olan beşeri tıbbi ürünler ile bunlar için ruhsat başvurusunda bulunan veya ruhsat verilmiş olan gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

(2) Bu Yönetmelik;

a) Sadece bir hasta için reçeteye göre eczanede hazırlanan majistral olarak adlandırılan her türlü tıbbi ürünü,

b) Bir farmakopenin formüllerine uygun olarak eczane tarafından doğrudan hastaya sunulmak amacıyla hazırlanan ofisinal olarak adlandırılan her türlü tıbbi ürünü,

c) 13/4/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik hükümleri saklı kalmak kaydıyla araştırma ve geliştirme çalışmalarında kullanılması amaçlanan tıbbi ürünleri,

ç) Yetkili üretici tarafından ileri işlemlerde kullanılması amaçlanan yarı mamul ürünleri,

d) Kapalı kaynak halinde hazırlanan her türlü radyonüklidleri,

e) Endüstriyel proses içeren bir yöntemle hazırlanmış olan plazma ve plazma ürünleri hariç, insan orijinli tam kan, plazma veya kan fraksiyonlarını,

f) Geleneksel bitkisel tıbbi ürünleri,

g) Homeopatik tıbbi ürünleri,

ğ) Özel tıbbi amaçlı gıdaları,

h) İleri tedavi tıbbi ürünlerini,

kapsamaz.

(3) Tüm özellikleri dikkate alındığında, bir ürünün beşeri tıbbi ürün tanımına ve diğer ilgili mevzuat kapsamındaki bir ürün tanımına girebileceği konusunda şüphe olması durumunda, bu Yönetmeliğin hükümleri geçerlidir.

Dayanak

MADDE 3 – (1) Bu Yönetmelik; 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin birinci fıkrasının (k) bendi, 11/4/2007 tarihli ve 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanununun 6 ncı maddesi ile 15/07/2018 tarihli ve 4 sayılı Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesinin 508 inci ve 796 ncı maddeleri hükümlerine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4 – (1) Bu Yönetmelikte geçen;

- a) Ambalaj bilgileri: İç veya dış ambalaj üzerindeki bilgileri,
- b) Beşeri tıbbi ürün:
 - 1) İnsanlardaki hastalığı tedavi edici veya önleyici özelliklere sahip olarak sunulan veya,
 - 2) Farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstererek fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek veya değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla insanlarda kullanılan veya insana uygulanan, madde veya maddeler kombinasyonunu,
- c) Beşeri tıbbi ürünün ismi: Beşeri tıbbi ürünün yaygın ismi ile karışmasını engelleyecek şekilde icat edilmiş olan ticari ismini veya beşeri tıbbi ürünün ruhsat veya izin sahibinin ismi veya ticari marka ile birlikte verilen yaygın veya bilimsel ismini,
- ç) Beşeri tıbbi ürünün kullanımı ile ilgili riskler:
 - 1) Hastaların sağlığı veya halk sağlığı bakımından beşeri tıbbi ürünün kalite, güvenilirlik ve etkililiğiyle ilgili riskleri veya,
 - 2) Çevre üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilecek riskleri,
- d) Beşeri tıbbi ürünün yitiliği: Farmasötik şekle bağlı olarak, beşeri tıbbi ürünün her bir dozaj biriminin, birim hacminin veya birim ağırlığının içerdiği etkin madde/maddelerin kantitatif miktarını,
- e) Bitkisel drog: Kullanılan tıbbi bitkilerin binominal sisteme göre verilmiş botanik adı, cins, tür, alt tür, varyete, otörü ve kullanılan bitki kısmının bilimsel adı ile beraber verilmek üzere işlem görmemiş hâlde çoğunlukla kurutulmuş, bazen taze, bütün, parçalanmış veya kesilmiş bitkileri veya bitki parçalarını, algleri, mantarları, likenleri ve özel bir işleme tabi tutulmamış bazı eksudatları,
- f) Bitkisel preparat: Bitkisel drogların ekstraksiyon, distilasyon, sıkma, fraksiyonlama, saflaştırma, yoğunlaştırma veya fermantasyon gibi işlemlere tabi tutulmaları sonucunda elde edilmiş olan ufalanmış veya toz edilmiş bitkisel drogları, tentürleri, ekstreleri, uçucu yağları, özuları ve işlenmiş eksudatlar hâlindeki preparatları,
- g) Bitkisel tıbbi ürün: Etkin madde/maddeler olarak bir veya birden fazla bitkisel drogu, bitkisel preparatı ya da bu bitkisel preparatlardan bir veya birden fazlasının yer aldığı karışımları ihtiva eden tıbbi ürünü,
- ğ) Bitmiş ürün: Bütün üretim aşamalarından geçmiş, son ambalajı içinde kullanıma hazır beşeri tıbbi ürünü,
- h) Biyobenzer tıbbi ürün: Ruhsatlı bir referans biyolojik tıbbi ürün ile kalite, etkililik ve güvenilirlik açısından yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşeri tıbbi ürünü,
 - 1) Drog: Doğal kaynaklı ilaç hammaddesini,
 - i) Eşdeğer tıbbi ürün: Etkin madde/maddeler açısından referans tıbbi ürün ile aynı kalitatif ve kantitatif terkibe ve aynı farmasötik şekle sahip olan ve biyoeşdeğerliğinin uygun biyoyararlanım çalışmaları ile kanıtlandığı tıbbi ürünü, (Bir etkin maddenin farklı tuzları, esterleri, eterleri, izomerleri, izomer karışımları, kompleksleri veya türevleri, güvenilirlik veya etkililik açısından özellikleri belirgin şekilde farklı olmadığı sürece etkin madde ile aynı kabul edilirler. Böyle durumlarda, ruhsatlandırılmış etkin madde/maddelerin farklı tuzlarının, esterlerinin ya da türevlerinin güvenliliği veya etkililiğinin kanıtlanması için ilave bilgiler başvuru sahibi tarafından sunulur. Hemen salım sağlayan çeşitli oral farmasötik şekiller tek ve

aynı farmasötik şekil olarak değerlendirilir. Başvuru sahibinin eşdeğer tıbbi ürünle ilgili kılavuzlarda ayrıntılı olarak tanımlanan ilgili kriterleri yerine getirmesi durumunda biyoyararlanım çalışmaları sunmasına gerek yoktur.)

j) Etkin madde: Bir beşeri tıbbi ürünün üretiminde kullanılması planlanan, üretiminde kullanıldığında fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek veya değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstermek üzere ürünün etkin bileşeni olan madde ya da maddeler karışımını,

k) Farmakope: Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesini; bu farmakopelerin uygulanabilir olmadığı durumlarda ise Kurum tarafından uygun bulunan farmakopeyi,

l) Farmasötik şekil: Beşeri tıbbi ürünün kullanım amacına uygun olarak üretilmiş takdim şeklini,

m) Gümrük Birliği Alanı: Türkiye ile Avrupa Birliği arasında Gümrük Birliğini tesis eden 1/95 sayılı Ortaklık Konseyi Kararının 3 üncü maddesinin üçüncü fıkrasında tanımlanan Gümrük Birliği Gümrük Alanını,

n) Hibrit başvuru: Kısmen referans ürünün verileri ve kısmen de yeni ürüne ait çalışmalardan elde edilen veriler ile yapılan ruhsat başvurusunu,

o) İmmünolojik beşeri tıbbi ürün:

1) Kolera aşısı, BCG, çocuk felci aşılı ve çiçek aşısı gibi aktif bağışıklık oluşturmak için kullanılan ajanları, özellikle tüberkülin ve tüberkülin PPD, Schick ve Dick Testleri için toksinler ve brusella dâhil bağışıklık durumunu teşhis etmek için kullanılan ajanları, difteri antitoksini, anti-çiçek globülini, antilenfositik globülin gibi pasif bağışıklık oluşturmak için kullanılan ajanları içeren aşılı, toksinleri ve serumları veya,

2) Alerji oluşturan bir ajana karşı oluşan immünolojik cevapta spesifik kazanılmış değişikliği indüklemek veya tanımlamak niyeti ile kullanılan her türlü tıbbi ürün anlamındaki “alerjen ürünleri”ni veya,

3) Hayvanların (tavşan, at ve benzeri) kanından elde edilen ve insan immün sistemi üzerinde etki gösteren immünglobulin yapısındaki ürünleri,

kapsayan her türlü beşeri tıbbi ürünü,

ö) Kanun: 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununu,

p) Kan ürünü: İnsan kanı veya plazmasından endüstriyel yöntemlerle elde edilen ve özellikle albumin, immünoglobulin ve koagülasyon faktörleri gibi ürünleri içeren, etkin madde/maddeleri kan bileşenleri olan beşeri tıbbi ürünleri,

r) Kısa ürün bilgileri: Beşeri tıbbi ürünün sağlık mesleği mensuplarına yönelik olarak hazırlanmış yazılı bilgilerini,

s) Kit: Bitmiş radyofarmasötiği elde etmek için, genellikle uygulamadan önce, radyonüklidlerle birleştirilen veya yeniden oluşturulan her türlü preparatı,

ş) Kullanma talimatı: Beşeri tıbbi ürün ile birlikte sunulan, kullanıcı için hazırlanmış yazılı bilgileri,

t) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,

u) Lisansör firma:

1) İthal edilen beşeri tıbbi ürünün Türkiye’de ruhsatlandırılmasına ve satışına ilişkin gerçek ya da tüzel kişiyi yetkilendiren firmayı ya da,

2) Lisans ile imal edilen beşeri tıbbi ürünün Türkiye’de imaline, ruhsatlandırılmasına ve satışına ilişkin gerçek ya da tüzel kişiyi yetkilendiren firmayı,

ü) Madde: Kaynağı insan (insan kanı ve insan kanından elde edilen ürünler), hayvan (mikroorganizmalar, organ parçaları, hayvan salgıları, toksinler, ekstraler, kan ürünleri), bitki (mikroorganizmalar, bitkiler, bitkilerin bölümleri, bitki salgıları, bitki ekstraları), kimyasal (elementler, doğal olarak oluşan kimyasal materyaller, kimyasal değişiklik ya da sentez yoluyla elde edilen kimyasal ürünler) olabilen her türlü maddeyi,

v) Ortak pazarlanan ürün: Ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürün ile aynı kalitatif ve kantitatif terkibe ve aynı farmasötik şekle sahip olan, aynı üretim yerinde üretilen, ticari ismi hariç her açıdan tamamen aynı olan beşeri tıbbi ürünü,

y) Öncelik Değerlendirme Kurulu: Tedavide veya teşhiste ilk olan, yenilik getiren veya ilaca erişimin sürdürülebilirliğini veya ilacın topluma hızlı bir şekilde ulaşmasını temin etmek üzere halk sağlığı açısından ihtiyaç duyulan, stratejik önemi haiz beşeri tıbbi ürünlere ait başvurulara Kurum iş ve işlemlerinde öncelik verilmesi amacıyla oluşturulmuş; çalışma usul ve esasları ilgili kılavuz doğrultusunda belirlenen Kurulu,

z) Radyofarmasötik: Tıbbi amaçla kullanılmak üzere hazırlanan ve kullanıma hazır olduğunda, yapısında bir veya birden fazla radyonüklid içeren beşeri tıbbi ürünü,

aa) Radyonüklid: Çekirdeği kendiliğinden bozunmaya uğrayarak, bir veya birden çok iyonlaştırıcı radyasyon yayan radyoaktif nitelikli atomu,

bb) Radyonüklid jeneratör: İçeriğinde sabit bir ana radyonüklid bulunduran ve bu ana radyonüklidden elüsyon yoluyla veya diğer bir yöntemle elde edilebilen bir yavru radyonüklidin üretildiği ve radyofarmasötik ürünlerde kullanılan her türlü sistemi,

cc) Radyonüklid prekürsör: Uygulamadan önce bir başka maddenin radyoaktif işaretlenmesi için üretilen herhangi başka bir radyonüklidi,

çç) Referans tıbbi ürün: Bilimsel olarak kabul edilebilir etkililik, kalite ve güvenilirliğe sahip olduğu kanıtlanmış, etkin madde/maddeler açısından dünyada piyasaya ilk defa sunulmak üzere ruhsatlandırılmış veya izin verilmiş beşeri tıbbi ürünü,

dd) Ruhsat: Bir beşeri tıbbi ürünün belirli bir formül ile belirli bir farmasötik şekil ve yitilikte, kabul edilen ürün bilgilerine uygun olarak üretilip piyasaya sunulabileceğini gösteren, Kurum tarafından düzenlenen belgeyi,

ee) Ruhsat sahibi: Beşeri tıbbi ürünün ruhsatına sahip olan gerçek ya da tüzel kişiyi,

ff) Ruhsatlandırma: Bir beşeri tıbbi ürünün piyasaya sunulabilmesi için Kurum tarafından yapılan inceleme ve onay işlemlerini,

gg) Ruhsatlı beşeri tıbbi ürün: Kullanıma hazır şekilde, belirli bir ambalajda ve belirli bir isim ile piyasaya sunulmak üzere Kurum tarafından ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürünü,

ğğ) Seri (Parti): Bir beşeri tıbbi ürünün üretim sırasında tek bir üretim döngüsünde elde edilen ve homojenliğin sağlandığı miktarını,

hh) Uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN): Bir etkin maddenin Dünya Sağlık Örgütüncü kabul edilen veya önerilen, mülkiyete konu edilemeyen ve Dünya Sağlık Örgütü kuralları doğrultusunda marka tescilinde kullanılmaması gereken uluslararası ismini,

ıı) Üretim yeri: Ülkemizde bulunmayan veya az bulunan teknolojiler ile üretilen beşeri tıbbi ürünlerin Kurum tarafından başvuru bazında değerlendirildiği haller dışında beşeri tıbbi ürünün iç ambalajlama öncesi farmasötik şeklinin (bulk ürünün) üretildiği yeri,

ii) Yarar/risk dengesi: Bir ilacın, tedavi edici etkilerinin, hastaların sağlığı ya da halk sağlığı açısından oluşturduğu tüm kalite, güvenilirlik ve etkililik riskleri ile birlikte değerlendirilmesini,

jj) Yardımcı madde: Beşeri tıbbi ürünün terkiibinde yer alan etkin madde/maddeler ve ambalaj malzemesi dışında kalan maddeleri,

kk) Yaygın isim: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen INN veya INN'nin mevcut olmadığı hallerde, etkin maddenin bilimsel açıdan referans olarak kabul edilen klasik kaynaklarda geçen ismini, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Ruhsat Başvurusu

Ruhsat yükümlülüğü

MADDE 5 – (1) Bu Yönetmelik hükümlerine göre Kurum tarafından ruhsatlandırılmayan hiçbir beşeri tıbbi ürün piyasaya sunulamaz.

(2) Ruhsatlandırma; radyonüklid jeneratörler, kitler, radyonüklid prekürsör radyofarmasötikler ve endüstriyel olarak hazırlanmış radyofarmasötikler için de geçerlidir.

(3) Radyofarmasötik tıbbi ürünleri kullanmaya yetkili bir sağlık kuruluşunda, bu kuruluş veya yetkili kişi tarafından kullanımları sırasında üretim talimatlarına göre özellikle ruhsatlı radyonüklid jeneratörler, kitler veya radyonüklid prekürsörlerden hazırlanan radyofarmasötikler ile pozitron yayan radyonüklidler ve bunlardan elde edilen radyofarmasötikler için ruhsat aranmaz.

(4) Türkiye'de ruhsatı olmayan ancak etkililik ve güvenliliğinin dünyada veya Türkiye'de kanıtlandığını ve rutin kullanıma geçtiğini gösteren literatürün Kuruma sunulması ve Kurum tarafından uygun bulunması durumunda majistral radyofarmasötikler için kullanımın ilgili sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla ruhsat aranmaz.

(5) Daha önce izin verilmiş olan majistral radyofarmasötikler için mevcut izin sahipleri dışındaki kişilerce bu ürünlerin endüstriyel üretimi yapılarak ruhsat başvurusu yapılması halinde, ruhsat düzenlendiği tarih öncesinde verilmiş izinler ilgili kılavuzlara uygun olması kaydıyla geçerliliğini korumaya devam eder. Bununla birlikte ruhsatlı radyofarmasötik ürünün piyasaya sunulmasına rağmen piyasada tedarik sorunu yaşanması halinde ise izin talebinde bulunularak Kurum tarafından uygun bulunan majistral radyofarmasötikler için ruhsat aranmaksızın kullanımının ilgili sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla on iki ay süreye kadar izin verilebilir.

(6) Bu madde kapsamında Kurum tarafından majistral radyofarmasötik tıbbi ürünler için verilen izin, başvuru tarihi itibarıyla beyan edilen mevcut personel niteliklerinin ve alt yapının korunduğu süre içinde geçerlidir.

Ruhsat başvurusu ve başvuru şekli

MADDE 6 - (1) Türkiye'de yerleşik bulunan gerçek ya da tüzel kişiler, bir beşeri tıbbi ürünü piyasaya sunmak amacıyla ruhsat alabilmek için Ek-1'e göre Kuruma ruhsat başvurusu yapar.

(2) Kurum, başvuru olması halinde fiyat tarifesinde yer alan bir ücrete tabi olmak kaydı ile ruhsat başvurusu öncesinde veya ruhsatlandırma süreci içinde başvuru sahibine bilimsel tavsiye verebilir.

(3) Ruhsatlı eşdeğeri bulunmayan ve reçeteye tabi olmayan beşeri tıbbi ürün için ruhsat başvurusu yapılmadan önce beşeri tıbbi ürünün reçeteye tabi olmadığına ilişkin Kurumdan uygunluk alınır.

(4) Kurum tarafından gerekli görüldüğü haller, mücbir sebepler veya zorunlu haller dışında; ruhsat başvuruları sadece elektronik olarak kabul edilir ve ruhsatlandırma sürecindeki tüm yazışmalar sadece elektronik ortamda gerçekleştirilir.

Ruhsat başvurusunda bulunabilecek kişiler

MADDE 7 – (1) Kanunun 5 inci maddesi gereğince, beşeri tıbbi ürünü piyasaya sunmak üzere ruhsat almak isteyen;

a) Gerçek kişilerin; eczacılık, tıp veya kimya bilim dallarında eğitim veren yükseköğretim kurumlarının birisinden mezun olmaları ve Türkiye’de mesleğini icra etme yetkisine sahip olmaları,

b) Tüzel kişilerin; birinci fıkranın (a) bendinde belirtilen vasıfları taşıyan bir kişiyi “yetkili kişi” sıfatıyla istihdam etmeleri, şarttır.

(2) Diş hekimliği mesleğine mensup ve Türkiye’de mesleğini icra etme yetkisine sahip gerçek kişiler de, diş hekimliğinde kullanılan beşeri tıbbi ürünler için ruhsat başvurusu yapma hakkına sahiptirler.

Ruhsat başvurusunda sunulması gereken bilgi ve belgeler

MADDE 8 – (1) Bir beşeri tıbbi ürüne ruhsat almak isteyen gerçek ya da tüzel kişiler, Ek-1'e uygun olarak hazırlanmış ve aşağıda sıralanan hususların yer aldığı belgelerle birlikte Kuruma başvuruda bulunur:

a) Başvuru sahibinin 7 nci maddede belirtilen mesleklerden birine mensup olduğunu gösteren diploması veya noter onaylı sureti veya Yükseköğretim Kurulundan alınan mezuniyet belgesi.

b) Başvuru sahibinin başvuruyu yapmaya yetkili olduğunu gösteren onaylı belge.

c) Başvuru sahibinin tüzel kişi olması durumunda, şirketin ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten ticaret sicil gazetesi.

ç) Başvuru sahibinin adı veya firma adı, daimi adresi, kayıtlı elektronik posta (KEP) adresi, telefon ve faks numarası.

d) Tüm üretim basamakları için üretim yeri/yerlerinin adı, daimi adresi, telefon numarası ve faks numarası.

e) Beşeri tıbbi ürünün ismi.

f) Beşeri tıbbi ürünün içeriğinde yer alan tüm etkin madde/maddelerin ve yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif olarak ve etkin madde/maddelerin yaygın isimleri kullanılarak ifadesi.

g) Üretim metodunun tanımı.

ğ) Terapötik endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve advers reaksiyonlar.

h) Pozoloji, farmasötik şekil, uygulama metodu ve yolu, raf ömrü, ambalaj boyutu.

ı) Söz konusu beşeri tıbbi ürünün çevre için yarattığı potansiyel riskler de göz önünde bulundurularak beşeri tıbbi ürünün saklanması, hastalara uygulanması, 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliği hükümlerine uygun olarak atık ürünlerin imha edilmesi ile ilgili alınacak tedbir ve güvenlik önlemleri.

i) Üretici tarafından kullanılan, uygulanabilir olduğu durumda farmakopeye uygun olarak sunulan kontrol metotlarının tanımı (Kurum tarafından uygun görülmesi hâlinde, kalite, etkililik ve güvenilirliği etkilememek koşuluyla ürün bazında sayılan bu analiz, test ve kontrollerin bazılarında vazgeçilebilir.).

j) Fizikokimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik testlerden oluşan farmasötik testlerin sonuçları.

k) Toksikolojik ve farmakolojik testlerden oluşan prelinik testlerin sonuçları.

l) Klinik çalışmaların sonuçları.

m) Klinik araştırmaların Türkiye dışında yürütülmesi durumunda, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte düzenlenen etik gereklilikleri karşıladığına ilişkin açıklamayı içeren başvuru sahibi beyanı.

n) Beşeri tıbbi ürünün ithalatı durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, ithalatı yapan gerçek ya da tüzel kişinin söz konusu ürünün Türkiye'ye ithalatı, Türkiye'de ruhsatlandırılması ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise, Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışındaki gerçek ya da tüzel kişiye ortak pazarlama yetkisinin verildiğini gösteren belge.

o) Beşeri tıbbi ürünün lisans altında üretilmesi durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, üretimi yapan gerçek ya da tüzel kişinin, söz konusu ürünün Türkiye'de ruhsatlandırılması, üretimi ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışındaki gerçek ya da tüzel kişiye ortak pazarlama yetkisi verildiğini gösteren belge.

ö) Türkiye'de imal edilen veya edilecek beşeri tıbbi ürünün ortak pazarlamaya konu edilmesi halinde, ortak pazarlama yapacak gerçek ya da tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları.

p) Ortak pazarlanan beşeri tıbbi ürün başvurularında, ortak pazarlamaya konu beşeri tıbbi ürünlerin tamamen aynı olduğuna, tüm varyasyon başvurularının eş zamanlı yapılacağına ve ortak pazarlamaya konu olan ürünün üretim yerinin birden fazla olması durumunda, ortak pazarlamaya konu beşeri tıbbi ürünlerin hepsinin bu üretim yerlerinden sadece birinde üretiminin yapılacağına ilişkin taahhüt.

r) Nükleer Düzenleme Kurumu lisansı olmayan başvuru sahipleri için geçerli olmak üzere, imal radyofarmasötik ürünlerde bu ürünlerin dağıtım ve satışı, ithal radyofarmasötik ürünlerde ise ithalatı, dağıtım ve satışı için Nükleer Düzenleme Kurumu lisanslı bir firmaya yetki verilmek istenmesi durumunda; iki firma arasında yapılan ve Nükleer Düzenleme Kurumu lisanslı firmanın söz konusu işlemler için tek yetkili olduğu belirtilen sözleşme ve taraflara ait sicil tasdiknamesi.

s) Beşeri tıbbi ürünlerin etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda sunulan yazılı beyanın yanı sıra Kurum tarafından denetim kapsamına alınan etkin madde/maddeler için Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılan değerlendirmede ruhsat başvurusu sonrası sunulması uygun görülen ürünler haricinde kalan ürünlerin etkin madde üretim yeri/yerlerine ait Kurum tarafından düzenlenen, iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren belge, Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun

üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da Türkiye’de faaliyet gösteren etkin madde üretim yeri/yerleri için Üretim Yeri İzin Belgesi; Kurum tarafından denetim kapsamına alınmayan etkin madde ve uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürünün üretim yeri/yerleri için sırasıyla:

1) Bu yerlere yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren belge. Bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge.

2) Birinci alt bentte belirtilen belgelerin sunulamadığının kanıtlandığı durumlarda bitmiş ürün üretim yerinin mesul müdürü tarafından, etkin madde/maddeler için Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrasına uygun şekilde yapılan denetim sonucu düzenlenen denetim raporu ve Kurum tarafından kabul edilen beyanı.

ş) Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılan değerlendirmede ruhsat başvurusu sonrası sunulması uygun görülenler haricinde kalan beşeri tıbbi ürünlerin bitmiş ürünün tüm üretim basamakları için üretim yerine ait; Kurum tarafından düzenlenen belge ya da Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge veya ülkemizle karşılıklı tanıma anlaşması olan ülkelerin resmî otoritelerince verilmiş, iyi imalat uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir belge ya da Türkiye’de imal edilecek beşeri tıbbi ürünlerde üretim yeri izin belgesi.

t) Türkiye’de imal edilecek beşeri tıbbi ürünlerde başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı fason üretim sözleşmesi ve taraflara ait sicil tasdiknamesi.

u) Başvurusu yapılan ithal veya lisanslı üretilen ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülke/ülkelerin listesi ile Türkiye’de ruhsat düzenlenmeden önce listedeki ülkelerden birinin sağlık otoritesince onaylanmış ruhsat örneği veya Farmasötik Ürün Sertifikası veya bu belgelerin düzenlenmediği durumlarda, ürünün ilgili otorite tarafından ruhsatlandırılmasının onaylandığını gösteren ve Kurumca kabul edilen bilgi veya belge.

ü) Başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürünün; ruhsat başvurusu, diğer ülkelerin yetkili otoritesi tarafından reddedilmiş veya başvuru sahibi tarafından geri çekilmiş ise veya ruhsatlı ürün geri çekilmiş veya ruhsatı askıya alınmış ise bu ülkelerin listesinin, beşeri tıbbi ürünün söz konusu ülkedeki adı, yapılan işlemlerin tarihi ve gerekçesi ile birlikte belirtilmesi.

v) Bir radyonüklid jeneratörün ruhsatlandırma başvurusunda bu madde kapsamında aranan belgelere ek olarak, yavru nüklid preparatın kalitesini ve bileşimini etkileyebilecek sistemin ve sistemi oluşturan bileşenlerin detaylı tanımı ve elüat veya süblimenin kalitatif ve kantitatif detayları.

y) 10 uncu maddeye uygun olarak hazırlanan kısa ürün bilgileri ile 25/4/2017 tarihli ve 30048 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği doğrultusunda hazırlanmış kullanma talimatı ve beşeri tıbbi ürüne ait piyasaya sunulacak boyut ve dizaynda ambalaj örnekleri ile beşeri tıbbi ürünün ithalatı

veya lisanslı üretimi durumunda ayrıca varsa ürünün piyasaya sunulduğu diğer ülke veya ülkelerin yetkili otoriteleri tarafından onaylanmış ve varsa onay tarihini gösteren, ürüne ait güncel referans tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj örnekleri.

z) 15/4/2014 tarihli ve 28973 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik doğrultusunda ruhsat başvurusu sırasında sunulması gereken farmakovijilansla ilgili belgeler.

aa) 3/7/2015 tarihli ve 29405 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik kapsamında bilim servisini tanımlayan belge ve bu servisin adresi, KEP adresi, telefon ve faks numarası.

bb) Geçerli olduğu durumlarda; ruhsat başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürünün 33 üncü veya 36 ncı maddede belirtilen gereklilikleri karşıladığını gösteren belgeler.

cc) Beşeri tıbbi ürünün teşkil ettiği potansiyel çevresel risklerin değerlendirilmesi.

(2) Yurt dışından temin edilen tüm resmî belgeler apostil şerhli veya konsolosluk onaylı olmalıdır. Tüm belgelerin Türkçe olarak sunulması esastır. Kurum tarafından uygun bulunan kısımları İngilizce olarak sunulabilir. Ancak İngilizce dışındaki dillerde hazırlanmış olanlarının yeminli Türkçe tercümesi ile birlikte sunulması şarttır. Yeminli tercümenin ülkemizde yapılamadığı durumlarda başka bir ülkede Türkçeye veya İngilizceye çevrilmiş olan yeminli tercüme belgesi kabul edilebilir.

(3) Birinci fıkranın (j), (k) ve (l) bentlerinde belirtilen fizikokimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik testlerin, prelinik testlerin ve klinik çalışmaların sonuçları ile ilgili belgelerin 11 inci maddeye uygun olarak hazırlanmış ayrıntılı özetlerinin sunulması gerekir.

(4) Bu maddede yer alan bilgilerden güncellenenlerin Kuruma bildirilmesi zorunludur.

(5) Birinci fıkranın (r) bendinde yer alan yetkilendirme; başvuru veya ruhsat sahibinin yasal sorumluluklarını ortadan kaldırmaz.

Bilgilendirilmiş muvafakatlı başvuru, yerleşmiş tıbbi kullanım başvurusu, alerjen ürün başvurusu, eşdeğer tıbbi ürün başvurusu, hibrit başvuru, biyobenzer tıbbi ürün başvurusu, sabit kombinasyon başvurusu

MADDE 9 - (1) 22/12/2016 tarihli ve 6769 sayılı Sınai Mülkiyet Kanunu hükümleri saklı kalmak kaydıyla;

a) Başvuru sahibi, aşağıdaki hususlardan birini kanıtlaması şartıyla, toksikolojik ve farmakolojik testlerin ve klinik çalışmaların sonuçlarını;

1) Ruhsat başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürünün esas itibarıyla Türkiye’de daha önce ruhsatlandırılmış bir tıbbi ürün ile etkin madde/maddeler bakımından aynı kalitatif ve kantitatif bileşimde ve aynı farmasötik şekilde olması ve referans tıbbi ürünün ruhsat sahibinin söz konusu başvurunun incelenmesi amacıyla referans tıbbi ürün dosyasında bulunan farmasötik, prelinik ve klinik dokümantasyonun kullanılmasına rıza göstermesi durumunda yapılan bilgilendirilmiş muvafakatlı başvuruda,

2) Ruhsat başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürünün etkin madde/maddelerinin detaylı bilimsel literatür yoluyla ruhsat başvurusu öncesi, Kurum tarafından ürün bazlı yapılan değerlendirmede kabul edilen herhangi bir ülkede en az on yıl kullanıldığı tespit edilen kabul edilebilir etkililik ve güvenlilikle yerleşmiş iyi bilinen bir tıbbi kullanımının olması durumunda Ek-1’deki prelinik testler ve klinik çalışma sonuçları yerine uygun bilimsel literatür sunulan yerleşmiş tıbbi kullanım başvurusunda,

3) Ruhsat başvurusunda bulunulan alerjen ürünün, endikasyonu ve uygulama yolu için etkililik ve güvenliliğinin yayımlanmış literatüre veya referans tıbbi ürüne atıf yapılarak kanıtlandığı başvuruda,

4) Ruhsat başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürünün yürürlükteki mevzuat hükümleri uyarınca ruhsatlandırılmış ve veri imtiyazı süresini doldurmuş referans bir tıbbi ürüne temelde benzer olması durumunda yapılacak eşdeğer tıbbi ürün başvurusunda,

sunmak zorunda değildir. (4) numaralı alt bendin uygulanmasında veri imtiyazı, Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2005 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılacak referans tıbbi ürünler açısından geçerli olup; süresi Gümrük Birliği Alanında ilk defa ruhsatlandırıldığı tarihten başlayarak altı yıldır. Türkiye'deki patent korumasından istifade eden ürünler için altı yıllık veri imtiyazı uygulaması bu patent süresi ile sınırlandırılır.

b) Hibrit başvuru, beşeri tıbbi ürün için eşdeğer tıbbi ürün tanımının tam karşılanmadığı veya biyoeşdeğerliğin biyoyararlanım çalışmalarıyla gösterilemediği veya referans tıbbi ürüne kıyasla etkin madde/maddelerde veya terapötik endikasyonda veya yitilikte veya farmasötik şekilde veya uygulama yolunda değişiklik olduğu durumda yapılır. Bu başvuru sırasında uygun prelinik testlerin veya klinik çalışmaların sonuçlarının sunulması zorunludur.

c) Ruhsat başvurusunda bulunulan, özellikle ham maddelerdeki farklılıklar veya referans biyolojik tıbbi ürün ile arasındaki üretim işlemlerindeki farklılıklar nedeniyle eşdeğer tıbbi ürün tanımındaki koşulları karşılayamayan biyobenzer tıbbi ürün için ilgili uygun prelinik testlerin veya klinik çalışmaların sonuçlarının sunulması gerekir. Sunulacak olan ek verilerin Ek-1'de ve Kurumca yayımlanmış ilgili kılavuzdaki kriterlere uyması gerekir. Referans tıbbi ürünün dosyasındaki test ve klinik çalışma sonuçları sunulamaz.

ç) Ülkemizde ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürünlerin terkinde kullanılan ve terapötik amaçlar için birlikte kullanımı olan etkin madde/maddeleri ihtiva eden tıbbi ürünler için yapılan sabit kombinasyon başvurusunda, uygun biyoyararlanım veya biyoeşdeğerlik verilerinin yanı sıra, söz konusu etkin madde/maddelerin birlikte kullanıldığında etkili ve güvenli olduğunu gösteren literatür bilgileri ve varsa Türkiye'deki hastanelerden toplanan veriler ile yapılan retrospektif çalışmaların sunulması zorunludur. Sunulan çalışmaların Kurum tarafından yetersiz bulunması halinde, yeni kombinasyonla yapılan ve kapsamı Kurum tarafından belirlenen klinik çalışma sonuçlarının sunulması zorunludur.

d) Dünyada ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürünlerin terkinde kullanılan ancak terapötik amaçlar için birlikte kullanılmamış olan etkin maddeleri ihtiva eden tıbbi ürünler için yapılan sabit kombinasyon başvurusunda, bu kombinasyonla ilgili klinik çalışmaların ve gerekli olduğu durumlarda prelinik testlerin sonuçlarının sunulması zorunludur. Ancak her bir etkin maddeye ilişkin bilimsel referansların sağlanması Kurum tarafından talep edilmedikçe gerekli değildir.

Kısa ürün bilgileri

MADDE 10 – (1) Kısa ürün bilgileri aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde sunulur:

a) Beşeri tıbbi ürünün ismi, yitiliği, farmasötik şekli.

b) Beşeri tıbbi ürünün içerdiği etkin madde/maddelerin kalitatif ve kantitatif olarak, yaygın isimleri kullanılarak ifadesi ve bu bölümde yer alması gereken yardımcı maddeler olması durumunda o maddelere ait kalitatif ve kantitatif bilgilerin ifadesi. Beşeri tıbbi ürünün etkin ve yardımcı maddelerinde hayvansal kaynak kullanıldığı durumlarda, bu kaynağı.

- c) Farmasötik şekli.
- ç) Klinik özellikleri:
- 1) Terapötik endikasyonları,
 - 2) Pozoloji ve uygulama şekli,
 - 3) Kontrendikasyonları,
 - 4) Kullanım için özel uyarılar ve önlemler ve immünolojik beşeri tıbbi ürünler için bu ürünlerle temas eden ve bu ürünleri hastalara uygulayanlar için özel önlemler ile hastalar tarafından alınması gereken önlemler,
 - 5) Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri,
 - 6) Gebelik ve laktasyonda kullanımı,
 - 7) Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri,
 - 8) İstenmeyen etkileri,
 - 9) Doz aşımı ve tedavisi.
- d) Farmakolojik özellikleri:
- 1) Farmakodinamik özellikleri,
 - 2) Farmakokinetik özellikleri,
 - 3) Preklinik güvenilirlik verileri,
- e) Farmasötik özellikleri:
- 1) Yardımcı maddelerin listesi,
 - 2) Geçimsizlikler,
 - 3) Beşeri tıbbi ürünün raf ömrü ve gerekli olduğunda rekonstitüsyonundan sonra veya iç ambalajı ilk kez açıldıktan sonraki raf ömrü,
 - 4) Saklamaya yönelik özel tedbirler,
 - 5) Ambalajın niteliği ve içeriği,
 - 6) Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhasının nasıl yapılacağı ve diğer özel önlemler.
- f) Ruhsat sahibi.
- g) Ruhsat numarası.
- ğ) Ruhsat tarihi.
- h) Kısa ürün bilgilerinin yenilenme tarihi.
- ı) Radyofarmasötikler için radyasyon dozimetresinin tüm ayrıntıları.
- i) Radyofarmasötikler için detaylı kullanım kılavuzu, hazırlama ve kalite kontrolüne yönelik ilave ayrıntılı talimatlar, gerekli olduğu yerlerde elüat veya kullanıma hazır ürünün spesifikasyonlarına uygun maksimum saklama süresi.
- j) İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte belirtilen gereklilikler.

Uzman raporları

MADDE 11 - (1) Başvuru sahibi, Kuruma başvuruda bulunurken ruhsat dosyasının kimyasal, farmakolojik, biyolojik, toksikolojik ve klinik kısımlarının her biri için ilgili uzmanlarca imzalanmış uzman raporlarını sunar.

(2) Raporları hazırlayacak olan uzmanların niteliklerine göre görevleri şunlardır:

a) Analiz, farmakoloji ve benzer deneysel bilimler, klinik çalışmalar gibi kendi disiplinleri içindeki görevleri yerine getirmek ve elde edilen kalitatif ve kantitatif sonuçları nesnel olarak tanımlamak.

b) Gözlemlerini Ek-1'e göre tanımlamak ve özellikle;

1) Analiz uzmanları için, beşeri tıbbi ürünün beyan edilen kompozisyonuna uygun olup olmadığının, üretici tarafından kullanılan kontrol yöntemleriyle saptandığını,

2) Beşeri tıbbi ürünün toksisitesinin ve farmakolojik özelliklerinin gözlemlendiğini,

3) Klinisyenler söz konusu ise, bu Yönetmelik hükümlerine göre başvuru sahibi tarafından Kuruma sunulan belgelerin söz konusu ürünle tedavi edilen hastalar üzerindeki etkisinden emin olunup olunmadığını, hastaların ürünü iyi tolere edip etmediğini, klinisyenin pozoloji, kontrendikasyonlar ve advers reaksiyon ile ilgili tavsiyesini, belirtmek.

(3) Uzmanın özgeçmişinin, başvuru sahibi ile profesyonel ilişki beyanının ve gerektiğinde başvuru için kullanılan belgelerin gerekçesinin belirtilmesi gerekir.

(4) Uzmanların ayrıntılı raporları, başvuru sahibinin Kuruma sunduğu başvurunun iliştiğindeki belgelerin bir parçasını oluşturur.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Ruhsat Başvurusunun Değerlendirilmesi ve Ruhsatlandırma

Başvurunun ön değerlendirilmesi

MADDE 12 – (1) Ruhsatlandırma başvuruları başvuru sahipleri tarafından yıl boyunca yapılabilir. Ruhsatlandırma süreci ise Kurum ruhsatlandırma kapasitesi göz önünde bulundurularak sadece Şubat, Mayıs, Ağustos ve Kasım aylarında başlatılabilir.

(2) Beşeri tıbbi ürün için ruhsat almak üzere Kuruma sunulan başvuru dosyasının, başvurunun niteliğine göre sunulması gereken belgeler ve elektronik ruhsat başvurusu gereklilikleri açısından eksiksiz bir başvuru olup olmadığı hususu, Kurum tarafından ön değerlendirmeye tabi tutularak incelenir. Bu değerlendirme başvuru tarihi sırasına göre yapılır. Ancak Kurum Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından ruhsatlandırma işlemlerinde öncelikli veya yüksek öncelikli olarak değerlendirilmesi uygun bulunan başvuruların ön değerlendirme işlemleri öncelikli olarak yapılır.

(3) Başvuru dosyasının Kuruma ulaşmasından itibaren otuz gün içinde gerekli değerlendirme yapılarak sonuç başvuru sahibine bildirilir. Başvurunun eksik bulunması halinde başvuru sahibi eksikliklerini otuz gün içinde tamamlar. Eksikliklerin tamamlanarak Kuruma sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön değerlendirme de otuz gün içinde sonuçlandırılır.

Başvurunun usulden reddi

MADDE 13 - (1) Aşağıda sayılan durumlarda başvuru usulden reddedilerek sahibine iade edilir;

a) Kurum tarafından 12 nci madde kapsamında yapılan ilk ön değerlendirmesine ilişkin eksikliklerin tamamlanarak süresi içinde ikinci başvurunun yapılmaması veya ikinci ön değerlendirme başvurusunda ilk ön değerlendirmeye ilişkin eksikliklerin tamamlanmaması,

b) Ruhsatlandırma sürecinin tamamlanmış olduğunun başvuru sahibine resmî olarak bildirildiği tarihten sonraki altmış gün içinde ruhsat bedelinin ödenmemesi,

c) Ön değerlendirme süreci haricinde Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyle birlikte, bu bilgi ve belgelerin sunulmadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde Kuruma sunulmaması.

(2) Yurt dışı ilaç listesinde yer alan veya tedarik edilememesi nedeniyle halk sağlığı riski oluşturacak beşeri tıbbi ürünler için Kurum birinci fıkra kapsamındaki hususlara ilişkin istisna getirebilir.

Ruhsatlandırma süresi

MADDE 14 - (1) Kurum, ön değerlendirme sırasında ruhsat başvurusunu, ruhsatlandırma kriterlerine göre inceler ve başvurunun kabul edildiğini veya reddedildiğini başvuru sahibine resmî olarak bildirir. Başvurunun kabul edildiğine dair bildirim ruhsatlandırma süresinin başlangıcı olarak kabul edilmez. Değerlendirmesi tamamlanarak kabul edilen eksiksiz ruhsat başvuruları için ruhsatlandırma sürecinin başladığı Kurum tarafından ruhsat sahibine ayrıca bildirilir. Bu bildirim tarihi ruhsatlandırma süreci başlangıç tarihi olarak kabul edilir. Ruhsatlandırma süreci sonraki iki yüz on gün içinde sonuçlandırılır. Ayrıca, üretici tarafından beşeri tıbbi ürünün üretiminde kullanılan ve 8 inci maddenin birinci fıkrasının (i) ve (j) bentleri uyarınca başvuruda sunulan belgelerde tanımlanan kontrol yöntemlerinin beyan edilen doğruluğunun saptanması için, beşeri tıbbi ürünün başlangıç materyallerinin, yarı mamul ürünlerin ve diğer bileşen maddelerinin Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında test edilmesi için geçen süre; Kurum dışı kuruluşların değerlendirmeleri için geçen süre; hafta sonu tatili hariç olmak üzere resmî tatiller için geçen süre ve olağanüstü haller için geçen süre ruhsatlandırma süresine dâhil edilmez.

(2) Ortak pazarlanan ürünler için yapılan ruhsat başvurusunda Kurum tarafından, tam ve eksiksiz dosya ile yapılan ruhsat başvuru dosyasının sadece Ek-1'e uygun olarak hazırlanan Modül 1 kısmı incelenir ve iki yüz on günlük ruhsatlandırma süresi bu başvurular için doksan gündür. Yalnızca Ek-1'e uygun olarak hazırlanan Modül 1 ile de ruhsat başvurusu yapılabilir. Bu şekilde yapılan ortak pazarlanan ürün ruhsat başvuruları için diğer modüller ruhsatlandırma süreci içinde ve ruhsatlandırıldıktan sonra sunulamaz.

(3) 38 inci madde uyarınca ruhsat başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürünler için iki yüz on gün olan ruhsatlandırma süresi doksan gündür.

(4) Kurum tarafından ruhsatlandırma süreci sırasında gerektiği durumlarda 8 inci, 9 uncu, 10 uncu, 33 üncü, 36 ncı ve 38 inci maddeler kapsamında başvuru sahibinden ek bilgi ve belge talep edildiği hallerde ilgili bilgi ve belgeler temin edilene kadar ruhsatlandırma süresi durdurulur.

Ruhsatlandırma süreçlerinde önceliklendirme

MADDE 15- (1) Ruhsatlandırma işlemleri, ruhsatlandırma süreci başlangıç tarihine göre elektronik sistemler üzerinden yürütülür. Ancak 8 inci, 9 uncu, 33 üncü veya 36 ncı maddelere göre başvurusu yapılan ürünlerden Kurum Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından uygun bulunan başvurular ruhsatlandırma işlemlerinde öncelikli olarak değerlendirilir.

(2) Bu durumdaki ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri, Kurum tarafından yayımlanan önceliklendirmeye ilişkin kılavuzda belirtilen sürelerde tamamlanır.

(3) Sürenin durdurulması ile ilgili 14 üncü maddenin birinci ve dördüncü fıkralarında yer alan hükümler bu madde kapsamında belirlenen beşeri tıbbi ürünler için de geçerlidir.

Ruhsatlandırma kriterleri

MADDE 16 - (1) Beşeri tıbbi ürüne ruhsat verilirken, ürünle ilgili olarak Kurum tarafından dikkate alınacak kriterler şunlardır:

- a) Kalitenin, uygun teknolojik ve farmasötik özellikler ile gösterilmiş olması.
- b) Öngörülen kullanım şartlarındaki etkililiğin kanıtlanmış olması.
- c) Güvenliliğin kanıtlanmış olması.

Başvuruların değerlendirilmesi

MADDE 17 - (1) Başvurular değerlendirilirken asgari olarak aşağıdaki hususlar gözetilir:

a) Bir ürünün etkililiğini, güvenliliğini kanıtlayan ve kalitesini gösteren belgelerin bilimsel ve teknolojik açıdan incelenmesi.

b) Beşeri tıbbi ürüne ait formülasyonun doğruluğu ve üretici tarafından ürünün kontrolünde kullanılan farmakope metodu ve spesifikasyonlarına yoksa firma metodu ve spesifikasyonuna göre olan yöntemlerin uygulanabilirliğinin tespiti için Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında test edilmiş olması.

c) Kan ürünlerinde viral kontaminasyon olup olmadığını belirlemek için yapılmış olan kontrol testlerinin, ürünün güvenli olduğunu kanıtlaması ve bu ürünlerin hazırlanmasında kullanılan plazmanın temin edildiği kaynağın bildirilmesi.

Başvurunun esastan reddi

MADDE 18 – (1) Ruhsat başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürün analize tabi tutulur. İlk analizde uygunsuzluk bulunması halinde firmadan ıslah edilmiş numune istenerek analiz tekrarlanır. İkinci analizde de uygunsuzluk bulunması halinde firma temsilcileri ile analiz yöntemi hakkında değerlendirme toplantısı yapılarak yeni numunenin analiz yöntemi tespit edilir ve analizi gerçekleştirilir. Üçüncü analizde de uygunsuzluk bulunması halinde firma temsilcileri ile son değerlendirme toplantısı yapılır, analiz uygunsuzluğu tarif edilir ve yeni analiz yöntemi belirlenerek son defa analiz yapılır. Belirtilen analiz basamakları tamamlandığı halde, kalitatif ve kantitatif formül uygunsuzluğunun ve beyan edilen spesifikasyonlarının kabul edilebilir limitlerin dışında bulunduğunun tespit edilmesi durumlarında ruhsat başvurusu esastan reddedilir.

(2) Bir beşeri tıbbi ürünün ruhsatlandırılması için Kuruma yapılan başvurunun değerlendirilmesi sürecinin aşağıda belirtilen her bir durumu için başvuru sahibine en fazla üç yazılı ve iki sözlü cevap hakkı tanınmasından sonra sunulan belge ve bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda ürünün;

a) Normal kullanma şartlarında, potansiyel riskinin tedavinin yararlı etkisinden fazla olduğunun veya,

b) Terapötik etkisinin yetersiz olduğunun veya terapötik etkisinin yeterli şekilde kanıtlanamadığının veya,

c) Geçerli olduğu durumlarda biyoyararlanımının yeterli olmadığına veya,

ç) Biyobenzer tıbbi ürün başvurularında referans biyolojik ürüne benzerliğin kanıtlanamadığının veya,

d) Kalitatif ve kantitatif formülün ve ürünün kalitesine ilişkin verilerin uygunsuzluğunun,

tespit edilmesi durumlarında ruhsat başvurusu esastan reddedilir.

Başvurunun esastan reddinin bildirimi ve itiraz

MADDE 19 – (1) Ruhsat başvurusunun esastan reddi halinde karar gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirilir veya bildirim yapılamaması halinde Kurum internet sitesinde ilan edilebilir. Başvuru sahibinin karara karşı bildirim veya ilan tarihinden itibaren kırk beş gün

içinde Kuruma itiraz etme hakkı vardır. Kırk beş gün içinde itiraz edilmediği takdirde, başvuru belgeleri sahibine iade edilir. Başvuru sahibinin belgeleri iade almaması durumunda; 18/10/2019 tarihli ve 30922 sayılı Devlet Arşiv Hizmetleri Hakkında Yönetmelik hükümleri uygulanır.

(2) İtiraz doksana gün içinde Kurum tarafından değerlendirilerek sonucu başvuru sahibine bildirilir. İtirazın değerlendirilmesi sırasında, gerekli görülür ise başvuru sahibine sözlü açıklama ve savunma hakkı verilir.

(3) İtirazın değerlendirilmesi sonucunda çıkan karar kesin olup mezkur karara ilişkin Kuruma itiraz edilemez.

(4) Başvurunun esastan reddedilmesi, başvuru sahibinin yeniden bir ruhsat başvurusu yapmasına engel değildir.

Ruhsatın verilmesi

MADDE 20 - (1) Başvuru sahibi tarafından Kuruma sunulan belgelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi sonucunda, bu Yönetmelikte öngörülen hususlara uygun olduğu tespit edilen beşeri tıbbi ürüne ruhsat düzenlenir ve başvuru sahibi bilgilendirilir.

(2) Pastiller, oral spreyler, çiğneme tabletleri, balık yağı preparatları, nikotin sakızları ve pediyatrik vitamin şuruplarında sadece aroma farklılığı bulunması durumu ve sadece tek dozluk çok dozluk kullanım farkı bulunanlar ile büyük hacimli parenterallerin şişe ve torba şeklindeki primer ambalaj formları istisna olmak üzere; Kurum tarafından ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürün ile etkin madde/maddeler açısından birim dozda aynı kalitatif ve kantitatif bileşime sahip, aynı endikasyon ve aynı farmasötik şekildeki ürün için aynı gerçek ya da tüzel kişiye, farklı bir ticari isimle de olsa ikinci bir ruhsat verilmez. Ancak ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürüne üstünlük sağladığı bilimsel ve teknolojik olarak gösterilen beşeri tıbbi ürünlere ilişkin başvurular Kurum tarafından ayrıca değerlendirilir. Bu fıkra kapsamında etkin madde/maddelerin aynı kabul edilmesine ilişkin değerlendirmede 4 üncü maddenin birinci fıkrasının (i) bendi esas alınır.

(3) Aynı gerçek ya da tüzel kişi aynı etkin madde/maddelere ve endikasyona sahip beşeri tıbbi ürünlerin, farklı yitilik veya uygulama yolu veya farmasötik şekilleri için farklı bir ticari isim kullanamaz.

(4) Bir beşeri tıbbi ürüne, geleneksel bitkisel tıbbi ürün veya homeopatik tıbbi ürün ile aynı isimli ruhsat verilemez.

(5) Kurumca ruhsat, sertifika ve diğer uluslararası geçerliliği olan belgeler fiziki doküman olarak da hazırlanabilir.

(6) Kurum tarafından ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürünlerin listesi en az ayda bir kez olmak üzere Kurum resmî internet sayfasında ve yılda bir kez olmak üzere Resmî Gazete’de ilan edilir.

Ruhsatın geçerlilik süresi

MADDE 21 – (1) Ruhsatın yenilenmesine ilişkin değerlendirme, verildiği tarihten beş yıl sonra Kurum tarafından yarar/risk dengesi dikkate alınarak yapılır. Ruhsat sahibi, İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik hükümleri uyarınca, şüpheli advers reaksiyon raporları ve periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının değerlendirmesini de içeren etkililik, güvenilirlik ve kaliteye ilişkin tüm güncel bilgiler ile ürünün ruhsatlandırılmasından itibaren yapılan tüm varyasyonlarıyla ilgili bilgilerini içeren dosyayı beş yıllık sürenin dolmasından dokuz ay önce Kuruma sunar.

(2) Ruhsat bir kez yenilendikten sonra Kurum, ilgili beşeri tıbbi ürüne yetersiz sayıda hastanın maruz kalması da dahil olmak üzere, farmakovijilans ile ilgili nedenlerle ek bir beş yıllık yenileme değerlendirmesi yapılmasına karar vermediği sürece ruhsat süresiz olarak geçerlidir.

(3) Piyasaya sunulmamış olması nedeniyle ürüne ilişkin beş yıllık farmakovijilans verisinin sunulamayacağı durumlarda ruhsatın geçerliliğine ilişkin değerlendirme, mevcut farmakovijilans verisinin ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda hazırlanarak sunulmasının ardından yapılır.

Ruhsatın askıya alınması

MADDE 22 – (1) Ruhsatlı bir ürün ile ilgili olarak;

- a) Normal kullanım şartlarında zararlı etkilerinin ortaya çıkması,
- b) Terapötik etkisinin olmadığı veya yetersiz olduğunun tespiti,
- c) Ruhsata esas olan formülden farklı bir formül ile üretilmesi,
- ç) Ruhsata esas formül, yitilik, farmasötik şekil, ambalaj ve kısa ürün bilgilerinde Kurumun bilgisi veya onayı dışında değişiklik yapılması,
- d) Ruhsat sahibi tarafından üretim ve kontrol yöntemleri bakımından bilimsel ve teknik ilerlemelerin dikkate alınmaması ve beşeri tıbbi ürünün genel kabul gören bilimsel yöntemlerle üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlamak amacıyla gerekli değişikliğin yapılmaması veya değişiklik yapılmışsa Kurumun onayına sunulmaması,
- e) Yapılan piyasa kontrolleri sonucunda hatalı olduğu tespit edilen ürünler için yapılan uyarının dikkate alınmaması ve hatalı üretime devam edilmesi,
- f) 8 inci maddenin birinci fıkrasının (g) ve (i) bentlerinde yer alan üretim metodu ve üretici tarafından kullanılan kontrol metodlarının belirtildiği şekilde uygulanmadığının tespit edilmesi,
- g) Ambalaj bilgileri ve kullanma talimatı ile ilgili mevzuat hükümlerine uyulmaması,
- ğ) Kısa ürün bilgilerinde ve kullanma talimatında gerekli güncellemelerin yapılmaması veya bildirilmemesi,
- h) Ruhsat sahibi tarafından, beşeri tıbbi ürünle ilgili olarak Kurum talimatlarına Kurumca belirlenen sürede cevap verilmemesi,
- ı) Bu Yönetmeliğin hükümlerine göre bir beşeri tıbbi ürün için yapılan başvuruda sunulan belgelerde ürünün kalite, etkililik veya güvenliğini etkileyecek yanlışlık olduğunun tespit edilmesi veya sunulan belgelerin geçerliliğini yitirmesi,
- i) Kurum tarafından uygun bulunması şartıyla, ticari serinin büyüklüğü nedeniyle tek bir ülke piyasası için üretilmediği veya ülkemiz piyasasına sunulmadığı durumlar hariç olmak üzere; bir beşeri tıbbi ürünün ruhsatlandırıldığı tarihten itibaren ilk otuz ay içinde en az bir ticari serisinin piyasaya sunulmamış olması,
- j) Ülkemizde imal edilen ve daha önce piyasaya sunulmuş olan, karekod uygulaması kapsamındaki ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürünün kesintisiz otuz ay boyunca en az bir ticari serisinin yurtiçi veya yurtdışı piyasalarda; ülkemize ithal edilen ürünler için ise yurtiçi piyasada olmadığı belirlenmesi veya karekod uygulamasının kapsamı dışındaki beşeri tıbbi ürünler için piyasaya sunulduğunu gösteren resmî belgelerin Kuruma sunulmaması,
- k) Farmakovijilans uygulamaları çerçevesinde ulaşan bildirimler için Kurum tarafından yapılan yarar/risk değerlendirmesi sonucunda ruhsatın askıya alınmasına karar verilmesi,

l) İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik hükümlerine göre ruhsatın askıya alınmasını gerektiren hallerin tespit edilmesi,

m) 25 inci maddenin birinci fıkrasında yer alan yükümlülüğün yerine getirilmemesi,

n) 26 ncı maddenin birinci fıkrasının (c) bendinde yer alan taahhütlerin yerine getirilmemesi,

o) Halk sağlığı ve ilaca erişimin sürdürülebilirliği açısından önem arz eden beşeri tıbbi ürünün, Kurum tarafından talep edilmesine rağmen, talep tarihinden itibaren altı ay içinde ruhsat sahibi tarafından piyasaya arz edilmemesi,

durumlarından en az birinin tespiti halinde, beşeri tıbbi ürüne ait ruhsat Kurum tarafından askıya alınır.

(2) Ruhsatı askıya alınan beşeri tıbbi ürünün piyasaya arz için yapılan üretimi veya ithalatı durdurulur. Hâli hazırda ithal edilmiş veya üretilmiş olan beşeri tıbbi ürünler Kurum tarafından aksi yönde karar alınmadıkça piyasaya arz edilemez. Piyasada bulunan beşeri tıbbi ürünler hakkındaki karar, ruhsatın askıya alınma gerekçesi dikkate alınarak Kurum tarafından verilir.

(3) Kurum, gerektiğinde kullanıma hazır bulunmamaları durumunda ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açabilecek veya ülkemiz piyasasında hiç ihtiyaç duyulmayan ancak ihraç edilen, beşeri tıbbi ürünler için birinci fıkranın (i) ve (j) bentlerinin uygulanmasına istisna getirebilir.

(4) Ruhsatı askıya alınan beşeri tıbbi ürünlerin listesi Kurum resmî internet sayfasında ilan edilir.

(5) Birinci fıkranın (i) veya (j) bentlerinde belirtilen nedenlerle ruhsatı askıya alınan ürünlerin tekrar piyasaya verilmek istenmesi halinde Kurumca belirlenen usullere uygun olarak, ürünü en geç altı ay içinde piyasaya arz etme taahhüdü ile Kuruma ruhsatın askıdan indirilmesi için başvuru yapılır. Kurum tarafından uygun bulunması durumunda ürün ruhsatı askıdan indirilir. Taahhüt edilen süre içerisinde piyasaya arz edilmeyen ürünler için bu 23 üncü madde doğrultusunda işlem tesis edilir.

Ruhsatın iptali

MADDE 23 - (1) Aşağıda belirtilen durumlardan birinin mevcudiyeti halinde beşeri tıbbi ürün için verilmiş olan ruhsat iptal edilir:

a) 22 nci maddenin birinci fıkrasında sayılan hallerden (i) ve (j) bentlerinde sayılanlar hariç olmak üzere biri veya birkaçı sebebiyle ruhsatı askıya alınan ürünler hakkında ruhsat sahibi tarafından ruhsatın askıya alındığı tarihten itibaren en geç altı ay içinde askıya alınma gerekçesinin aksini ispatlayan belgelerin sunulmaması veya durumu açıklayan belgelerin Kurum tarafından uygun bulunmaması.

b) Ruhsat üzerinde Kuruma tebliğ edilmiş haciz veya tedbir kararı bulunmaması koşuluyla, ruhsat sahibinin talebi ve Kurumun uygun görmesi.

c) 22 nci maddenin beşinci fıkrası uyarınca taahhüt edilen süre içerisinde ürünlerin piyasaya arz edilmemesi.

(2) Ortak pazarlanan ürünlerden başvurusu tam ve eksiksiz dosya ile yapılan ürüne ait ruhsatın iptal edilmesi halinde, ruhsat başvurusu yalnızca Ek-1'e uygun olarak hazırlanan Modül 1 ile kabul edilmiş olan ortak pazarlanan ürünlere ait ruhsatlar da iptal edilir.

(3) Ruhsatı iptal edilen bir beşeri tıbbi ürünün üretimi veya ithalatı durdurulur. Hâlihazırda piyasada bulunan beşeri tıbbi ürünler hakkındaki karar, ruhsatın iptal gerekçesi dikkate alınarak Kurum tarafından verilir.

(4) Birinci fıkranın (b) bendine göre iptal işlemi uygun görülüp askıya alınan ruhsatlar; altı ay süreyle Kurum resmî internet sayfasında ilan edilir. Bu durumdaki ruhsatlar; talep halinde, ürünü piyasaya arz etme taahhüdünde bulunan ve bu Yönetmelikle belirlenen ruhsat başvurusunda bulunma şartlarını haiz gerçek ya da tüzel kişilere, bu kişilerin talepleri ve ruhsat sahibinin rızası bulunması halinde, ruhsat devri başvuru şartlarının sağlanması koşuluyla devredilir. Devir başvurusu yapılan ruhsatların iptal edilme işlemlerine devam edilmez.

(5) Birinci fıkranın (b) bendine göre ruhsat iptali talep edilen ürünlerin; ortak pazarlanan ve ruhsat başvurusu tam ve eksiksiz dosya ile yapılan bir beşeri tıbbi ürün olması durumunda, ruhsat sahibinin ortak pazarlamaya konu edilen diğer beşeri tıbbi ürün/ürünlerin listesini Kuruma sunması zorunludur.

(6) 22 nci maddenin birinci fıkrasının (o) bendi gereğince askıya alınan ürünlerin ruhsat askı süresi Kurum tarafından uygun bulunması halinde altı ay daha uzatılabilir.

(7) Yurt dışı ilaç listesinde yer alan veya tedarik edilememesi nedeniyle halk sağlığı riski oluşturacak beşeri tıbbi ürünler için Kurum dördüncü ve altıncı fıkra kapsamındaki hususlara ilişkin ruhsat askı süresini uzatabilir.

(8) Kurum tarafından ruhsatları iptal edilen beşeri tıbbi ürünlerin listesi Kurum resmî internet sayfasında ilan edilir.

Ruhsatın ya da ürün dosyalarının zayı olması

MADDE 24 - (1) Kurum tarafından verilmiş olan ruhsatın zayı olması durumunda ruhsat sahibi tarafından ruhsatın zayı olduğunu gösterir gazete ilanı ile Kuruma zayı ruhsat başvurusu yapılır. Bu durumda yeni bir ruhsat belgesi düzenlenir.

(2) Ruhsat başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünün ruhsat dosyanın zayı olması halinde başvuru sahibi veya ruhsat sahibi tarafından Kuruma, zayı ruhsat dosyası başvurusu yapılır. Kurum tarafından gerekçesi uygun bulunan başvurular için başvuru sahibine dosyanın bir kopyası verilir.

Ruhsat sahibinin sorumluluğu

MADDE 25 – (1) Ruhsat sahibi, piyasada olan bir ürününü herhangi bir nedenle piyasaya veremeyecekse bu durumun oluşmasından en az otuz gün önce Kuruma ürünü piyasaya veremeyeceğini bildirmekle yükümlüdür.

(2) Ruhsat sahibi, ruhsatına sahip olduğu beşeri tıbbi ürünle ilgili olarak aşağıdaki hususlarda Kuruma karşı sorumludur:

a) Beşeri tıbbi ürünün, başvuru ekinde verilen ve Kurum tarafından kabul edilen spesifikasyonlara uygun olarak üretilmesi.

b) Üretim ve kontrol yöntemleri bakımından bilimsel ve teknik ilerlemelerin dikkate alınması ve beşeri tıbbi ürünün genel kabul gören bilimsel yöntemlerle üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlamak amacıyla gerekli her türlü değişikliği yapmak üzere Kurumun onayına sunulması.

c) Beşeri tıbbi ürünün doğru ve güvenli kullanımını sağlamak için gerektiği durumlarda kısa ürün bilgilerinin ve kullanma talimatının güncellenmesi.

ç) Beşeri tıbbi ürünle ilgili herhangi bir değişiklik olduğunda, ilgili kılavuz hükümleri çerçevesinde ilgili değişikliğin Kuruma bildirilmesi.

d) Beşeri tıbbi ürün hakkında Kurum tarafından talep edilen hususlara zamanında cevap verilmesi.

e) Farmakovijilans uygulamaları çerçevesinde İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte belirtilen yükümlülüklerin yerine getirilmesi.

f) Beşeri tıbbi ürünün biyolojik bir tıbbi ürün olması durumunda bulaşabilecek enfeksiyonların önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması.

g) Ruhsatına sahip olduğu beşeri tıbbi ürünün piyasada bulunabilirliğinin sağlanması.

ğ) Beşeri tıbbi ürünün etkililiği veya halk sağlığının korunması gerekçesiyle ruhsatının askıya alınması veya piyasadan çekilmesi durumunda alınan her türlü tedbirin tüm detaylarıyla birlikte derhal Kuruma bildirilmesi.

h) İthal edilen, ihraç edilen veya lisans altında ülkemizde üretilen beşeri tıbbi ürünlerin kalite veya etkililik veya güvenlilik nedeniyle; ruhsatlı olduğu diğer ülkelerde ruhsatının askıya alınması veya iptal edilmesi veya piyasadan geri çekilmesi veya toplatılması durumunun Kuruma bildirilmesi.

1) Beşeri tıbbi ürünlerle ilgili belirlenmiş harçların ve ücretlerin ödenmesi.

(3) Ruhsat ya da başvuru sahibi bu Yönetmelikte belirtilen esaslara uygun olarak başvuru yapmak ve Kuruma sunduğu bilgi ve belgelerin doğruluğunun teyidi ile yükümlü olup bu bilgi ve belgelerin sonuçlarından doğacak her türlü sorumluluğu kabul eder.

(4) Ruhsat ya da başvuru sahibi ürünü ile ilgili Kuruma sunduğu tüm belgelerin asıllarını saklamakla ve talep edildiğinde Kuruma sunmakla sorumludur.

(5) Beşeri tıbbi ürünün ruhsatlandırılmış olması ruhsat sahibinin hukuki ve cezai yükümlülüğünü etkilemez.

Ruhsat devri

MADDE 26 - (1) Kurum tarafından ruhsatlandırılmış bir beşeri tıbbi ürününün ruhsat devri yapılabilir. Ruhsat devir işlemleri için aşağıdaki belgeler Kuruma sunulur:

a) Mahkemece ruhsatın devredildiğine dair mahkeme ilamı, icra dairesince ruhsatın cebri icra yoluyla satıldığına ilişkin karar veya noter huzurunda düzenlenmiş ve aşağıdaki hususları içeren sözleşme,

1) Ruhsat devri işlemine konu olan beşeri tıbbi ürünün ismi, ruhsat tarihi ve sayısı,

2) Ruhsatı devredecek ve ruhsatı devralacak olan gerçek ya da tüzel kişilerin isim ve adresleri,

3) Kurum tarafından onaylanmış, tam ve güncellenmiş olan mevcut beşeri tıbbi ürün dosyasının eksiksiz bir biçimde devralan kişiye teslim edildiğine dair tutanak.

b) Ruhsatı devralan kişinin, ruhsat sahibinden beklenen tüm sorumlulukları yerine getirebileceğini gösteren;

1) 7 nci maddede ruhsat başvurusunda bulunabilecek kişiler için belirtilen mesleklerden birine mensup olduğunu gösteren diploma aslı veya noter onaylı sureti veya Yükseköğretim Kurulundan alınan mezuniyet belgesi,

2) Tüzel kişi olması durumunda, şirketin ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten ticaret sicil gazetesi,

3) İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik kapsamında farmakovijilans yetkilisi ile ilgili belgeler,

4) Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik kapsamında bilim servisini tanımlayan belge ve bu servisin adresi, telefon numarası ve KEP adresi.

c) Ruhsatı devralan kişinin adı, soyadı, adresi, telefon numarası ve KEP adresi ile birlikte, beşeri tıbbi ürünün güncellenmiş kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, iç ve dış

ambalajın birer örneği ve noter aracılığıyla yapılan devirlerde, söz konusu ürün için daha önce verilmiş olan ruhsatın aslı; güncellenmiş kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatının sunulmadığı durumlarda beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatı ile ilgili, gerekli tüm değişiklik ve güncellemelerin, beşeri tıbbi ürünün ruhsat devir işlemleri tamamlandıktan sonra ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılacağına ve onay alınmadan satış izni başvurusu yapılmayacağına ilişkin, devralan tarafından eksiksiz olarak hazırlanmış taahhütname,

ç) Beşeri tıbbi ürünün ithalatı durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, ithalatı yapan gerçek ya da tüzel kişinin; söz konusu ürünün Türkiye'ye ithalatı, Türkiye'de ruhsatlandırılması ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise, Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışındaki gerçek ya da tüzel kişiye ortak pazarlama yetkisinin verildiğini gösteren belge ile ortak pazarlama yapacak gerçek ya da tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları,

d) Beşeri tıbbi ürünün lisans altında üretilmesi durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, üretimi yapan gerçek ya da tüzel kişinin; söz konusu ürünün Türkiye'de ruhsatlandırılması, üretimi ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışındaki gerçek ya da tüzel kişiye ortak pazarlama yetkisi verildiğini gösteren belge ile ortak pazarlama yapacak gerçek ya da tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları,

e) Türkiye'de imal edilecek beşeri tıbbi ürünlerde başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı fason üretim sözleşmesi.

(2) Noter aracılığı ile yapılan devirlerde, birinci fıkrada sayılan belgelere ek olarak aşağıdaki hususlar geçerlidir:

a) Devralan firma tarafından hazırlanan, devir başvurusu sırasında beşeri tıbbi ürünle ilgili herhangi bir değişiklik yapılmadığına ilişkin taahhütnamenin sunulması gerekir.

b) Devir işleminin gerçekleşmesinin ardından, beşeri tıbbi ürüne ilişkin olarak gerekli tüm değişiklik ve güncellemelerin yapılacağına dair, devralan firma tarafından hazırlanmış bir taahhütnamenin eksiksiz olarak sunulması halinde, mevcut ürün dosyasına ilişkin olarak gerekli güncellemeler ve varsa eksikliklerin giderilmesine yönelik işlemler, beşeri tıbbi ürünün ruhsat devir işlemleri yapıldıktan sonra, ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılır ve onay alınmadan satış iznine başvurulamaz.

c) Talep olması halinde; ruhsatı devreden ve devralan firmaların yazılı ve noter tasdikli mutabakatı koşulu ile yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski barkodlu ürünlerin üretilmesine ve sadece devralan firma tarafından piyasaya sunulmasına izin verilir. Bu durumdaki ürünlerin üretim bildirimlerine ilişkin kontrol işlemleri İlaç Takip Sistemi üzerinden gerçekleştirilir. Bu ürünler, miatları doluncaya kadar piyasada bulunabilir. İthal edilirken devredilen ürünlerin devreden firma tarafından piyasaya arzı durdurulur. Yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski barkodlu ürünler devreden firma tarafından ruhsatı devreden ve devralan firmaların yazılı ve noter tasdikli mutabakatı koşulu ile ithal edilebilir. Ancak bu ürünler devreden firma tarafından İlaç Takip Sistemine üretim bildirimleri yapılması ve ürünlerin İlaç Takip Sistemi üzerinden devralan firmaya devredilmesi koşulu ile piyasaya arz edilebilir.

(3) Lisansör firmanın söz konusu ürünün Türkiye’de ruhsatlandırılmasına/satışına/üretimine ilişkin yetkilendirdiği gerçek ya da tüzel kişiyi değiştirmesi durumunda, bu maddenin birinci fıkrasında sayılan belgelere ek olarak mevcut ruhsat sahibinin ruhsat aslını iade ettiğini bildiren yazısının sunulması; mevcut ruhsat sahibinin yetkisinin kalmadığını gösteren mahkeme kararı sunulduğunda ise birinci fıkranın (a) bendi hariç beşeri tıbbi ürünün Ek-1’e uygun olarak hazırlanan Modül 1 dosyası ile birlikte bu maddedeki tüm gerekliliklerin yerine getirilmesi zorunludur. Ancak bu durumdaki ürünün ülkemizde bir hastalık için tek teşhis veya tek tedavi seçeneği olması durumunda Kurum mahkeme kararını beklemezsizin ruhsat/izin veya tescil belgesine ilişkin devir başvurusunu kabul edebilir ve sonuçlandırabilir.

(4) Kurum, yapılan ruhsat devri başvurusunu otuz gün içinde değerlendirir.

(5) Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyile bu bilgi ve belgelerin sunulamadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde Kuruma sunulmaması durumunda devir başvurusu iptal edilir.

Ruhsat başvurusunun devri

MADDE 27 - (1) Ruhsat başvurusu yapan gerçek ya da tüzel kişi başvurudan oluşan haklarını 26 ncı maddede belirtilen ilgili koşulları yerine getirmek suretiyle başka bir gerçek ya da tüzel kişiye devredebilir.

Satış izni alınması

MADDE 28 - (1) Bu Yönetmelik hükümlerine göre Kurum tarafından ruhsatlandırılarak ilk kez piyasaya sunulacak beşeri tıbbi ürün için satış izni alınması zorunludur.

(2) Kurum tarafından ruhsatlandırılarak ilk kez piyasaya sunulacak beşeri tıbbi ürünler için ruhsat sahibi; Kurumca depocuya satış fiyat başvurusu uygun bulunan beşeri tıbbi ürünler için depolama faaliyetlerini kendi özel veya tüzel kişiliğine ait tesislerde yapması durumunda Kurum tarafından düzenlenen belgeyi, bunun dışındaki durumlarda ise depolama yerine ait Kurum tarafından düzenlenen belgeyi, taraflar arasında ürünün depolanmasına yönelik olarak imzalanmış belgeyi ve taraflara ait sicil tasdiknamesini satış izni başvurusu ile birlikte Kuruma sunar.

(3) Kurum, satış izni için başvuru ve Kurumca fiyatı onaylanan beşeri tıbbi ürüne ilişkin ambalaj örneğini ve Kullanma Talimatını gerekli bilgiler açısından inceler.

(4) Beşeri tıbbi ürünün ruhsata esas ambalaj bilgilerinin veya özelliklerinin veya kullanma talimatının değişmesine yol açan işlemler için yeniden satış izni alınmasına gerek yoktur. Ancak üretim yerinin yurtdışından ülkemize ya da ülkemizden yurtdışına transferi, ambalaj boyutu değişikliği, ruhsat devir işlemleri sonrasında veya 22 nci maddenin beşinci fıkrası doğrultusunda ruhsatının askıda olma durumu kaldırılan ürünler için piyasaya sunulmadan önce; ikinci fıkrada belirtilen belgeler sunulmaksızın Kuruma başvurularak satış izni alınması gerekir.

Kan ürünleri için piyasaya sunum izni

MADDE 29 - (1) Satış izni bulunan, izinli olup ruhsat başvurusunda bulunmuş veya ruhsatlı olan kan ürünleri için ruhsat/izin sahibi, ürününü piyasaya sunmadan önce 28 inci maddede yer alan hususlara ek olarak ürünün her serisi için piyasaya sunum izni almak üzere Kuruma başvurur.

(2) Piyasaya sunum izni öncesi, kan ürünlerinin veya kan ürünü içeren beşeri tıbbi ürünlerin her serisi ve bu serilerde kullanılan her bir plazma havuzu için ürüne göre belirlenen analizler, Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir

laboratuvarında yapılmış olmalıdır. Ancak kan ürününün, beşeri tıbbi ürünün içeriğinde etkin madde olarak bulunmadığı ve plazma havuzunun temin edilememesi gerekçelerinin Kurum tarafından uygun bulunduğu hallerde; plazma havuzu analizi aranmaksızın beşeri tıbbi ürünün her serisi için ürüne göre belirlenen analizler, Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında yapılmış olmalıdır.

(3) Kan ürünleri veya kan ürünü içeren beşeri tıbbi ürünlere piyasaya sunum izni alınabilmesi için satışa sunulması talep edilen miktar ile aşağıda belirtilen belge ve bilgilerin Kuruma sunulması ve ikinci fıkra uyarınca yapılan analizler ile birlikte mezkur belgelerin Kurum tarafından uygun bulunması halinde ilgili beşeri tıbbi ürünlere piyasaya sunum izni verilir:

- a) Beşeri tıbbi ürünün ismi ve içeriği,
- b) Her seri bulk veya bitmiş ürün için akredite edilmiş ilgili yetkili otorite laboratuvarı tarafından verilen Ulusal Sağlık Otoritesi tasdikli seri serbest bırakma sertifikası (belgenin yurt dışından temin edilmesi halinde apostil şerhli/konsolosluk onaylı),
- c) Her seri için üretim merkezinin teknik müdürü tarafından onaylanmış analiz sertifikasının aslı,
- ç) Her serinin hangi ülkelerde satıldığını veya serinin tümünün ülkemize ithali söz konusu olduğu durumlarda ise ilgi seride kullanılan plazma havuzlarının kullanıldığı diğer ürünlerin hangi ülke/ülkelerde satıldığını gösteren ruhsat sahibi ve uygulanabilir olduğu durumlarda lisansör firma tarafından düzenlenmiş, satılan ürünlerin miktarını gösteren belge,
- d) Plazma bağışında esas alınan kurallar, plazmanın toplanma tarihi ve donör tipi (gönüllü, paralı) ve gerekli durumlarda donörlerin listesi,
- e) Her plazma havuzuna ait örneklerin HBsAg, HIV 1/2 ve HCV RNA testinin uygulandığını ve neticelerini belirten akredite edilmiş ilgili yetkili otorite laboratuvarı tarafından verilen belge,
- f) Her seri için donörlerin Kurumca belirlenen hastalıklar veya hastalıkların şüphesi (Örneğin; Creutzfeld-Jacob (CJ) hastalığı gibi) yönünden güvenli olduğuna ve donörler arasında bu hastalıklara sahip donör olmadığına dair üretici tarafından düzenlenmiş belge,
- g) Ruhsat sahibi ve uygulanabilir olduğu durumlarda lisansör firma tarafından düzenlenen ve seri numarası belirtilen ürüne ait güncel varyasyon taahhüdü.

(4) Kan ürünlerinin bulk ürün olarak ithal edilip bitmiş ürün üretiminin ülkemizde yapılmak suretiyle piyasaya sunulması öngörülen beşeri tıbbi ürünlerde ise ithal edilmek istenilen bulk ürünün her serisi için üçüncü fıkranın (a), (b), (c), (d), (e), (f) bentlerinde yer alan hususların yanı sıra bulk üründe kullanılan plazma havuzlarının kullanıldığı diğer ürünlerin ruhsatlandırıldığı/üretildiği ülke(ler) ile hangi ülke(ler)de satıldığını gösteren ruhsat sahibi ve uygulanabilir olduğu durumlarda lisansör firma tarafından düzenlenmiş orijinal belgenin Kuruma sunulması gereklidir. Bulk olarak ithal edilerek ülkemizde üretimi gerçekleştirilen ve bu doğrultuda ruhsatlandırılmış ve satış izni verilmiş kan ürünleri için bu fıkra kapsamında tüm belgelerin sunulması ve ikinci fıkra uyarınca yapılan analizlerin ve ilgili bilgi ve belgelerin uygun bulunması kaydıyla, üçüncü fıkranın sadece (g) bendinde ifade edilen taahhüdün sunulması halinde piyasaya sunum izni verilir.

İmmünolojik beşeri tıbbi ürünler için piyasaya sunum izni

MADDE 30 - (1) Alerjen ürünler istisna olmak kaydıyla satış izni bulunan ruhsatlı veya izinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş olan immünolojik beşeri tıbbi ürünler için;

ruhsat/izin sahibi, ürününü piyasaya sunmadan önce ürünün her serisi için piyasaya sunum izni almak üzere Kuruma başvurur.

(2) İzinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş olan immünolojik beşeri tıbbi ürünlerin piyasaya sunum izni öncesi Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında ürüne göre belirlenen analizler yapılmış olmalıdır.

(3) İzinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş veya ruhsatlı olan immünolojik beşeri tıbbi ürünlere piyasaya sunum izni alınabilmesi için piyasaya sunulması talep edilen miktar bildirilerek aşağıda belirtilen belge ve bilgiler Kuruma sunulur:

a) Her seri için bulk veya bitmiş ürün için akredite edilmiş ilgili yetkili otorite laboratuvarı tarafından verilen Ulusal Sağlık Otoritesi tasdikli seri serbest bırakma (batch/lot release) sertifikası (belgenin yurt dışından temin edilmesi halinde apostil şerhli/konsolosluk onaylı),

b) Her seri için üretim merkezinin teknik müdürü tarafından onaylanmış analiz sertifikasının aslı,

c) Lisansör firma ve ruhsat sahibi firma tarafından düzenlenen, ithal edilmek istenen ve seri numarası belirtilen ürüne ait güncel varyasyon taahhüdü.

(4) Kurum gerekli gördüğü hallerde üçüncü fıkranın (a) bendinde belirtilen seri serbest bırakma (batch/lot release) sertifikasında yer alan analizlerin tümünün veya bir kısmının Kurum laboratuvarınca yapılmasını talep edebilir.

(5) İzinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş veya ruhsatlı olan immünolojik beşeri tıbbi ürünler için başvuru kapsamında sunulan belgelerin ve izinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş ürünlerin analiz sonucunun uygunluğu halinde ilgili seriye piyasaya sunum izni verilir.

Ruhsatlandırma sonrası varyasyonlar

MADDE 31 - (1) 26 ncı madde istisna olmak üzere, beşeri tıbbi ürün ruhsatlandırıldıktan sonra bu ürüne ilişkin tüm değişiklikler için ilgili yönetmelik ve kılavuz hükümlerine göre ruhsat sahibi tarafından Kuruma başvuru yapılır.

(2) Kurum, başvuru olması halinde fiyat tarifesinde yer alan bir ücrete tabi olmak kaydı ile beşeri tıbbi ürün ruhsatlandırıldıktan sonra başvuru sahibine bilimsel tavsiye verebilir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Koşullu ve İstisnai Durumlarda Ruhsatlandırma, Zorunlu Lisans, Güven

Özel durumun tespiti

MADDE 32 - (1) Beşeri tıbbi ürünler için koşullu ve istisnai ruhsatlandırma ihtiyacına yönelik özel durum tespiti Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılır. Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda koşullu veya istisnai ruhsat başvurusunda bulunulması uygun bulunan beşeri tıbbi ürünler için 33 üncü veya 36 ncı madde doğrultusunda Kuruma başvuru yapılır.

Koşullu ruhsatlandırma (acil kullanım onayı) başvurusu

MADDE 33 - (1) Ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürünün terapötik endikasyonlarında değişiklik yapılması veya yenilerinin eklenmesi ile ilgili değişiklikler hariç olmak üzere aşağıdakilerden en az biri kapsamına giren beşeri tıbbi ürünler için Kuruma koşullu ruhsatlandırma başvurusu yapılabilir:

a) Yaşamı tehdit eden veya ciddi derecede engellilik yaratan hastalıkların tedavisini, önlenmesini veya tıbbi teşhisini amaçlayan beşeri tıbbi ürünler,

b) Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehditlerine karşı acil durumlarda kullanılacak olan beşeri tıbbi ürünler.

(2) Etkililik ve güvenlilik ile ilgili kapsamlı klinik verilerin henüz sağlanamamış olmasına rağmen aşağıdaki gerekliliklerin tümünün sağlanması durumunda koşullu ruhsat verilebilir:

a) Beşeri tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin pozitif olması,

b) Başvuru sahibinin kapsamlı klinik verileri sağlayabilecek olması,

c) Karşılanmamış tıbbi ihtiyacın giderilmesi,

ç) Ek veri gerektirmesine rağmen ilgili beşeri tıbbi ürünün piyasada bulunmasının sağladığı halk sağlığına faydasının, bulunmamasının oluşturacağı riske kıyasla daha fazla olması.

(3) İkinci fıkranın (c) bendinde belirtilen karşılanmamış tıbbi ihtiyaç, ülkemizde bu ihtiyacı yeterli derecede karşılayan bir tıbbi teşhis, hastalığı önleme veya tedavi yönteminin olmadığı veya ihtiyacı karşılayan bir yöntem mevcut olsa dahi hastalar için bu yöntemin büyük ölçüde tedavide avantaj sağlayacağı anlamına gelir.

(4) Bu madde kapsamında yapılacak başvurular Kurumca yayımlanan kılavuza uygun olarak yapılır.

Koşullu ruhsatlandırma (acil kullanım onayı) başvurularının değerlendirilmesi, koşullu ruhsatın süresi ve yenilenmesi

MADDE 34 - (1) 33 üncü maddeye göre koşullu ruhsatlandırma başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürün için aşağıdaki koşullarda; ruhsatlandırma yapılır veya ruhsatlar yenilenir.

a) Kısa ürün bilgilerinde ve kullanma talimatında ürünün belli açılardan halen yetersiz olduğu, ruhsat geçerlilik süresinin bir yıl olduğu ve ruhsatının yıllık olarak yeniden değerlendirileceği belirtilir.

b) Ruhsat sahibinin ruhsat geçerlilik süresinin sonuna en az doksan gün kala tabi olduğu spesifik zorunlulukların durumuna dair ara raporla birlikte ruhsat yenileme için başvurması gerekir.

c) Ruhsat yenileme başvurusu (b) bendinde belirtilen süre içerisinde yapılmış ise Kurum kararını bildirinceye kadar ürün piyasada kalabilir.

ç) Ruhsat sahibinin Kurum tarafından istenildiğinde derhal ya da asgari olarak altı ayda bir Kuruma periyodik yarar/risk değerlendirme raporu sunması gerekir.

(2) Kurum birinci fıkranın (b) bendi kapsamındaki ruhsat yenileme başvurusunu doksan gün içerisinde sonuçlandırır.

Koşullu ruhsata (acil kullanım onayı) ilişkin spesifik zorunluluklar

MADDE 35 - (1) Koşullu ruhsat başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürüne özgü spesifik zorunluluklar Kurum tarafından belirlenir.

(2) Spesifik zorunlulukların belirlenmesi sonrası koşullu ruhsatlandırılmış ürünler için ruhsat sahibinin 33 üncü maddenin ikinci fıkrasında belirtilen gerekliliklerin yerine getirilmesini ve yarar/risk dengesinin pozitif olduğunun teyit edilmesini sağlamak üzere, devam etmekte olan çalışmaları tamamlaması ya da yeni çalışmalar gerçekleştirilmesi zorunlu hale

getirilir. Spesifik zorunluluklar, ek olarak farmakovijilans verilerinin toplanmasına yönelik olarak da getirilebilir.

(3) Kurum, koşullu ruhsatlandırılmış ürüne ait spesifik zorunlulukları ve bu zorunlulukların tamamlanması için gereken takvimi Kurum resmî internet sayfasında yayımlar.

(4) Spesifik zorunlulukların tümünün yerine getirilmesi durumunda Kurum tarafından spesifik zorunluluklara tabi olmayan ruhsat düzenlenir.

İstisnai ruhsatlandırma başvurusu, başvurunun değerlendirilmesi ve ruhsatın geçerliliği

MADDE 36 - (1) Aşağıda sıralanan istisnai durumlarda, özellikle beşeri tıbbi ürünün güvenliliğiyle ilgili belirli koşulların başvuru sahibi tarafından yerine getirilmesi şartıyla istisnai ruhsatlandırma başvurusunda bulunulabilir:

a) Söz konusu beşeri tıbbi ürünün terapötik endikasyonlarının başvuru sahibinden kapsamlı kanıt sunmasının beklenilemeyeceği kadar nadir görülmesi veya,

b) Mevcut bilimsel verilerin ışığı altında ayrıntılı bilginin sağlanamaması veya,

c) Bu gibi bilgileri toplamanın genel kabul görmüş tıbbi etik ilkelerine ters düşmesi.

(2) İstisnai ruhsat; sadece tıbbi ürünün normal kullanım koşullarında etkililik ve güvenlilikle ilgili başvuru sahibinin kapsamlı veri sağlayamayacağını objektif, doğrulanabilir nedenlerle kanıtlaması durumunda verilebilir ve Ek-1’de belirtilen gereklilikleri sağlar.

(3) Ruhsatın geçerliliği bu şartların yıllık yeniden değerlendirilmesine bağlıdır.

Zorunlu lisans

MADDE 37 – (1) Sınai Mülkiyet Kanununun 132 nci maddesi kapsamında Cumhurbaşkanı tarafından zorunlu lisansla üretilmesi uygun bulunan ürünler için, ayrıntılı hususları Kurumca belirlenen gereklilikler dâhilinde Kuruma ruhsat başvurusu yapılabilir.

Güven

MADDE 38- (1) Dünya Sağlık Örgütü tarafından ön yeterlik kapsamında yapılan önceki değerlendirmeler dikkate alınabilir. Bu maddeye ilişkin usul ve esaslar kılavuz ile belirlenir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Çeşitli ve Son Hükümler

Ücretlendirme

MADDE 39 – (1) Kurum bu Yönetmelik kapsamındaki faaliyetlere yönelik ücretlendirme uygulayabilir.

Kılavuz

MADDE 40 – (1) Kurum gerekli gördüğü durumlarda bu Yönetmeliğin uygulanmasına yönelik kılavuzlar veya tebliğler yayımlar.

Gizlilik

MADDE 41 - (1) Bir beşeri tıbbi ürüne ruhsat almak üzere başvuru sahibi tarafından Kuruma sunulan bilgiler gizlidir. Bu gizlilik Kurum tarafından korunur.

Geri çekme

MADDE 42 – (1) Bu Yönetmelik kapsamına giren ürünlerden; geri çekmenin söz konusu olduğu ürünlerde yapılacak toplatma ve geri çekme işlemleri için 19/11/2015 tarihli ve 29537 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Geri Çekme Yönetmeliği hükümleri uygulanır.

Yürürlükten kaldırılan yönetmelikler

MADDE 43 - (1) 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ile 27/05/1994 tarihli ve 21942 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Farmasötik Müstehzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik yürürlükten kaldırılmıştır.

Atıflar

MADDE 44 – (1) 43 üncü madde ile yürürlükten kaldırılan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine yapılan atıflar bu Yönetmeliğe yapılmış sayılır.

Avrupa Birliği mevzuatına uyum

MADDE 45 - (1) Bu Yönetmelik, 6/11/2001 tarihli ve 2001/83/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Hakkındaki Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi ile 29/3/2006 tarihli ve 507/2006/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Koşullu Ruhsata Dair Komisyon Tüzüğü dikkate alınarak Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır.

İzinli ve tescil belgeli ürünler

GEÇİCİ MADDE 1 - (1) 6/10/2010 tarihli ve 27721 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliğinin geçici 1 inci ve geçici 2 nci maddeleri gereği ara ürün izin belgesine sahip olan veya ara ürün izin belgesine yönelik işlemleri devam ederken ruhsat başvurusunda bulunulan ve beşeri tıbbi ürün kapsamında değerlendirilmesine karar verilmiş ve ruhsatlandırılma süreci devam eden ürünler için bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren bir yıl içerisinde ruhsatlandırma sürecinin tamamlanması zorunludur. Bu süre zarfında ruhsat alamayan ürünlerin ara ürün izin belgesine sahip olanlarının izin belgeleri iptal edilir ve ruhsat başvuruları iade edilir. Ara ürün izin belgeleri iptal edilen bu ürünlerin üretimine, ithalatına ve piyasaya arzına izin verilmez. Piyasada bulunan ürünler raf ömrü sonuna kadar piyasada bulunabilir. Ruhsatlandırma işlemi bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren bir yıl içerisinde tamamlanmayan ve izin belgesine sahip olmayan ürünlere ait ruhsat başvuruları da iade edilir.

(2) Aşağıdaki ürünler için bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren bir yıl içerisinde ruhsatlandırma sürecinin tamamlanması zorunludur. Bu süre zarfında ruhsat alamayan ürünlerin ithalat izinleri, izin belgeleri ve tescil belgeleri geçersiz olur:

a) Tescil belgesi ile piyasaya arz edilen ve ruhsat başvurusunda bulunulan radyonüklid jeneratörler, kitler, radyonüklid prekürsör radyofarmasötikler ve endüstriyel olarak hazırlanmış radyofarmasötikler.

b) İthalat izni ile piyasaya arz edilen ve ruhsat başvurusunda bulunulan kan ürünü ve immünolojik beşeri tıbbi ürünler.

Sertifikalı ruhsata geçiş

GEÇİCİ MADDE 2 - (1) Sertifikalı ruhsatı olmayan beşeri tıbbi ürünler için, Kurum tarafından ilan edilen geçiş takvimi doğrultusunda bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren altmış ay içerisinde Kuruma sertifikalı ruhsata geçiş başvurusu yapılır. Bu kapsamda başvuru yapmak için ruhsat aslı sunulamayan beşeri tıbbi ürünler için zayi ruhsat başvurusu yapılır.

(2) Birinci fıkrada belirtilen takvimdeki süreler içerisinde sertifikalı ruhsata geçiş başvurusu yapılmayan beşeri tıbbi ürünlere ait Kuruma yapılan varyasyon başvuruları işleme alınmaz.

(3) Ruhsatı askıya alınan beşeri tıbbi ürünler için sertifikalı ruhsata geçiş başvurusunun yapılması zorunlu değildir. Ruhsatı askıya alınan ve sertifikalı ruhsatı olmayan bir beşeri tıbbi ürün piyasaya sunulmadan önce söz konusu ürün için sertifikalı ruhsatın alınması gereklidir.

İmmünolojik beşeri tıbbi ürün ruhsatına geçiş başvurusu

GEÇİCİ MADDE 3 - (1) Etkin madde/maddeleri insan kanı ya da plazmasından elde edilmeyen ancak üretim prosesinde insan kanı ya da plazmasından elde edilen kan bileşenlerinin yer aldığı kan bileşenlerine dayalı, hâlihazırda kan ürünü olarak ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürünler için bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren bir yıl içerisinde Kuruma immünolojik beşeri tıbbi ürün ruhsat başvurusu yapılır. Bu başvurular için, başvuru tarihinden itibaren bir yıl içerisinde ruhsat değişiklik sürecinin tamamlanması zorunludur. Bu süre içinde ruhsat değişiklik süreci tamamlanmayan beşeri tıbbi ürünler için 22 nci maddenin birinci fıkrasının (h) bendi doğrultusunda ruhsat askıya alma işlemi uygulanır.

Kan ürünleri için piyasaya sunum izni analizi

GEÇİCİ MADDE 4 - (1) 29 uncu maddenin birinci fıkrası yürürlüğe girene kadar, beşeri tıbbi ürünün her serisi için ürüne göre Kurum tarafından belirlenen analizler, Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarda yapılmış olmalıdır.

Ortak pazarlanan beşeri tıbbi ürünler

GEÇİCİ MADDE 5 – (1) Bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden önce yalnızca Ek-1'e uygun olarak hazırlanan Modül 1 sunularak ortak pazarlama ruhsat başvurusu yapılmış, ruhsat süreci devam eden beşeri tıbbi ürünler için, ruhsat sahipleri başvuru dosyalarını tam ve eksiksiz dosya haline getirmek istemeleri durumunda gerekli tüm modülleri Yönetmeliğin yayımından itibaren otuz gün içinde Kuruma sunar.

(2) Bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden önce yalnızca Ek-1'e uygun olarak hazırlanan Modül 1 sunularak ruhsatlandırılmış ortak pazarlamaya konu beşeri tıbbi ürünler için, ruhsat sahipleri ruhsat dosyalarını tam ve eksiksiz dosya haline getirmek istemeleri durumunda gerekli tüm modülleri Yönetmeliğin yayımından sonra altı ay içinde Kuruma güncellenmiş olarak sunar.

Yürürlük

MADDE 46 - (1) Bu Yönetmeliğin;

- a) 22 nci maddesinin birinci fıkrasının (i) ve (j) bentleri yayımı tarihinden bir yıl sonra,
 - b) 29 uncu maddesinin birinci fıkrası 1/1/2025 tarihinde,
 - c) Diğer hükümleri yayımı tarihinde,
- yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 47 - (1) Bu Yönetmelik hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN RUHSAT BAŞVURUSUNDA SUNULMASI GEREKEN BİLGİ VE BELGELER

Giriş ve Genel İlkeler

(1) Bu Yönetmeliğin hükümlerine göre ruhsat başvuru dosyasında yer alması gereken belgeler, bu ekte belirtilen gereklilikler uyarınca Kuruma sunulur. Başvuru dosyası hazırlanırken, Kurum tarafından yayımlanmış olan Ortak Teknik Doküman (Common Technical Document, CTD) Kılavuzu takip edilir.

(2) Bilgi ve belgeler beş modül olarak sunulur:

Modül 1 İdari Bilgiler,

Modül 2 Kalite Bilgileri, Preklinik ve Klinik Özetler,

Modül 3 Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler,

Modül 4 Preklinik Raporlar,

Modül 5 Klinik Çalışma Raporları.

Bu beş Modülün, Kurum tarafından yayımlanmış olan CTD Kılavuzunda ayrıntılı olarak açıklanan format, içerik ve numaralandırma sistemine tam uyumlu olarak sunulması gerekir.

(3) CTD'nin Kuruma sunumu, her türlü ruhsat başvurularında tam ya da kısaltılmış başvuru olduğuna bakılmaksızın geçerli olup ayrıca yeni kimyasal maddeler, radyofarmasötikler, insan kanı ya da plazmasından elde edilen beşeri tıbbi ürünler, aşılarda ve bitkisel tıbbi ürünler de dâhil olmak üzere her türlü ürün için uygulanır.

(4) Başvuru sahiplerinin, ruhsat başvuru dosyasını oluştururken, kalite, güvenilirlik ve etkinlik ile ilgili bilimsel kılavuzları ve Kurum tarafından beşeri tıbbi ürünlerle ilgili yayımlanmış olan diğer mevzuatı da dikkate almaları gerekir.

(5) Dosyanın kalite bölümünün (kimyasal, farmasötik ve biyolojik), genel monografların ve genel bölümler dâhil tüm monografların farmakopeye uygun olması gerekir.

(6) Üretim sürecinin, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği ve aynı Yönetmeliğe dayanılarak hazırlanmış olan kılavuzda belirtilen ilkelere uygun olması gerekir.

(7) Beşeri tıbbi ürünün lehine olsun ya da olmasın, bahsi geçen beşeri tıbbi ürünün değerlendirilmesiyle ilgili bütün bilgiler ruhsat başvurusu sırasında sunulur. Özellikle beşeri tıbbi ürün hakkındaki her türlü tamamlanmamış veya yarıda kesilmiş farmakotoksikolojik veya klinik test ya da araştırma veya başvuruda bahsedilmeyen terapötik endikasyonlarla ilgili tamamlanmış araştırmalarla ilgili tüm ayrıntılı bilgilerin verilmesi gerekir.

(8) Türkiye'de yürütülen bütün klinik çalışmaların, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik gerekliliklerine tam olarak uyması gerekir. Bir başvurunun değerlendirilmesi sırasında, Türkiye dışında yapılan ve Türkiye'de kullanılması amaçlanan beşeri tıbbi ürünle ilgili klinik çalışmaların ilgili Yönetmelikte belirtilen esaslar uyarınca belirlenmiş iyi klinik uygulamalar ve etik ilkelerin temelinde tasarlanması, uygulanması ve rapor edilmesi gerekir.

(9) Preklinik (farmakotoksikolojik) çalışmalar, 9/3/2010 tarihli ve 27516 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmelikte belirtilen hükümlere uyumlu olarak yürütülür.

(10) Deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için hayvanlar üzerinde yapılan tüm testler, hayvanların korunmasını sağlamak ile ilgili yasal düzenlemeler çerçevesinde yapılır.

(11) Yarar/risk değerlendirmesini izlemek amacıyla, ilk başvuruda bulunmayan herhangi yeni bir bilgi ve tüm farmakovijilans bilgileri Kuruma sunulmalıdır. Ruhsat verildikten sonra, dosyadaki verilerde herhangi bir değişiklik olduğunda, ilgili kılavuz hükümleri çerçevesinde ve eğer ilgiliyse farmakovijilans uygulamalarına göre Kuruma bildirilir.

Bu Ek üç farklı bölüme ayrılmıştır:

Bölüm I Tüm ruhsat başvuruları için başvuru biçimi, kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri, kullanma talimatı ve sunum gerekliliklerini açıklar. (Modül 1 ila 5).

Bölüm II "Özel başvurular" için, örneğin yerleşmiş tıbbi kullanım, temelde benzer ürünler, sabit kombinasyonlar, biyobenzer tıbbi ürünler, istisnai durumlar ve karma ruhsat başvuruları (bibliyografik bölüm ve kendi çalışmalarını içeren bölüm) için istisnaları içerir.

Bölüm III Biyolojik tıbbi ürünler [Plazma Ana Dosyası (Plasma Master File, PMF), Aşı Antijeni Ana Dosyası (Vaccine Antigen Master File, VAMF)], radyofarmasötikler, bitkisel tıbbi ürünler ve alerjen ürünler için "Özel başvuru gereklilikleri" ile ilgilidir.

BÖLÜM I

STANDART RUHSAT BAŞVURULARI İÇİN DOSYA GEREKLİLİKLERİ

1. MODÜL 1: İDARİ BİLGİLER

1.1. İçindekiler

Ruhsat başvurusu için verilen dosyanın Modül 1 ila 5'e uygun olarak kapsamlı içindekiler listesinin sunulması gerekir.

1.2. Başvuru Formu

Başvuru sahibinin bu Yönetmeliğin 7 nci maddesinde belirtilen mesleklere ait diploma veya noter onaylı sureti veya Yükseköğretim Kurulu'ndan alınan mezuniyet belgesi; başvuru sahibinin, başvuruyu yapmaya yetkili olduğunu gösteren onaylı belge; başvuru sahibinin tüzel kişi olması durumunda, şirketin kuruluş amaçlarını, ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten ticaret sicil gazetesi sunulur.

Başvuru konusu olan beşeri tıbbi ürün, farmasötik şekli, uygulama yolu, yitiliği ve ambalajı da dâhil olmak üzere son sunum şekli ile ismi ve bileşimindeki etkin madde/maddelerin adı ile birlikte tanımlanır.

Başvuru sahibinin adı ve adresi, bitmiş ürünün ve etkin madde/maddelerin üretiminin farklı aşamalarında yer alan üretim yeri/yerlerinin adları ve adresleri dâhil olmak üzere üretim yerleri bildirilir.

Başvuru sahibi başvurunun türünü tanımlar.

İdari bilgilere ek olarak, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtildiği üzere üretim yerine ait sunulması gereken belgeler, başvurusu yapılan beşeri ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülkelerin listesi ile birlikte ürünün piyasaya sunulduğu diğer ülke veya ülkelerin yetkili otoritelerince verilmiş onaylı farmasötik ürün sertifikaları ve kısa ürün bilgilerinin kopyaları sunulur.

Başvuru formunda ana hatları belirtildiği üzere, başvuru sahipleri başvuruya konu olan beşeri tıbbi ürünün ayrıntılarını, başvurunun yasal dayanağını, öngörülen ruhsat sahibini ve tüm üretim basamakları için üretim yeri bilgisini ve ürünün pediyatrik gelişim programında olması gibi konulara ilişkin bilgileri sunar.

1.3. Kısa Ürün Bilgileri, Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatı

1.3.1. Kısa Ürün Bilgileri

Başvuru sahibi, bu Yönetmeliğin 10 uncu maddesi uyarınca kısa ürün bilgilerini sunar.

1.3.2. Ambalaj ve kullanma talimatı

İç ve dış ambalajda ve ayrıca kullanma talimatında yer alması öngörülen metinler sunulur. Bütün bu hususların ilgili mevzuatta yer alan, ürünlerin ambalaj bilgileri ve kullanma talimatı hakkındaki tüm hükümlere uygun olması gerekir.

1.3.3. Taslaklar ve örnekler

Başvuru sahibi, ilgili beşeri tıbbi ürünün iç ve dış ambalaj bilgileri ve kullanma talimatı örneklerini veya taslaklarını sunar.

1.4. Uzmanlar Hakkında Bilgiler

Yönetmeliğin 11 inci maddesi uyarınca uzmanlar başvuru dosyasını oluşturan belgelere, özellikle de Modül 3, 4 ve 5'e (sırasıyla; kimyasal, farmasötik ve biyolojik dokümantasyon, prelinik dokümantasyon ve klinik dokümantasyona) ilişkin tespitleri hakkında ayrıntılı raporlar sunmak zorundadır. Uzmanların beşeri tıbbi ürünün kalitesi ve hayvanlar ile insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla ilgili olarak, kritik noktaları işaret ederek değerlendirme için ilgili bütün bilgileri ortaya çıkarması gerekir.

Bu şartlar, ruhsat başvuru dosyasının Modül 2'sinde yer alacak kaliteye ilişkin genel özet, prelinik genel bilgiler (hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen veriler) ve klinik genel bilgiler sağlanmasıyla yerine getirilir. Uzmanlar tarafından imzalanmış bir beyan, öğrenimleri, aldıkları eğitim ve mesleki deneyimleri hakkında kısa bir özgeçmişle birlikte Modül 1'de yer alır. Uzmanların uygun teknik ve profesyonel niteliklere sahip olmaları gereklidir. Uzman ile başvuru sahibi arasındaki iş ilişkisi belirtilir.

1.5. Farklı Tiplerde Başvurular İçin Özel Gereklilikler

Farklı tiplerdeki başvurular için özel gereklilikler bu Ek'in II. Bölümü'nde düzenlenmiştir.

1.6. Çevresel Risk Değerlendirmesi

Uygulanabilir olduğunda, beşeri tıbbi ürün ruhsat başvurusunda, beşeri tıbbi ürünlerin kullanımı veya atıkları hakkında olası çevresel riskleri değerlendiren ve bunlara uygun ambalaj bilgilerine ilişkin öneri getiren bir risk değerlendirme genel bakış dokümanı sunulur. İçinde Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizma (GDO)'lar ihtiva eden ya da bunlardan oluşan beşeri tıbbi ürünlerin atılmasına bağlı çevresel risk Tarım ve Orman Bakanlığının ilgili mevzuatı uyarınca değerlendirilir.

Çevresel riskle ilgili bilgiler Modül 1'e ek olarak sunulur.

Bilgiler sunulurken, Tarım ve Orman Bakanlığı'nın ilgili mevzuatı ve buna yönelik yayımlanan rehberlerin, belgelerin sunum sırasında dikkate alınması gerekir.

Sunulacak belgeler şunlardan oluşur:

- Giriş,
- İlgili mevzuat gereğince, GDO'ların araştırma ve geliştirme amaçlı olarak çevreye bırakılmasına dair ilgili otoritenin oluru,
- İlgili mevzuat gereğince, GDO'ların saptanma ve tanımlanma metotları ve GDO'ların kodları, ayrıca GDO'lar veya çevresel riskin değerlendirilmesine yardımcı olabilecek nitelikte ürün hakkındaki diğer bilgiler,
- İlgili mevzuat gereğince hazırlanmış bir çevresel risk değerlendirme raporu,

- Yukarıdaki bilgiler ve çevresel risk değerlendirme raporu göz önüne alınarak, içinde söz konusu GDO bulunan ürünlerin, pazarlama sonrası izleme planı, kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri ve kullanma talimatında yer alması gereken bilgilerin de yer aldığı risk yönetim planı öneren sonuç raporu,

- Halkı bilgilendirmek için uygun önlemler,

Sunulan rapor; uzmanın aldığı eğitimleri, kursları ve mesleki tecrübeyi içeren bilgi ve uzmanın başvuru sahibi ile olan mesleki ilişkisi hakkında imzalandığı tarih bilgisinin de yer aldığı uzmanın imzaladığı bir beyannameyi de içerir.

2. MODÜL 2: ÖZETLER

Bu Modül, kimyasal, farmasötik ve biyolojik bilgiler ile prelinik bilgileri ve ruhsat dosyasının Modül 3, 4 ve 5'inde sunulan klinik bilgileri özetlemeyi ve raporları/genel bakışları sunmayı amaçlar.

Kritik noktalar belirtilmeli ve incelenmelidir. Somut verilere dayanan özetler tablo halinde sunulur. Tablo halindeki özetler ve diğer bilgiler Modül 3'teki ana belgeler (kimyasal, farmasötik ve biyolojik belgeler), Modül 4 (prelinik belgeler) ve Modül 5 (klinik belgeler) ile birbirini doğrulamalıdır.

Modül 2'de yer alan bilgiler, CTD kılavuzunda belirtilen format, içerik ve numaralandırma sistemine uygun olarak sunulmalıdır.

Genel bakış açısı ve özetler aşağıda anlatılan temel ilkeler ve şartlara uygun olmalıdır:

2.1. İçindekilerin Kapsamlı Tablosu

Modül 2'de, Modül 2 ila 5'te sunulmuş olan bilimsel belgelerin bir içerik tablosu sunulur.

2.2. Giriş

Ruhsat için gerekli olan farmakolojik sınıf, etki şekli ve beşeri tıbbi ürünün öngörülen klinik kullanımına ait bilgiler sunulur.

2.3. Kapsamlı Kalite Özeti

Kimyasal, farmasötik ve biyolojik veriler ile ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi kapsamlı kalite özetinde yapılır.

İlgili kılavuzlara uyulmadığı durumlarda, kalite konusunda önemli kritik parametrelerin gerekçeleri belirtilir. Bu dokümanın Modül 3'te belirtilen amaç ve ana hatlar çerçevesinde hazırlanması gerekir.

2.4. Prelinik Genel Bakış

Beşeri tıbbi ürünle ilgili olarak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar veya prelinik *in vitro* değerlendirmelerin entegre ve eleştirel olarak incelenmesi gereklidir. Test stratejisi ve ilgili kılavuzlardan farklı uygulamalar varsa, bu uygulamaların gerekçeleri ve tartışmaları da sunulur.

Biyolojik tıbbi ürünler dışında kalan beşeri tıbbi ürünler için, safsızlıkların ve bozunma ürünlerinin, farmakolojik ve toksikolojik potansiyel etkileri bakımından değerlendirmelerinin de eklenmesi gerekir. Prelinik çalışmalarda kullanılan bileşikler ile pazarlanacak olan beşeri tıbbi ürün arasında kiralite, kimyasal form ve safsızlık profili açısından mevcut değişiklikler tartışılır.

Biyolojik tıbbi ürünler için, prelinik çalışmalar, klinik çalışmalar ve tıbbi kullanıma sunulacak üründe kullanılan materyaller karşılaştırılarak tartışılır.

Herhangi bir yeni yardımcı madde özel güvenilirlik değerlendirmesine tabi olacaktır.

Beşeri tıbbi ürünün prelinik çalışmalar sonucu ortaya çıkan özellikleri tanımlanır ve beşeri tıbbi ürünün güvenliliğine ilişkin elde edilen bulguların işaret ettiği sonuçlar, insanlar için amaçlanan klinik kullanımda tartışılır.

2.5. Klinik Çalışmalara Genel Bakış

Bu bölümün amacı klinik özet ve Modül 5'te yer alan klinik verilere ilişkin eleştirel bir analiz sağlamaktır. Bu nedenle klinik çalışma tasarımı, araştırmalara ilişkin kararlar ve değerlendirmeler dâhil olmak üzere beşeri tıbbi ürünün klinik çalışmasına yönelik yaklaşımlar sunulur.

Klinik bulgular hakkında kısa bir açıklama, klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayalı yarar ve risk değerlendirmesi ile birlikte sunulur. Etkililik ve güvenlilik bulgularının önerilen doz ve hedeflenen endikasyonları ne şekilde desteklediğine dair bir görüş bildirilmesi ve kısa ürün bilgilerinin nasıl olacağı, diğer yaklaşımların yararları nasıl optimize edeceği ve riskleri nasıl yöneteceğine ilişkin değerlendirmelerin bildirilmesi gereklidir.

Geliştirme aşamasında karşılaşılan etkililik veya güvenlilik sorunları ve çözümlenmemiş sorunlar açıklanır.

2.6. Prelinik Çalışmaların Özeti

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile *in vitro* yürütülen farmakolojik, farmakokinetik ve toksikolojik çalışmaların sonuçları gerçeklere dayanan bir şekilde yazılıp şematik olarak özetlendikten sonra aşağıdaki sırada sunulur:

- Giriş
- Farmakolojik özet
- Farmakolojik özetin tablosu
- Farmakokinetik özet
- Farmakokinetik özetin tablosu
- Toksikolojik özet
- Toksikolojik özetin tablosu

2.7. Klinik Özet

Modül 5'e dâhil olan, beşeri tıbbi ürünün detaylı, gerçeklere dayanan klinik bilgilerinin özeti bulunur. Bu özet, bütün biyofarmasötik, klinik farmakoloji ve klinik etkililik ve güvenlilik çalışmalarının sonuçlarını içerir. Bireysel çalışmaların da bir özeti bulunur.

Özetlenmiş klinik çalışmalar aşağıdaki düzende sunulur:

- Biyofarmasötik ve ilgili analitik metotların özeti,
- Klinik farmakoloji çalışmalarının özeti,
- Klinik etkililik özeti,
- Klinik güvenlilik özeti,
- Bireysel çalışmaların özetleri,

3. MODÜL 3: İÇİNDE KİMYASAL VEYA BİYOLOJİK ETKİN MADDELER BULUNAN BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN KİMYASAL, FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK BİLGİLER

3.1. Biçim ve Sunum

Modül 3'ün genel hatları aşağıdaki gibidir:

A) İÇİNDEKİLER

B) VERİ YAPISI

1- Etkin madde

- a) Genel bilgiler
 - İsimlendirme
 - Yapısı
 - Genel özellikler
- b) Üretim
 - Üretim yeri
 - Üretim prosesinin tanımı ve proses kontrolleri
 - Materyallerin kontrolü
 - Kritik safhaların ve ara ürünlerin kontrolü
 - Proses validasyonu veya değerlendirmesi
 - Üretim prosesinin gelişimi
- c) Özellikler
 - Yapı ve diğer özelliklerin açıklaması
 - Safsızlıklar
- ç) Etkin madde/maddelerin kontrolü
 - Spesifikasyonlar
 - Analitik prosedürler
 - Analitik prosedürlerin validasyonu
 - Seri analizleri
 - Spesifikasyonların gerekçesi
- d) Referans standartlar veya materyaller
- e) İç ambalaj (kap ve kapak) sistemi
- f) Stabilite (stabilite testleriyle ilgili kılavuz doğrultusunda)
 - Stabilite özeti ve sonuçlar
 - Onay sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü
 - Stabilite verileri
- 2) Bitmiş ürün
 - a) Beşeri tıbbi ürünlerin tanımı ve bileşimi
 - b) Farmasötik gelişim
 - Beşeri tıbbi ürünün bileşimi
 - Etkin madde/maddeler
 - Yardımcı madde/maddeler
 - Beşeri tıbbi ürün
 - Formülasyon geliştirme
 - Fazlalık (Eksez) doz
 - Fizikokimyasal ve biyolojik özellikler
 - Üretim prosesinin gelişimi
 - İç ambalaj (kap ve kapak) sistemi
 - Mikrobiyolojik özellikler
 - Geçimlilik
 - c) Üretim
 - Üretim yeri/yerleri
 - Seri formülü
 - Üretim prosesinin tanımı ve proses kontrolleri

- Kritik safhaların ve ara ürünlerin kontrolü
- Proses validasyonu veya değerlendirmesi
- ç) Yardımcı madde/maddelerin kontrolü
- Spesifikasyonlar
- Analitik prosedürler
- Analitik prosedürlerin validasyonu
- Spesifikasyonların gerekçesi
- İnsan ya da hayvan kaynaklı yardımcı maddeler
- Yeni yardımcı maddeler
- d) Bitmiş ürünün kontrolü

- Spesifikasyonlar
- Analitik prosedürler
- Analitik prosedürlerin validasyonu
- Seri analizleri
- Safsızlıkların özellikleri
- Spesifikasyon/spesifikasyonların gerekçesi
- e) Referans standartlar veya materyaller
- f) İç ambalaj (kap ve kapak) sistemi
- g) Stabilite (stabilite testleriyle ilgili kılavuz doğrultusunda)
- Stabilite özeti ve sonuçlar
- Onay sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü
- Stabilite verileri

3) Ekler

- Üretim yeri ve ekipman (sadece biyolojik tıbbi ürünler için)
- İstenmeden ortaya çıkan maddelerin güvenilirlik değerlendirmesi
- Yardımcı madde/maddeler

4) Diğer ek bilgiler

- Tıbbi ürün için proses validasyon şeması
- Tıbbi cihaz (kullanılıyorsa)
- Etkin madde/maddeler için farmakope uygunluk sertifika/sertifikaları
- Üretim prosesinde hayvan veya insan kaynaklı materyaller bulunan veya kullanılan

tıbbi ürünler (TSE prosedürü)

C) LİTERATÜR REFERANSLARI

3.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklilikler

Etkin madde/maddeler ve bitmiş ürünle ilgili temin edilmesi gereken kimyasal, farmasötik ve biyolojik verilere ilişkin bilgilerin tümü aşağıdakilerle uyumlu olmalıdır: Gelişim, üretim prosesi, karakterizasyon ve özellikler, kalite kontrol işlemleri ve gereklilikleri, bitmiş ürünün sunumu ve bileşimine ilişkin bir açıklamanın yanı sıra stabilite.

Sırasıyla, etkin madde/maddeler ve bitmiş ürün ile ilgili bilgiler sunulur.

Bu Modül ek olarak, bitmiş ürünün üretim aşamalarında kullanılan başlangıç maddeleri ve hammaddeler ile içinde bulunan etkin madde/maddeler ve formülasyonda yer alan yardımcı madde/maddeler hakkında ayrıntılı bilgi verir.

Kurumun talebi doğrultusunda, bitmiş ürünün ve etkin madde/maddelerin üretiminde ve kontrolünde uygulanan bütün prosedürler, kontrol testlerinin tekrar edilebilmesi amacıyla

yeterince ayrıntılı olarak açıklanır. Bütün test yöntemlerinin, o zamandaki bilimsel gelişim aşaması ile aynı düzeyde olması ve valide edilebilmesi gerekir. Validasyon çalışmalarının sonuçları temin edilir. Farmakopeye yer alan test prosedürleri durumunda, bu açıklama monograf(lar)a ve genel bölüm(ler)e uygun ayrıntılı referans ile değiştirilir.

Farmakope monograf(lar)ı, içerisinde yer alan bütün madde, preparat ve farmasötik formlar için geçerlidir. Diğer maddeler içinse, Ulusal Farmakopeye uyulması talep edilir. Ancak, Farmakopeye bulunan bir maddenin farmakope monografında kontrol edilmeyen ve safsızlık bırakan bir yöntem ile hazırlanmış olması durumunda, bu safsızlıklar, katkı maddeleri ve onların maksimum tolerans limitleri ve uygun test yönteminin açıklanması gerekir. Farmakopeye yer alan spesifikasyonlar maddenin kalitesinden emin olmaya yeterli değilse, başvuru sahibinden daha uygun ve detaylı spesifikasyonlar istenebilir. Kurum, ilgili farmakope hakkında farmakopeden sorumlu otoriteyi bilgilendirir. Başvuru sahibi, söz konusu farmakopenin yetkililerine iddia edilen yetersizliklerin ayrıntılarını ve uygulanan ek spesifikasyonları sağlar.

Farmakopeye yer alan analitik prosedürler durumunda, bu açıklama ilgili her bölümde monograf(lar)a ve genel bölüm(ler)e uygun ayrıntılı referans ile değiştirilir.

Tanımlanan başlangıç maddeleri ve hammaddeler, etkin madde/maddeler veya yardımcı madde/maddeler farmakopeye tanımlanmamışsa, üçüncü bir devletin farmakopesine uygunluk kabul edilebilir. Bu gibi durumlarda, başvuru sahibi, monografin analitik yöntemlerin validasyonu ile birlikte monograftaki bir kopyasını ve eğer gerekiyorsa tercümesi ile birlikte sunar.

Etkin madde/maddeler veya hammadde ve başlangıç maddeleri veya yardımcı madde/maddeler Avrupa Farmakope'sinin monografinin konusuysa, başvuru sahibi, Avrupa İlaç Kalitesi Müdürlüğü (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) tarafından verilen uygunluk sertifikası için başvuruda bulunabilir ve bu Modülün ilgili bölümüne göre sunar. Avrupa Farmakopesi monografına uygunluk sertifikaları, bu Modülde tanımlanan ilgili bölümlerin yerini almış sayılır. Üretici, EDQM tarafından verilmiş olan uygunluk sertifikasının alındığı tarihten sonra üretim sürecinde bir değişiklik yapılmadığını başvuru sahibine yazılı olarak taahhüt eder.

İyi tanımlanmış bir etkin madde için, etkin madde üreticisi veya başvuru sahibi

- a) Üretim prosesinin ayrıntılı tanımını,
- b) Üretim prosesinin kalite kontrolünü,
- c) Üretim prosesinin validasyonunu;

düzenleyebilir ve bu ayrı bir belge halinde etkin madde üreticisi tarafından doğrudan Kuruma, Etkin Madde Ana Dosyası (EMAD) olarak sunulur.

Ancak bu durumda üretici, başvuru sahibine tıbbi ürünün sorumluluğunu üstlenmesi için gerekli olabilecek tüm verileri sağlar.

Üretici, başvuru sahibine seriden seriye tutarlılığı sağlayacağını yazılı olarak teyit eder ve üretim sürecinde değişikliğe ve spesifikasyonlarda başvuru sahibini önceden bilgilendirmeksizin değişiklikte bulunmayacağını taahhüt eder. Bu tür değişikliklerde başvuruyu destekleyen belgeler Kuruma sunulur. EMAD'ın açık kısmı ile ilgili belgeler ayrıca başvuru sahibine de sunulur.

Hayvan süngerimsi ensefalopatilerin [ruminant (geviş getiren hayvan) kaynaklı materyaller] bulaşmasını önlemek üzere alınacak özel tedbirler: Üretim prosesinin her

adımında, başvuru sahibi kullanılan materyallerin Avrupa Komisyonu tarafından Avrupa Birliği Resmi Gazetesi'nde yayımlanan, Hayvan Süngerimsi Ensefalopati Ajanlarının Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünler Yoluyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notuna ve bu notun güncellemelerine uygunluğunu ispat eder. Söz konusu Kılavuz Notu'na uygunluğun ispatı, tercihen Avrupa İlaç Kalitesi Müdürlüğü tarafından verilen Avrupa Farmakopesinin ilgili monografına uygunluk sertifikasının sunulması veya bu uygunluğu kanıtlamak için bilimsel verilerin sağlanması ile yapılabilir.

İstenmeden ortaya çıkan maddeler için, bu maddelerin neden olduğu kontaminasyon riskini değerlendirmek için viral olup olmadığına bakılmaksızın, ilgili kılavuzlar/tebliğler ile genel monografa ve farmakopenin genel bölümlerinde bahsedildiği üzere bilgi verilir.

Beşeri tıbbi ürünün kontrol çalışmalarında ve üretim sürecinin herhangi bir aşamasında kullanılmış olan, herhangi bir özel aparat ve ekipman gerekli ayrıntılar belirtilerek tanımlanır.

Tıbbi cihazlarla birlikte kullanılan beşeri tıbbi ürünlerden, 2/6/2021 tarih ve 31499 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 1 inci maddesi uyarınca bu Yönetmelik kapsamında değerlendirilenlerin tıbbi cihaz parçası için, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek 1'inde belirtilen ilgili genel güvenilirlik ve performans gereklilikleri uygulanır. Gerekliliklere uygunluğun değerlendirilmesine dair, AB Uygunluk Beyanı veya EC Sertifikası sunulur. Eğer uygunluk değerlendirmesine dair sonuçlar sunulamıyorsa ve cihaz ayrı olarak kullanıldığı takdirde, uygunluk değerlendirmesi için Tıbbi Cihaz Yönetmeliği uyarınca bir onaylanmış kuruluşun dâhil olmasının gerektiği durumda, Kurum, başvuru sahibinden cihaz parçasının ilgili gerekliliklere uygunluğuna ilişkin olarak, söz konusu cihaz tipi için Tıbbi Cihaz Yönetmeliği uyarınca atanan bir onaylanmış kuruluş tarafından düzenlenen bir görüş sunmasını talep eder.

Aşağıda belirtilmiş olan hususlara özel dikkat gösterilir:

3.2.1. Etkin Madde/Maddeler:

3.2.1.1. Genel bilgiler ve başlangıç maddeleri ile ham maddelere ilişkin bilgiler:

a) Tavsiye olunan INN, eğer gerekiyor ise farmakope ismi, kimyasal isim/isimler de dâhil olmak üzere etkin madde/maddeler hakkındaki nomenklatür bilgileri temin edilir.

Bağıl ve mutlak bir stereokimya, molekül formülü ve nispi molekül kütlesi de dâhil olmak üzere, yapısal formül bulunur. Biyoteknolojik tıbbi ürünler için eğer gerekiyorsa, şematik bir aminoasit dizisi ve bağıl molekül kütlesi de temin edilir.

Biyolojik tıbbi ürünler için biyolojik aktivite de dâhil olmak üzere, etkin madde/maddelerin fizyokimyasal ve diğer ilgili özellikleri de sunulur.

b) Bu Ek'in kapsamındaki, başlangıç maddeleri, etkin madde/maddelerin hangi maddelerden imal edildiği ya da ekstrakte edildiği anlamına gelir.

Biyolojik tıbbi ürünler için başlangıç maddeleri, mikroorganizmalar, bitki veya hayvan kaynaklı organlar ve dokular, insan veya hayvan kaynaklı hücreler veya sıvılar (kan veya plazma dahil) ve biyoteknolojik hücre yapıları (rekombinant olsun ya da olmasın hücre substratları, primer hücreler dahil) gibi biyolojik kaynaklı herhangi bir madde anlamına gelir.

Biyolojik tıbbi ürün, etkin maddesi biyolojik madde olan bir üründür. Biyolojik madde, biyolojik bir kaynak yoluyla üretilen veya biyolojik bir kaynaktan ekstrakte edilen ve karakterizasyonu ve kalitesinin belirlenmesi için üretim prosesi ve kontrolü ile birlikte fiziko-kimyasal ve biyolojik testlerin kombinasyonunu gerektiren bir maddedir.

Aşağıdakiler biyolojik tıbbi ürünler olarak kabul edilir:

a) Bu Yönetmeliğin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (o) ve (p) bentlerinde sırasıyla tanımlanan immünolojik beşeri tıbbi ürünler ve kan ürünleri,

b) İleri tedavi tıbbi ürünler,

c) Aşağıdaki biyoteknolojik proseslerden biri yoluyla geliştirilen beşeri tıbbi ürünler:

- Rekombinant DNA teknolojisi,

- Transforme memeli hücreleri dahil olmak üzere prokaryotlarda ve ökaryotlarda biyolojik olarak aktif proteinleri kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu,

- Hibridoma ve monoklonal antikör yöntemleri.

Etkin madde/maddeleri imal ya da ekstrakte etmek için kullanılan ancak etkin maddenin doğrudan kendisinden türemediği ayıraçlar (reaktifler), kültür ortamı, dana fötüs serumu, katkı maddeleri, kromatografi vb. de yer alan tamponlar gibi diğer her türlü maddeler ham madde olarak kabul edilir.

3.2.1.2. Etkin madde/maddelerin üretim prosesi

a) Etkin madde/maddelerin üretim sürecinin tanımlanması, başvuru sahibinin, etkin madde üretimi ile ilgili taahhüdünü ifade eder. Üretim sürecini ve sürecin kontrolünü yeterli bir biçimde tanımlamak için ilgili kılavuzlara uygun bilgiler verilir.

b) Etkin madde/maddeleri üretmek için gerekli her malzeme/malzemelerin listesi yapılır ve her maddenin üretim sürecinde nerede kullanıldığı tanımlanır. Bu malzemelerin kalite ve kontrolü hakkındaki bilgiler sunulur. Malzemelerin, kullanım amacı kapsamında gereken standartları karşıladığı gösterilir.

Hammaddeler listesi ile kalite ve kontrolleri belgelenir.

Fason üretim yerleri de dâhil, her üretim yerinin adı, adresi ve sorumluluğu ile üretim ve testlerin yapılması önerilen her üretim yeri hakkında gerekli bilgiler sunulur.

c) Biyolojik tıbbi ürünler için, ayrıca aşağıdaki ek hususlar gereklidir:

Başlangıç materyallerinin kaynakları ve gelişim aşamaları tanımlanır ve belgelenir.

Hayvan süngerimsi ensefalopatilerin bulaşmasının önlenmesine yönelik özel tedbirlerle ilgili olarak, başvuru sahibi etkin madde/maddelerin Avrupa Komisyonu tarafından Avrupa Birliği Resmi Gazetesi'nde yayımlanan Hayvan Süngerimsi Ensefalopati Ajanlarının Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünler Yoluyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notuna ve bu notun güncellemelerine uygunluğunu ispat eder.

Hücre bankaları kullanılırken, hücre özelliklerinin, üretim ve sonrasındaki kullanımı için, pasaj safhasında değişmeden kaldığının gösterilmesi gerekir.

Tohum maddeler, hücre bankaları, serum ve plazma havuzları ve biyolojik kaynaklı diğer materyaller ve mümkün olduğunda, bu ürünlerin elde edildiği tüm materyaller, tesadüfen ortaya çıkan maddeler bakımından teste tabi tutulur.

Eğer materyalde tesadüfen ortaya çıkan potansiyel patojenik maddelerin varlığı kaçınılmaz ise bu materyal sadece daha sonraki işlemler ile bu maddeler giderildiklerinden veya etkinliklerini kaybettiklerinden emin olunduktan sonra kullanılmalıdır ve bu valide edilmelidir. Mümkün olduğu durumda, aşı üretimi tohum parti sistemi ve belirlenmiş hücre bankalarına dayanılarak yapılır. Bakteriyel ve viral aşılar için bulaşıcı (enfekte edici) maddelerin özellikleri tohumda gösterilir. Ek olarak, canlı aşılar için zayıflatma özelliklerinin stabilitesi, tohumda gösterilir. Eğer bu yeterli değilse, zayıflatma özellikleri üretim aşamasında da gösterilir.

Kan ürünlerinin kaynağı ve başlangıç maddelerinin toplanması, taşınması ve saklanması ile ilgili prosedürler ve kriterler, bu Ek'in Bölüm III hükümlerine göre tanımlanır ve belgelenir.

Üretim tesisleri ve ekipman tanımlanır.

ç) Her kritik aşamada gerçekleştirilen testler ve kabul kriterleri, ara ürünlerin kalite ve kontrol bilgileri ve proses validasyonu veya değerlendirme çalışmaları uygun olarak sağlanır.

d) Eğer materyalde tesadüfen ortaya çıkan potansiyel patojenik maddelerin varlığı kaçınılmaz ise bu materyal sadece daha sonraki işlemler ile bu maddeler giderildiklerinden veya etkinliklerini kaybettiklerinden emin olunduktan sonra kullanılmalıdır ve bu valide edilmelidir.

e) Etkin madde/maddelerin geliştirme sırasında üretim prosesinde veya üretim tesisinde yapılacak olan önemli değişiklikler hakkında tanımlama ve açıklama sunulur.

3.2.1.3. Etkin madde/maddelerin özellikleri

Etkin madde/maddelerin yapısını ve diğer özelliklerini tanımlayan veriler sağlanır.

Etkin madde/maddelerin fizikokimyasal veya immünokimyasal veya biyolojik metodlara dayalı yapısal doğrulaması sunulur; ayrıca safsızlıklar hakkında bilgi sağlanır.

3.2.1.4. Etkin madde/maddelerin kontrolü

Etkin madde/maddelerin rutin kontrolünde kullanılan spesifikasyonlar, bu spesifikasyonların seçiminin gerekçeleri, analiz yöntemleri ve validasyonları hakkında ayrıntılı bilgi sunulur.

Geliştirme safhasında imal edilen her bir serinin (partinin) üzerinde yapılmış olan kontrollerin sonuçları sunulur.

3.2.1.5. Referans standartlar veya maddeler

Referans prerapatlar ve standartlar tanımlanır ve ayrıntılı olarak belirtilir. Uygun olması durumunda, farmakopenin kimyasal ve biyolojik referans maddeleri kullanılır.

3.2.1.6. Etkin madde/maddelerin Kap ve Kapak Sistemi

Kap ve kapak sisteminin ve ayrıntılarının tanımı ve spesifikasyonları sağlanır.

3.2.1.7. Etkin madde/maddelerin stabilitesi

Stabilite testleri ile ilgili kılavuz doğrultusunda:

a) Yürütülen çalışma sistemleri, kullanılan protokoller ve çalışmaların sonuçları özetlenir.

b) Bu yöntemlerin oluşturulması ve validasyonlarında kullanılan analitik prosedürler hakkında bilgiler de dâhil olmak üzere, stabilite çalışmalarının ayrıntılı sonuçları uygun biçimde sunulur.

c) Ruhsatlandırma sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü sunulur.

3.2.2. Bitmiş Ürünler

3.2.2.1. Bitmiş ürünün tanımı ve içeriği

Bitmiş ürünün tanımı ve içeriği sunulur. Bilgiler, bitmiş ürünün farmasötik şeklinin tanımını, bütün bileşenleri ile birlikte bileşimini, birim başına miktarları ve fonksiyonları da dâhil olmak üzere aşağıdakileri kapsar:

- Etkin madde/maddeler

- Yapıları ya da kullanılan miktarları dikkate alınmaksızın yardımcı madde/maddelerin bileşenleri: Renklendirici maddeler, koruyucular, adjuvanlar, stabilizatörler, kıvam vericiler, emülgatörler, tat ve aroma verici maddeler gibi

- Hasta tarafından ağız yoluyla alınması ya da herhangi başka bir şekilde uygulanması gereken beşeri tıbbi ürünün bileşenleri (sert kapsüller, yumuşak kapsüller, rektal kapsüller, kaplı tabletler, film kaplı tabletler v.b)

- Bu bilgiler, iç ambalaj (kap/kapak) sistemi, uygun olduğu hallerde kapatma yöntemi ve beraber kullanılacak ya da uygulanacak olan aygıtlar hakkında ayrıntılı diğer veriler ile desteklenir.

Beşeri tıbbi ürünlerin yapısını tanımlamakta kullanılan güncel terminoloji kapsamında;

- Farmakopede yer alan maddelerle ilgili olarak; söz konusu monografin yer aldığı ana başlık ile adı geçen farmakopeye atıfta bulunulur.

- Diğer maddelerle ilgili olarak, yaygın ismi, yaygın ismi olmaması durumunda ise nasıl ve nereden hazırlandıkları, desteklendikleri ve uygun olduğu hallerde diğer ilgili ayrıntıları ile kesin tanımlar kullanılır.

- Renklendiricilerle ilgili olarak, 3/4/2017 tarihli ve 30027 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddelerinin Spesifikasyonları Hakkında Yönetmelikte yer alan "E" ile kodlanmış olan renklendiriciler kullanılır. Buna ek olarak, aynı Yönetmelikte belirtilen kriterleri karşılaması gerekir. Bitmiş ürünün etkin madde/maddelerin kantitatif bileşimini verebilmek için, farmasötik şekli dikkate alarak, her bir etkin maddenin kütlesi ya da biyolojik aktivite ünite sayısı, ya dozaj birimi başına ya da birim hacim veya ağırlık başına, her bir etkin madde için ayrı ayrı belirtilir.

Bileşimler ya da türevler halinde bulunan etkin madde/maddeler, kantitatif olarak toplam kütleleri ya da gerekiyor veya uygunsa molekülün etkin madde/maddelerinin kütlesi ile tanımlanır.

Ruhsat başvurusuna ilk defa konu olan etkin madde/maddeler içeren beşeri tıbbi ürünler için, tuz ya da hidrat olan etkin madde/maddelerin kantitatif açıklaması, molekülündeki etkin madde/maddeleri açısından sistematik bir şekilde yapılır.

Moleküler olarak tanımlanamayan maddeler için biyolojik aktivite üniteleri kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış bulunan uluslararası biyolojik aktivite ünitesinin olduğu durumlarda biyolojik aktivite ünitesi kullanılacaktır. Uluslararası ünitenin belirlenmediği durumlarda ise biyolojik aktivite üniteleri için, uygulanabilir olduğu durumlarda Avrupa Farmakopesi Ünitelerini de kullanarak maddelerin aktivitesi için açık bilgiler sağlanır.

3.2.2.2. Farmasötik gelişim

Bu bölüm, ruhsat başvuru dosyasının diğer bölümlerinde ayrıntılandırılan, istenilen kullanım şekline göre; dozaj şekli, formülasyon, üretim prosesi, iç ambalaj (kap/kapak) sistemi, mikrobiyolojik özellikler ve kullanım talimatlarının, uygun olduğuna dair geliştirme çalışmaları ile ilgili bilgileri kapsar. Bu bölümde tanımlanan çalışmalar, spesifikasyonlara göre yürütülen rutin kontrol testlerinden ayrıdır. Bir serinin tekrar üretilebilmesini, beşeri tıbbi ürün performansını ve kalitesini etkileyebilen, formülasyon ve proses kritik parametreleri tanımlanır ve açıklanır. Uygun olduğu hallerde, destekleyici ek veriler ile ruhsat başvuru dosyasının Modül 4 (Preklinik Çalışma Raporları) ve Modül 5'in (Klinik Çalışma Raporları) uygun bölümlerine atıfta bulunulur.

a) Etkin madde/maddelerin yardımcı madde/maddeler ile geçimliliği, bunun yanı sıra bitmiş ürünün performansını etkileyebilecek belli başlı fizikokimyasal özellikleri veya kombine preparatlarda her bir etkin madde/maddelerin birbiri ile geçimliliği belgelenir.

b) Yardımcı madde/maddelerin seçimi, özellikle fonksiyonları ve konsantrasyonları belgelenir.

c) Bitmiş ürün geliştirmesi tanımlanır ve bu yapılırken önerilen uygulama yolu ve kullanım da dikkate alınır.

ç) Formüllerdeki her türlü eksez doz/dozlar gerekçelendirilir.

d) Fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerini ilgilendiren yerlerde, bitmiş ürünün performansı ile ilgili parametrelere değinilir ve belgelenir.

e) Üretim prosesinin seçimi ve optimizasyonu ve bunun yanı sıra önemli klinik serilerin üretiminde kullanılan üretim prosesleri ile önerilen bitmiş ürün üretiminin prosesleri arasındaki farklılıklar sunulur.

f) Bitmiş ürünün depolama, nakliye ve kullanımı için seçilen iç ambalaj (kap/kapak) sisteminin uygunluğu belgelenir. Kap ile beşeri tıbbi ürün arasındaki olası etkileşme göz önünde bulundurulur.

g) Steril ve steril olmayan ürünler ile ilgili dozaj şekillerinin mikrobiyolojik özelliklerinin, farmakopede yer aldığı şekilde olması gerekir ve ona uygun olarak belgelenir.

ğ) Ambalaj bilgileri için uygun ve destekleyici bilgiyi sağlamak amacıyla, bitmiş ürünün rekonstitüe edici ajan (lar) ya da ölçü kabı ile geçimliliği belgelenir.

3.2.2.3. Bitmiş ürünün üretim prosesi

a) Bu Yönetmeliğin 8 inci maddenin birinci fıkrasının (g) bendi uyarınca ruhsat başvurusunda yer alan üretim metodunun tanımlanması ve uygun yeterli bir özetle yürütülen işlemlerin asgari olarak aşağıdaki hususları içeren açıklaması yapılır.

- Bir farmasötik şeklin üretiminde kullanılan prosesin bileşenlerde herhangi bir değışikliğe neden olup olmadığının değerlendirilebilmesi için kabul kriterleri dâhil üretimin farklı aşamalarındaki ara kontroller belirtilir.

- Devamlı üretim durumlarında, bitmiş ürünün homojenliğini temin etmek için alınmış olan tüm önlemlerin ayrıntıları belirtilir.

- Beşeri tıbbi ürün için kritik olduğunda ya da standart olmayan bir üretim yöntemi kullanıldığında, üretim prosesini valide eden deneysel çalışmaların sunulması gerekir.

- Steril beşeri tıbbi ürünler için kullanılan sterilizasyon proseslerinin veya aseptik yöntemlerin ayrıntıları belirtilir.

- Ayrıntılı seri formülü belirtilir.

Fason üretim yerleri de dâhil olmak üzere her bir üretim yerinin adı, adresi ve sorumluluğu ile üretim ve testlerin yapılması önerilen her bir üretim yeri hakkında gerekli bilgiler sunulur.

b) Üretim sürecinin ara aşamalarında gerçekleştirilebilecek ürüne ilişkin kontrol testleri, üretim prosesinin tutarlılığını güvenceye almak amacıyla eklenir.

Bu testler ürünün formüle uygunluğunun kontrolü için, özellikle de, başvuru sahibi etkin madde/maddelerin tamamına (ya da etkin madde/maddelerle aynı gerekliliklere tabi yardımcı madde/maddelerin tamamına) ait deneyleri içermeyen bitmiş ürün testleri için analitik bir metod önerdiği durumlarda gereklidir.

Bu testler bitmiş ürünün kalite kontrolünün in-proses kontrol testlerine bağı olduğu durumlarda, özellikle ürün temelde üretim metoduyla tanımlanmışsa da kullanılır.

c) Üretim prosesindeki kritik aşamaların veya kritik deneylerin tanımlarının, belgelerin ve validasyon çalışmalarının sonuçlarının sunulması gerekir.

3.2.2.4.Yardımcı madde/maddelerinin kontrolü

a) Yardımcı madde/maddeleri imal etmek için gerekli her türlü materyalin listesi yapılır ve her materyalin üretim prosesinde nerede kullanıldığı tanımlanır. Bu materyallerin kalitesi ve kontrolü ile ilgili bilgiler sunulur. Materyallerin kullanılmak istendiği alanlardaki standartlara uygunluğu gösterilir.

Renklendiricilerle ilgili olarak, Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddelerinin Spesifikasyonları Hakkında Yönetmelikte yer alan "E" ile kodlanmış olan renklendiriciler kullanılır. Buna ek olarak, aynı Yönetmelikte belirtilen kriterleri karşılaması gerekir.

b) Her bir yardımcı madde için, spesifikasyonlar ve gerekçeleri ayrıntılandırılır. Analitik işlemler tanımlanır ve uygun şekilde valide edilir.

c) İnsan ve hayvansal kaynaklı yardımcı madde/ maddelere özellikle dikkat gösterilir.

Hayvan süngerimsi ensefalopatilerin bulaşmasının önlenmesine yönelik özel tedbirlerle ilgili olarak, başvuru sahibi beşeri tıbbi ürünün üretiminde kullanılan yardımcı maddeler için de Avrupa Komisyonu tarafından Avrupa Birliği Resmi Gazetesi'nde yayımlanan Hayvan Süngerimsi Ensefalopati Ajanlarının Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünler Yoluyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notuna ve bu notun güncellemelerine uygun olarak üretildiğini ispat eder. Söz konusu Kılavuz Notu'na uygunluğun ispatı, tercihen Avrupa İlaç Kalitesi Müdürlüğü tarafından verilen Avrupa Farmakopesinin Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopatiler üzerine ilgili monografına uygunluk sertifikasının sunulması veya bu uygunluğu kanıtlamak için bilimsel verilerin sağlanması ile yapılabilir.

ç) Yeni yardımcı madde/maddeler

Bir beşeri tıbbi üründe veya yeni bir uygulama şeklinde ilk defa kullanılan yardımcı madde/maddeler için daha önce tanımlanan etkin madde/maddeler biçimine uygun olarak, tüm üretim detayları, özellikleri ve kontrolleri, çapraz referanslarla birbirini destekleyen hem klinik hem prelinik güvenilirlik verilerinin tüm ayrıntıları verilir.

Kimyasal, farmasötik ve biyolojik bilgilerini detaylı olarak içeren bir belge sunulmalıdır. Bu bilgiler, Modül 3'te etkin maddelere ayrılmış olan bölüm ile aynı sırada olmalıdır.

Yeni yardımcı madde/maddeler hakkındaki bilgiler, yukarıdaki paragraflarda belirtilen sırayı takip ederek ayrı bir belge şeklinde sunulabilir. Başvuru sahibinin, yeni yardımcı madde/maddeler üreticisinden farklı olması durumunda, üretici söz konusu ayrı belgeyi Kuruma sunmak üzere başvuru sahibi için temin eder.

Yeni yardımcı madde/maddelere ait toksisite çalışmaları hakkındaki ek bilgiler, dosyanın Modül 4'ünde bulunur.

Klinik çalışmalar Modül 5'te bulunur.

3.2.2.5. Bitmiş ürünün kontrolü

Bitmiş ürünün kontrolüne esas, bir seri beşeri tıbbi ürün, bir farmasötik şeklin aynı miktarlardaki başlangıç maddelerinden yapılmış olan ve aynı üretim veya sterilizasyon işlemleri veya kesintisiz üretim prosesi kullanılıyor ise belli bir sürede üretilen tüm miktarlarını kapsar.

Eğer uygun bir gerekçe yoksa bitmiş ürünündeki etkin madde/maddeler içeriğinde kabul edilebilir sapma limitleri üretim süresince \pm %5'i aşmamalıdır.

Spesifikasyonlar, serinin serbest bırakılması ve raf ömrünün belirlenme gerekçeleri, analiz yöntemleri ve bunların validasyonlarına ait ayrıntılı bilgiler sağlanır.

3.2.2.6. Referans standartlar veya maddeler

Eğer daha önce etkin madde/maddeler ile ilgili bölümde sunulmamış ise bitmiş ürün için yapılan testte kullanılan referanslar ve standartların belirlenmesi ve ayrıntılı olarak tanımlanması gerekir.

3.2.2.7. Bitmiş ürünün iç ambalaj (kap/kapak) sistemi

İç ambalaj (kap/ kapak) sistemi tanımı ile her iç ambalaj materyaline ait tanım ve spesifikasyonlar verilir. Spesifikasyonlar tarif ve tanımlamaları da içerir. Uygun olduğu hallerde farmakopede olmayan yöntemler, validasyonlar ile birlikte temin edilir.

İşlevsel olmayan dış ambalajların malzemeleri için kısa bir tanım yapılır. İşlevsel dış ambalaj malzemeleri için ek bilgiler bulunur.

3.2.2.8. Bitmiş ürünün stabilitesi

Stabilite testleri ile ilgili kılavuz doğrultusunda:

- a) Yürütülen çalışma tipleri, kullanılan protokoller ve çalışmaların sonuçları özetlenir;
- b) Stabilite çalışmalarının ayrıntılı sonuçları, verilerin oluşması için kullanılan analitik yöntemler ve bunların validasyon bilgileri de dâhil olmak üzere uygun bir biçimde sunulur. Aşıların söz konusu olduğu durumda, uygun olduğu hallerde kümülatif stabilite bilgileri de sunulur.

c) Ruhsatlandırma sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü sunulur.

4. MODÜL 4: PREKLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI

4.1. Biçim ve Sunum

Modül 4'ün genel ana hatları aşağıdaki gibidir:

A - İÇİNDEKİLER

B - ÇALIŞMA RAPORLARI

1 - Farmakoloji

- Birincil farmakodinamikler
- İkincil farmakodinamikler
- Güvenlilik farmakolojisi
- Farmakodinamik etkileşmeler

2 - Farmakokinetik

- Analitik metotlar ve validasyon raporları
- Absorbsiyon
- Dağılım
- Metabolizma
- Atılım
- Prelinik farmakokinetik etkileşmeler
- Diğer farmakokinetik çalışmalar

3 - Toksikoloji

a) Tek doz toksisitesi

b) Tekrarlı doz toksisitesi

c) Genotoksisite

- *In vitro*

- *In vivo* (destekleyici toksikokinetik değerlendirmeler de dâhil)

ç) Karsinojenik potansiyel

- Uzun vadeli çalışmalar

- Kısa ve orta vadeli çalışmalar
- Diğer çalışmalar
- d) Üreme ve gelişimsel toksisite
 - Fertilite ve erken embriyo gelişimi
 - Embriyo/fetal gelişim
 - Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim
 - Yeni doğmuşlarda (yavru hayvanlar) doz verilerek yapılan veya daha ileri değerlendirilen çalışmalar

e) Lokal tolerans

4 - Diğer Toksikite Çalışmaları

- Antijenite
- İmmunotoksikite
- Mekanistik Çalışmalar
- Bağımlılık
- Metabolitler
- Safsızlıklar
- Diğer

C - LİTERATÜR REFERANSLARI

4.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklilikler

Aşağıdaki hususlara özel önem verilmelidir:

(1) Farmasötik ve toksikolojik testler aşağıdaki hususları içermek zorundadır:

a) Beşeri tıbbi ürünün potansiyel toksisitesi ve insanlar için önerilen kullanım koşulları altında oluşabilecek herhangi tehlike veya istenmeyen toksik etkiler; ilgili patolojik durumla bağlantılı olarak değerlendirilir.

b) Beşeri tıbbi ürünün farmakolojik özellikleri, insanlarda önerilen kalitatif ve kantitatif kullanımı ile bağlantılı olarak sunulur. Bütün sonuçlar güvenilir ve genel olarak uygulanabilir olmalıdır. Gerektiği zaman, deneysel yöntemlerin tasarlanması ve sonuçların değerlendirilmesinde matematiksel ve istatistiksel prosedürlerin kullanılması gerekir.

Klinisyenlerin ürünün terapötik ve toksikolojik potansiyeli hakkında bilgilendirilmesi gerekir.

(2) Bu modüldeki, immünolojik beşeri tıbbi ürün ve kan ürünü gibi biyolojik beşeri tıbbi ürünler için olan gereklilikler her bir ürün için ayrı ayrı uyarlanabilir; bu nedenle uygulanacak olan test programı başvuru sahibi tarafından gerekçelendirilir.

Test programının oluşturulmasında aşağıdaki hususlar dikkate alınır:

Beşeri tıbbi ürünün tekrarlanarak uygulanmasını gerektiren testler antikörlerin olası indüksiyonunu ve müdahalesini dikkate alacak şekilde tasarlanır.

Üreme fonksiyon, embriyo/fetal ve gebelik süresi (perinatal) toksisite, mutajenik potansiyel ve karsinojen potansiyele ilişkin değerlendirmeler dikkate alınır. Etkin madde/maddelerin dışındaki diğer bileşenlerin bunlara neden olduğunun düşünülmesi durumunda, bu bileşenlerin çıkarılmasıyla sonuçların doğrulanması gerekebilir.

(3) Farmasötik alanda ilk defa kullanılan bir yardımcı maddenin toksikolojisi ve farmakokinetiği incelenir.

(4) Beşeri tıbbi ürünün depolanması sırasında ciddi anlamda bozunma olasılığı bulunduğu durumlarda bozunma ürünlerinin toksikolojisinin dikkate alınması gerekir.

4.2.1. Farmakoloji

Farmakoloji çalışması iki ayrı yaklaşımı takip etmelidir:

- İlk olarak, önerilen terapötik kullanımla ilgili etkiler yeterli şekilde araştırılır ve tanımlanır. Uygulanabilir olduğu durumlarda, hem *in vivo* hem de *in vitro* kabul görmüş ve valide edilmiş yöntemler kullanılır. Yeni deneysel teknikler, bunların tekrarlanabilmelerine olanak sağlayacak şekilde tüm ayrıntılarıyla açıklanmalıdır. Elde edilen sonuçlar doz-etki ve zaman-etki eğrileri gibi kantitatif terimlerle ifade edilir. Mümkün olduğunda, benzer terapötik etkilere sahip madde veya maddelere ilişkin verilerle karşılaştırmalar yapılır.

- İkinci olarak, başvuru sahibi, maddenin fizyolojik fonksiyon üzerindeki istenmeyen potansiyel farmakokinetik etkilerini araştırır. Bu araştırmalar, amaçlanan terapötik aralıkta ve üzerinde gerçekleştirilir. Deneysel teknikler, standart prosedürler olmadığı sürece, tekrarlanabilmelerine olanak sağlayacak şekilde tam ayrıntılarıyla açıklanır ve araştırıcı bu tekniklerin validasyonunu sağlar. Maddenin tekrar uygulanmasına bağlı olarak şüphe duyulan herhangi bir cevap değişikliği araştırılır.

Farmakodinamik tıbbi ürün etkileşimleri için etkin madde/maddeler kombinasyonları üzerinde yapılacak testler, farmakolojik varsayımlar veya terapötik etkinin endikasyonlarıyla gerçekleştirilebilir. İlk durumda, farmakodinamik çalışma, kombinasyonun terapötik kullanımdaki değerini ortaya koyacak biçimde etkileşimlerini gösterir. Karışımın bilimsel gerekçesinin terapötik deneyler yolu ile arandığı ikinci durumda ise araştırma, karışımdan beklenen etkilerin hayvanlarda görülüp görülmediğini belirler ve en azından ikincil etkilerinin önemi de araştırılmalıdır.

4.2.2. Farmakokinetik

Farmakokinetik, etkin madde/maddelerin ve onların organizmadaki metabolitlerinin durumunu inceleyen çalışmaları ifade eder ve bu maddelerin absorpsiyon, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve atılımını kapsar.

Bu değişik safhaların çalışması, esas olarak fiziksel, kimyasal ya da olasılıkla biyolojik yöntemlerle ve maddenin kendisinin farmakodinamik aktivitelerini izleme yoluyla yapılabilir.

Dağılım ve eliminasyon ile ilgili bilgiler; insanlara yönelik doz belirlemede bu tür verilerin şart olduğu durumlarda ve kemoterapötik maddeler (antibiyotikler vb.) ile kullanımları farmakodinamik olmayan etkilerine (örn. çeşitli diagnostik maddeler vb.) bağlı olan maddeler için gereklidir.

Beşeri maddeleri hayvansal maddelerle karşılaştırma olanağını sağlayan *in vitro* çalışmalar da gerçekleştirilebilir (örn. protein bağlanma, metabolizma, ilaç-ilaç etkileşimi).

Farmakolojik aktivitesi bulunan tüm maddelerin farmakokinetik açıdan araştırılması şarttır. Bu Yönetmeliğin hükümlerine uygun şekilde araştırılmış olan bilinen maddelerin yeni kombinasyonları için toksisite testleri ve terapötik deneylerle gerekçelendirildiğinde farmakokinetik çalışmalara gerek olmayabilir.

Farmakokinetik program, insanlar ve hayvanlar arasında karşılaştırma ve elde edilen bilgilerden hareket ederek tahminde bulunulmasına olanak sağlayacak şekilde oluşturulur.

4.2.3. Toksikoloji

a) Tek doz toksisitesi

Tek doz toksisite testi beşeri tıbbi ürünün içindeki etkin madde/maddelerin, beşeri tıbbi üründe mevcut buldukları oranlarda ve fizikokimyasal durumda, sadece bir defa

uygulanmasından kaynaklanabilecek toksik reaksiyonlara ilişkin kalitatif ve kantitatif çalışmaları ifade eder.

Tek doz toksisite testi Kurum tarafından belirlenen ilgili kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirilir.

b) Tekrarlı doz toksisitesi

Tekrarlı doz toksisite testlerinin amacı incelemeye konu olan etkin madde veya etkin madde kombinasyonunun tekrarlanarak uygulanmasından kaynaklanan fizyolojik veya anatomik ve patolojik değişimleri ortaya çıkarmak ve bu değişimlerin dozajla bağlantısını tespit etmektir.

Genelde biri, iki ile dört hafta arası süren kısa vadeli diğeri de uzun vadeli olmak üzere iki test gerçekleştirilmesi tercih edilir. Uzun vadeli testin süresi klinik kullanım koşullarına bağlıdır. Amacı klinik çalışmalarda dikkat edilmesi gereken potansiyel advers olayları tanımlamaktır. Testin süresinin Kurum tarafından belirlenen ilgili kılavuzlara uygun olması gerekir.

c) Genotoksisite

Mutajenik ve klastojenik potansiyele ilişkin çalışmaların amacı, maddelerin, bireylerin veya hücrelerin genetiğinde yaratabileceği değişiklikleri ortaya çıkarmaktır. Mutajene maruz kalınması, germline mutasyonuna yol açma riski ve kalıtsal bozukluk olasılığıyla birlikte, kansere neden olan somatik mutasyon riski taşıdığı için mutajenik maddeler sağlığa zararlı olabilir. Bu çalışmalar yeni maddeler için zorunludur.

ç) Karsinojenik potansiyel

Karsinojenik etkileri ortaya çıkaracak testler istenir:

1. Bu çalışmalar hastanın ömrü boyunca klinik kullanımının uzun süreli olacağı tahmin edilen ve sürekli ya da aralıklı şekilde tekrarlanarak uygulanacak olan beşeri tıbbi ürünler için gerçekleştirilir.

2. Karsinojenik potansiyeliyle ilgili olarak aynı sınıf veya benzer yapıdaki ürünlere veya tekrarlanan doz toksisite çalışmalarına bakılarak herhangi bir endişe bulunduğu durumlarda bazı beşeri tıbbi ürünler için bu çalışmaların gerçekleştirilmesi tavsiye edilir.

3. İnsan sağlığına zarar veren, türler arası karsinojen olduğu düşünülen genotoksik olduğu açıkça bilinen bileşikler için çalışmaların yapılmasına gerek yoktur. Bu gibi beşeri tıbbi ürünler insanlara kronik olarak uygulanacaksa erken tümörojenik etkilerini tespit etmek için kronik çalışma yapılması gerekebilir.

d) Üreme ve Gelişimsel Toksisite

Kadın ve erkeklerin üreme fonksiyonlarında bozukluğa yol açma olasılığı ve çocuk sahibi olma üzerindeki zararlı etkileri uygun testler yoluyla araştırılır.

Bu testler, araştırılan beşeri tıbbi ürünün hamilelik sırasında kadınlara uygulandığı zaman, yetişkin erkek veya kadınların üreme fonksiyonu üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar ve döllemenin başlamasından cinsel olgunluğa kadar gelişimin her aşamasında toksik ve teratojenik etkileri ve latent etkilere ilişkin çalışmaları kapsar.

Bu testlerin yapılmaması durumu uygun bir şekilde gerekçelendirilir.

Beşeri tıbbi ürünün belirlenmiş endikasyonuna bağlı olarak, yeni doğana uygulandığı zamanki gelişmeleri gösteren ek çalışmalar garanti edilebilir.

Embriyo/fetal toksisite çalışmaları normalde biri kemirgen olmamak üzere, iki memeli türü üzerinde gerçekleştirilir. Hamilelik sırası ve sonrasındaki çalışmalar türlerden en az biri

üzerinde gerçekleştirilir. Belirli bir tür üzerinde beşeri tıbbi ürünün metabolizmasının insan üzerindeki metabolizma ile benzer olması halinde bu türün çalışmaya dâhil edilmesi tercih edilir. Ayrıca, türlerden birinin tekrarlı doz toksisite çalışmalarındaki türlerden biriyle aynı olması tercih edilir.

Başvurunun yapıldığı zamandaki bilimsel birikim, çalışmanın tasarımını oluştururken dikkate alınır.

e) Lokal Tolerans

Lokal tolerans çalışmalarının amacı, beşeri tıbbi ürünün (hem etkin madde/maddelerin hem yardımcı madde/maddelerin) klinik kullanımda uygulanması sonucu beşeri tıbbi ürünle temas edebilecek olan vücudun çeşitli bölgelerinde beşeri tıbbi ürünün tolere edilip edilmediğini tespit etmektir. Test stratejisi, uygulamanın mekanik etkileri veya ürünün tamamen fizikokimyasal etkilerinin toksikolojik veya farmakodinamik etkilerinden ayırt edilmesine olanak sağlayacak şekilde belirlenecektir.

Lokal tolerans testleri; kontrol gruplarının tedavisinde kullanılan taşıyıcı veya yardımcı maddeler kullanılarak insanlar için geliştirilmiş olan preparatlarla yapılır.

Lokal tolerans testlerinin tasarımı (türlerin seçimi, süre, uygulama sıklığı ve yolu, dozlar) araştırılacak olan soruna ve klinik kullanımda önerilen uygulama koşullarına bağlı olur. Lokal lezyonların kalıcı olup olmadığı uygun durumlarda belirlenir.

Test sonuçlarının karşılaştırılabilir kalitede ve güvenilirlik değerlendirmesi bakımından yararlı olması koşulu ile hayvan çalışmaları yerine valide edilmiş *in vitro* testler yapılabilir.

Deriye uygulanan (örn. dermal, rektal, vajinal) kimyasalların duyarlılık oluşturma potansiyeli var olan en az bir test sistemiyle (gine domuzu deneyi veya lokal lenf nodu deneyi) değerlendirilir.

5. MODÜL 5: KLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI

5.1. Biçim ve Sunum Şekli

Modül 5'in genel çerçevesi aşağıdaki gibidir:

A - Klinik Çalışma Raporlarının İçindekiler Bölümü

B - Bütün Klinik Çalışmalara İlişkin Listelenmiş Tablo

C - Klinik Çalışma Raporları

1 - Biyofarmasötik Çalışma Raporları

- Biyoyararlanım Çalışma Raporları

- Karşılaştırılmalı Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışma Raporları

- *In vitro/In vivo* Korelasyon Çalışma Raporları

- Biyoanalitik ve Analitik Yöntem Raporları

2- İnsan Biyomateryalleri Kullanılarak Yürütülen Farmakokinetik Çalışmalara İlişkin

Raporlar

- Plazma Protein Bağlanma Çalışma Raporları

- Hepatik Metabolizma Raporları ve İlaç Etkileşim Çalışma Raporları

- Diğer İnsan Biyomateryali Kullanılan Çalışmaların Raporları

3 - İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakokinetik Çalışma Raporları

- Sağlıklı Bireylerin Farmakokinetik ve Başlangıçtaki Tolerans Çalışma Raporları

- Hastalarda Farmakokinetik ve Başlangıçtaki Tolerans Çalışma Raporları

- İntrinsik Faktör Farmakokinetik Çalışma Raporları

- Entrensik Faktör Farmakokinetik Çalışma Raporları

- Popülasyon Farmakokinetik Çalışma Raporları
- 4 - İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakodinamik Çalışma Raporları
- Sağlıklı Bireylerde Yapılan Farmakodinamik ve Farmakokinetik/Farmakodinamik Çalışma Raporları
- Hastalarda Yapılan Farmakodinamik ve Farmakokinetik/Farmakodinamik Çalışma Raporları
- 5 - Etkililik ve Güvenlilik Çalışma Raporları
- İddia Edilen Endikasyonla İlgili Kontrollü Klinik Çalışma Raporları
- Kontrollü Olmayan Klinik Çalışma Raporları
- Birden Fazla Olan Çalışmaların Veri Analizlerinin Raporu (formal entegre analizler, meta-analizler ve bağlantı analizleri dâhil)
- Diğer Çalışma Raporları
- 6 - Pazarlama Sonrası Deneyimlerin Raporları
- C - Literatür Referansları

5.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklilikler

Aşağıdaki hususlar özellikle önemlidir:

a) Bu Yönetmeliğin 8 inci maddesi birinci fıkrasının (j), (k) ve (l) bentleri ile 9 uncu maddesinin birinci fıkrası gereğince, sağlanacak klinik bilgilerin, beşeri tıbbi ürünün ruhsatlandırılması için gerekli kriterleri karşılayıp karşılamadığını gösteren, sağlam temele dayanan ve bilimsel geçerliliği olan bir görüş oluşturulmasına olanak sağlamalıdır. Sonuç olarak, klinik çalışmalara ilişkin olumlu veya olumsuz sonuçların tamamı bildirilmek zorundadır.

b) Klinik çalışmalardan önce bu ekin Modül 4'ünde belirtilen şartlara uygun olarak hayvanlar üzerinde uygun farmakolojik ve toksikolojik testler yapılmak zorundadır. Araştırmacının, farmakolojik ve toksikolojik testlerden elde edilen sonuçlar hakkında bilgi sahibi olması gerekir. Dolayısıyla başvuru sahibi, kimyasal, farmasötik ve biyolojik veriler, hayvanlardaki toksikolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik veriler ve daha önceki klinik çalışmalara ait veriler dâhil olmak üzere klinik çalışma başlangıcından önce bilinen bütün ilgili bilgileri ve önerilen çalışmanın doğası, ölçeği ve süresini gerekçelendirmek için gerekli verileri içeren araştırmacı broşürünü araştırmacıya temin etmek zorundadır. Talep edildiğinde, farmakolojik ve toksikolojik çalışmaların tam raporları verilir. İnsan veya hayvan kaynaklı materyaller için klinik çalışma öncesinde enfeksiyon ajanlarının taşınmasını önlemek için gerekli tüm önlemler alınır.

c) Ruhsat sahipleri, gönüllünün tıbbi kayıtları dışında klinik araştırmalar için zorunlu olan belgelerini (olgu rapor formları dâhil) düzenlemek zorundadır.

- Veri sahipleri, araştırma bitimi veya araştırmanın sona erdirilmesinden sonra en az on dört yıl ilgili verileri saklar.

- Araştırma yapılan ürünün klinik geliştirmesinin sona erdirilmesinden sonra en az beş yıl daha ilgili belgeler saklanır.

- Gönüllünün tıbbi kayıtları geçerli mevzuata ve hastane veya kurum tarafından izin verilen maksimum süreye uygun olarak saklanır.

Ancak, ilgili düzenleme şartları veya destekleyici ile yapılan anlaşma gereği belgeler daha uzun süreyle saklanabilir. Bu belgelerin ne zamana kadar saklanması gerektiğini hastane veya Kuruma bildirmek destekleyicinin sorumluluğundadır.

Destekleyici veya verilerin sahibi ürün ruhsatlı olduğu sürece klinik çalışmaya ilişkin diğer belgelerin tümünü saklar. Bu belgelere araştırmanın gerekçesini, amaçlarını, istatistiksel tasarımını ve metodolojisini kapsayan protokol; bu protokolün hangi şartlar altında gerçekleştirileceği ve yürütüleceğine dair bilgi, araştırma ürününün ayrıntıları, kullanılan referans tıbbi ürünün veya plasebonun ayrıntıları, standart çalışma yöntemleri, protokol ve prosedürlere ilişkin tüm yazılı görüşler, araştırmacı broşürü, gönüllülerin her birine ait olgu rapor formları, sonuç rapor ve varsa denetim sertifikası/sertifikaları dâhildir. Sonuç raporu destekleyicisi veya sonraki sahibi tarafından beşeri tıbbi ürünün artık ruhsatlı olmadığı tarihten beş yıl sonrasına kadar saklanır.

Başvuru sahibi İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik hükümlerine uygun olarak belgelerin arşivlenmesi ve bu Yönetmeliğe dayanılarak hazırlanacak kılavuzların uygulanmasını sağlamak için gerekli olan ek düzenlemeleri yapar.

Klinik verilerin sahibinde herhangi bir değişiklik olması halinde, bu durum belgelenir.

Kurumun talep etmesi durumunda bütün belgeler sunulur.

ç) Her bir klinik çalışmaya ait belgelerin objektif bir karar verilmesine yetecek seviyede olması gerekir:

- Gerekçesi, amaçları, istatistiksel tasarımı, metodolojisi, hangi şartlar altında gerçekleştirileceği, yürütüleceği ve kullanılan araştırma ürününe ilişkin ayrıntıların yer aldığı protokol,

- Varsa, denetim sertifikası/sertifikaları,

- Araştırmacının/araştırmacıların listesi ve her bir araştırmacının adı, adresi, görevlendirilmeleri, özgeçmişleri ve klinik görevleri sorumluluk paylaşım belgeleri, klinik araştırmanın nerede gerçekleştirildiği ve her bir hastaya ait bireysel bilgiler ile bunların hepsinin birleştirilmiş şekli (her bir gönüllüye ait olgu rapor formları dâhil),

- Araştırmacı tarafından imzalanan sonuç raporu, çok merkezli araştırmalarda ise bütün araştırmacı ve koordinatör (baş) araştırmacı tarafından imzalanan sonuç raporu,

d) Başvuru sırasında klinik araştırmanın sonuç raporunun sunulması yeterlidir. Ancak yukarıda sözü edilen belgeler talep edilmesi durumunda Kuruma sunulmak üzere hazır bulundurulur.

Araştırmacı, deneysel kanıtlara ilişkin vardığı sonuçlarda ürünün normal koşullar altında kullanımında güvenliliği, toleransı, etkililiği, ayrıca endikasyonlar ve kontrendikasyonlar, dozaj ve ortalama tedavi süresi, tedavide alınacak özel önlemler, doz aşımında klinik semptomlarla ilgili faydalı bilgilere ilişkin görüş bildirir. Birden çok merkezde yürütülen araştırmalara dair sonuçların raporlanmasında koordinatör, vardığı sonuçlarda bütün merkezler adına araştırılan beşeri tıbbi ürünün güvenliliği ve etkililiğine ilişkin görüş bildirir.

e) Her bir araştırmaya ait klinik gözlemler aşağıdaki hususları belirterek özetlenir:

1) Tedavi edilen gönüllülerin sayısı ve cinsiyeti,

2) Araştırılan hasta gruplarının seçimi ve yaş dağılımları ve karşılaştırmalı testler,

3) Araştırmalardan ayrılan hasta sayısı ve ayrılma nedenleri,

4) Yukarıdaki şartlar altında kontrollü araştırmaların gerçekleştirildiği durumlarda,

kontrol grubunun:

- tedavi görüp görmediği,

- plasebo alıp almadığı,

- bilinen etkiye sahip başka bir beşeri tıbbi ürün alıp almadığı,

- beşeri tıbbi ürün kullanılarak yapılan tedavi dışında başka bir tedavi görüp görmediği,
5) Gözlemlenen advers reaksiyonların sıklığı,
6) Yaşlılar, çocuklar, hamile veya menstruasyon dönemindeki kadınlar veya fizyolojik veya patolojik durumları özel dikkat gerektiren daha fazla risk altındaki hastalara ilişkin ayrıntılar,

7) Etkililik parametreleri veya değerlendirme kriterleri ve bu parametrelere göre elde edilen sonuçlar,

8) Araştırmanın tasarımı ve çalışmadaki değişken faktörlerin gerektirmesi halinde sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi,

f) Ayrıca, araştırmacı her zaman aşağıdaki konulara ilişkin görüşlerini bildirir:

1) Hastalarda görülen beşeri tıbbi ürüne alışkanlık veya bağımlılık işaretleri veya beşeri tıbbi üründen vazgeçme zorluğu,

2) Aynı zamanda uygulanan diğer beşeri tıbbi ürünlerle gözlemlenen etkileşimler,

3) Belirli hastaların araştırmaya kabul edilmeme kriterleri,

4) Araştırma sırasında veya izleyen dönemde meydana gelen ölümler,

g) Tıbbi maddelerin yeni bir kombinasyonuna ilişkin belgelerin yeni tıbbi ürünler için gerekli olan belgelerle aynı olması ve kombinasyonun güvenliliği ile etkililiğini kanıtlaması gerekir.

ğ) Kısmen veya tamamen çıkarılan verilerin gerekçelerinin açıklanması gerekir. Araştırma sırasında beklenmeyen sonuçlar ortaya çıkması halinde daha ileri preklinik toksikolojik ve farmakolojik testler gerçekleştirilir ve gözden geçirilir.

h) Eğer beşeri tıbbi ürünün uzun dönemli uygulanması amaçlanıyorsa, tekrar edilen uygulamalar sonrasında farmakolojik etkilerde meydana gelen değişiklikler ve uzun dönem dozajın saptanmasına ilişkin belgeler sunulur.

5.2.1. Biyofarmasötik Çalışma Raporları

Biyoyararlanım çalışma raporları, karşılaştırmalı biyoyararlanım, biyoeşdeğerlik çalışma raporları, *in vitro* ve *in vivo* korelasyon çalışma raporları, biyoanalitik ve analitik yöntemler sağlanır.

Ayrıca, biyoyararlanıma ilişkin değerlendirmeler bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasında belirtilen beşeri tıbbi ürünlerin biyoeşdeğerliğini ortaya koymak için gerekli olduğunda gerçekleştirilir.

5.2.2. İnsan Biyomateryalleri Kullanılarak Yürütülen Farmakokinetik Çalışmalarla İlgili Raporlar

Bu ekte geçen insan biyomateryalleri, bir ilaç maddesinin farmakokinetik özelliklerini belirlemek için *in vitro* veya *ex vivo* olarak kullanılan insan kaynaklı proteinler, hücreler, dokular ve ilgili maddeleri ifade eder.

Bu bağlamda, plazma protein bağlanma çalışmaları, hepatik metabolizma ile etkin madde/maddeler etkileşim çalışmaları ve diğer insan biyomateryali kullanılan çalışmaların raporları sağlanır.

5.2.3. İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakokinetik Çalışma Raporları

a) Aşağıdaki farmakokinetik özellikler tanımlanır

- absorpsiyon (hızı ve derecesi),

- dağılım,

- metabolizma,

- atılım.

Özellikle risk altındaki hastaların dozaj rejimleri için kinetik verilerin anlamı ve prelinikte kullanılan hayvan türleri ile insan arasındaki farklılıklar dâhil olmak üzere klinik öneme sahip özellikler tanımlanır.

Standart, birden fazla örnekli farmakokinetik çalışmalara ek olarak, klinik çalışmalar sırasında seyrek örneklendirmeye dayanan popülasyon farmakokinetik analizleri, doz-farmakokinetik yanıt ilişkisindeki değişkenliklere iç ve dış faktörlerin katkısı hakkındaki sorulara da yanıt verebilir. Sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda farmakokinetik ve başlangıç tolerans çalışmaları iç ve dış faktör etkilerinin değerlendirilmesi, farmakokinetik çalışmaları ve popülasyonun farmakokinetik çalışmalarına ilişkin raporlar sağlanır.

b) Eğer beşeri tıbbi ürün genelde başka beşeri tıbbi ürünlerle aynı zamanda uygulanacaksa, farmakolojik etkilerdeki olası değişiklikleri ortaya koymak için yapılan birlikte uygulama testlerine ilişkin belgeler sağlanır.

Etkin madde/maddeler ile diğer beşeri tıbbi ürünler veya maddeler arasındaki farmakokinetik etkileşimler araştırılır.

5.2.4. İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakodinamik Çalışma Raporları

a) Etkililikle ilişkili farmakodinamik etki aşağıdaki bilgileri içerir:

- Doz, cevap ilişkisi ve zaman seyri,
- dozaj ve uygulama koşullarının gerekçeleri,
- mümkünse, etki mekanizması,

Etkililikle ilişkisi bulunmayan farmakodinamik etki açıklanır.

İnsanlardaki farmakodinamik etkilerin gösterilmesi potansiyel terapötik etkiye ilişkin varılan sonuçları doğrulamaya tek başına yeterli olmaz.

b) Eğer beşeri tıbbi ürün normalde başka beşeri tıbbi ürünlerle aynı zamanda uygulanacaksa, farmakolojik etkilerdeki olası değişiklikleri ortaya koymak için yapılan birlikte uygulama testlerine ilişkin belgeler sağlanır.

Etkin madde/maddeler ile diğer beşeri tıbbi ürünler veya maddeler arasındaki farmakodinamik etkileşimler araştırılır.

5.2.5. Etkililik ve Güvenlilik Çalışma Raporları

5.2.5.1 İddia edilen endikasyonlarla ilgili kontrollü klinik çalışma raporları

Genel bir kural olarak, klinik araştırmalar mümkünse "kontrollü klinik araştırma" olarak gerçekleştirilir. Bu çalışmalar randomize olarak ve uygunsuz plasebo ve terapötik değeri ispatlanmış bir beşeri tıbbi ürünle kıyaslanarak yapılır. Başka şekildeki çalışma tasarımları gerekçelendirilir. Kontrol gruplarının tedavileri vakadan vakaya, etik hususlara ve terapötik alana göre farklılık gösterir. Bundan dolayı, bazı durumlarda yeni bir beşeri tıbbi ürünün etkililiğini plaseboyla kıyaslamak yerine kanıtlanmış terapötik değere sahip yerleşmiş bir beşeri tıbbi ürünle kıyaslamak daha geçerli olabilir.

(1) Mümkün olduğu sürece ve özellikle ürünün etkisinin objektif olarak ölçülemediği çalışmalarda, randomizasyon yöntemleri ve körleme yöntemleri de dâhil olmak üzere subjektif eğilimleri önleyici önlemler alınması gerekir.

(2) Araştırma protokolü, uygulanacak olan istatistiksel yöntemlerin detaylarını, hasta sayısı ve araştırmaya dâhil olma nedenleri (araştırmanın etkisine ilişkin hesaplamalar dâhil) ve kullanılacak önem seviyesine ilişkin ayrıntılı açıklamaları ve istatistiksel birime ilişkin bilgileri içermek zorundadır. Özellikle randomizasyon yöntemlerinde subjektif eğilimleri engellemek

amacıyla alınan önlemler belgelenir. Klinik araştırmaya fazla sayıda gönüllü alınması, kontrollü araştırmanın yerine geçebileceği anlamına gelmez.

Güvenlilik verileri, doz değişikliği veya birlikte tedavi ihtiyacına neden olan olaylar, ciddi advers reaksiyonlar, araştırmadan ayrılmaya neden olan olaylara ve ölümlere özellikle dikkat edilerek ilgili kılavuzlar doğrultusunda incelenir. Yüksek risk altındaki hastalar veya hasta grupları belirlenir ve sayıca az olan, örneğin çocuklar, hamile kadınlar, güçsüz yaşlılar, belirgin metabolizma veya atılım anormallikleri olan kişiler gibi potansiyel zarar görebilecek hastalara özel önem verilir. Beşeri tıbbi ürünün olası kullanımlarına ilişkin güvenlik değerlendirmelerinin sonuçları açıklanır.

5.2.5.2. Birden fazla çalışmaya ait veri analizlerinin kontrolsüz klinik çalışma raporları ve diğer klinik çalışmalara ait raporlar

Bu raporların sunulması gerekir.

5.2.6. Pazarlama Sonrası Deneyimlerin Raporları

Eğer beşeri tıbbi ürün diğer ülkelerde ruhsat almışsa ilgili beşeri tıbbi ürünün ve aynı etkin madde/maddeleri içeren beşeri tıbbi ürünlerin, mümkünse kullanım oranları belirtilerek, advers reaksiyonlara ilişkin bilgiler sağlanır.

5.2.7. Olgu Rapor Formları ve Bireysel Hasta Listeleri

İlgili kılavuza uygun olarak sunulduğunda olgu rapor formları ve bireysel hasta listeleri klinik araştırma raporlarındaki aynı sırayı takip eder ve araştırmaya göre endekslenir.

BÖLÜM II

ÖZEL RUHSAT DOSYALARI VE ŞARTLARI

Bazı beşeri tıbbi ürünler, bu ekin Bölüm I'inde belirtilen ruhsat başvuru dosyasının tüm şartlarının adapte edilmesini gerektirecek spesifik özellikler içerir. Başvuru sahipleri, bu özel durumları dikkate alarak dosyayı uygun bir şekilde sunar.

1. YERLEŞMİŞ TIBBİ KULLANIM

Bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinin ikinci alt bendinde belirtildiği şekilde "yerleşmiş tıbbi kullanım" bilinen etkililik ve kabul edilebilir güvenlik düzeyine sahip etkin madde/maddeler içeren beşeri tıbbi ürünler için aşağıdaki hususlar geçerlidir.

Başvuru sahibi bu ekin Bölüm I'inde tanımlanan Modül 1, 2 ve 3'ü sunar.

Modül 4 ve 5 için prelinik ve klinik özellikleri ele alan ayrıntılı bir bilimsel bibliyografya sunulur.

Yerleşmiş tıbbi kullanımın tespit edilmesinde aşağıdaki kurallar geçerli olacaktır:

a) Beşeri tıbbi ürün bileşenlerinin yerleşmiş tıbbi kullanımını tespit etmek için dikkate alınması gereken faktörler:

- maddenin kullanımda olduğu süre,
- maddenin kullanımıyla ilgili kantitatif özellikleri,
- maddenin kullanımına yönelik bilimsel ilginin derecesi (yayımlanmış bilimsel literatüre göre) ve
- bilimsel değerlendirmelerin tutarlılığı.

Dolayısıyla, farklı maddelerin yerleşik kullanımlarını belirlemede farklı süreler gerekli olabilir. Ancak, beşeri tıbbi ürün terkinin yerleşmiş tıbbi kullanımını belirlemek için gereken süre, söz konusu maddenin beşeri tıbbi ürün olarak ilk sistematik ve belgeli kullanımından sonra başlamak üzere en az on yıldır.

b) Başvuru sahibi tarafından sunulan belgelerin güvenilirlik veya etkililik değerlendirmelerine ilişkin bütün yönleri kapsamı gerekir. Pazarlama öncesi ve sonrası çalışmaları ve özellikle karşılaştırmalı epidemiyolojik çalışmalar dâhil olmak üzere epidemiyolojik çalışma şeklinde sunulan deneyimlere ilişkin yayımlanmış bilimsel literatürü dikkate alarak, ilgili literatür özetleri bulunur veya onlara atıf yapılır. Olumlu ve olumsuz bütün belgelerin sunulması zorunludur. "Yerleşmiş tıbbi kullanım" kapsamında, açıklığa kavuşturulması gereken husus, sadece testler ve araştırmalara ait verilerin değil, aynı zamanda başka kanıtların "bibliyografik referans" (pazarlama sonrası çalışmalar, epidemiyolojik çalışmalar vb.) olarak gösterilmesidir. Başvuruda bu tür bilgi kaynaklarının kullanımı uygun şekilde gerekçelendirilmişse, ürünün güvenilirliği ve etkililiği için geçerli kanıt olarak kabul edilebilir.

c) Eksik bilgilere özellikle dikkat edilmesi ve eksik çalışma bulunduğu halde neden kabul edilebilir seviyede güvenilirliğin veya etkililiğinin ortaya konulabildiğinin gerekçelerinin sunulması gerekir.

ç) Preklinik veya klinik genel bakış, pazarlanması düşünülen beşeri tıbbi üründen başka bir beşeri tıbbi ürüne ait bilgilerin başvurusu yapılan ürünle olan bağlantısını açıklar. Mevcut farklılıklara rağmen, ruhsat başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünle incelenen beşeri tıbbi ürünün benzer olduğunun kabul edilip edilemeyeceği konusunda görüş bildirilir.

d) Aynı bileşenleri içeren beşeri tıbbi ürünlerdeki pazarlama sonrası deneyimler özellikle önemlidir ve başvuru sahiplerinin bu konuya özel önem vermesi gerekir.

2. TEMELDE BENZER BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER

a) Bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinin birinci alt bendine dayanan başvurular (temelde benzer ürünler) başvuru sahibine referans tıbbi ürünün ruhsat sahibi tarafından yapılan başvurunun Modül 4 ve 5'te yer alan bilgilere referans yapmasına izin verilmesi şartıyla, bu ekin Modül 1, 2 ve 3'ünde ve Bölüm I' inde belirtilen verileri içerir.

b) Bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinin dördüncü alt bendine (temelde benzer ürünler, örn. eşdeğer tıbbi ürünler) dayanarak yapılan başvurular referans tıbbi ürünün biyolojik tıbbi ürün olmaması kaydıyla (bkz. Bölüm II, 4 Biyobenzer tıbbi ürünler) referans tıbbi ürünle biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliliği gösteren verilere ek olarak bu Ek'in bölümünün Modül 1, 2 ve 3'lerinde tanımlanan verileri içerir.

Bu ürünlerin preklinik/klinik genel bakışı/özetlerinde özellikle aşağıdaki hususların belirtilmesi gerekir:

- Ürünün temelde benzer olmasına ilişkin iddianın dayanağı,
- Pazarlanacak üründe kullanılması önerilen etkin madde/maddelerin ve bitmiş ürünlerin serilerindeki safsızlıkların bir özeti ve bu safsızlıkların bir değerlendirmesi (ve mümkün olduğunda saklama sırasında ürünlerde oluşan bozunma ürünleri),
- Biyoeşdeğerlik çalışmalarının değerlendirmesi veya yürürlükteki Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik ile ilgili mevzuat hükümleri uyarınca çalışmaların neden gerçekleştirilmediğinin gerekçeleri,
- Başvuruya konu olan beşeri tıbbi ürünün etkin madde/maddeleriyle ilişkili yayımlanmış literatürün güncellenmesi, 'emsal tarama' dergilerdeki makalelerin bu amaçla referans gösterilmesi kabul edilebilir,
- Kısa ürün bilgilerinde bulunan beşeri tıbbi ürünün veya tedavi grubunun özelliklerinden dolayı bilinmeyen veya bunlardan çıkarılmayan her türlü iddianın preklinik

/klinik genel bakış/özetlerde tartışılması ve yayımlanmış literatür veya ilave çalışmalar ile desteklenmesi gerekir,

- Mümkün olduğunda, başvuru sahibi mevcut etkin madde/maddeler ile esasta bir benzerlik olduğunu iddia ettiği bir etkin madde/maddelerin farklı tuz, ester veya türevlerinin güvenilirlik ve etkililik özelliklerine eşdeğer olduğuna ilişkin ek olarak temin edilen kanıtları sunar.

3. SPESİFİK DURUMLARDA İSTENEN İLAVE BİLGİLER

Temelde benzer tıbbi ürünün etkin madde/maddelerinin ruhsatlı referans tıbbi ürünle aynı terapötik etkiyi gösteren bölümünün farklı tuz/ester kompleksi/türevi olarak ilişkilendirilmesi durumunda bu kısmın güvenilirlik/etkililik profilinin değişmesine sebep olabilecek farmakokinetik, farmakodinamik veya toksisite değişikliklerinin olmadığı kanıtlanması gerekir. Kanıtlanmadığı takdirde bu bileşik yeni bir etkin madde sayılır.

Beşeri tıbbi ürünün farklı terapötik kullanım için amaçlandığı veya farklı bir farmasötik şekilde sunulduğu veya farklı yollar veya yitilikler veya farklı pozoloji ile uygulanacağı durumlarda uygun toksikolojik ve farmakolojik test veya klinik çalışmalara ilişkin sonuçlar sağlanır.

4. BİYOBENZER TIBBİ ÜRÜNLER

Biyolojik tıbbi ürünler için, bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (c) bendinde belirtilen gereklilikler yerine getirilmelidir. Temelde benzer ürünler (eşdeğer tıbbi ürünler) için istenilen bilgilerin iki biyolojik tıbbi ürün arasındaki benzer özelliklerin tespit edilmesine yetmemesi halinde özellikle toksikolojik bilgiler ve klinik profil olmak üzere ek bilgiler sağlanır.

Türkiye'de ruhsat verilmiş referans tıbbi ürünü referans gösteren ve bu Ek'in Bölüm I'nin 3.2. paragrafında tanımlanan bir biyolojik tıbbi ürün için veri koruma süresinin bitiminden sonra ayrı bir başvuru sahibi tarafından ruhsat başvurusu yapılması halinde aşağıdaki hususlar geçerlidir.

- Sağlanacak bilgiler Modül 1, 2 ve 3'te istenilen bilgilerle (farmasötik, kimyasal ve biyolojik veriler) sınırlı olmayacaktır ve biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik verileriyle desteklenir. Ek bilgilerin türü ve miktarı (toksikolojik ve diğer prelinik ve uygun klinik veriler) ilgili bilimsel kılavuzlar uyarınca vaka bazında belirlenir.

- Biyolojik tıbbi ürünlerin çeşitliliği nedeniyle Modül 4 ve 5'te öngörülen tanımlanmış çalışmalar her bir biyolojik tıbbi ürünün spesifik özellikleri dikkate alınarak Kurum tarafından talep edilir.

Uygulanacak olan genel ilkeler ilgili biyolojik tıbbi ürünün özelliklerini dikkate alan ve ilgili kılavuzda belirtilir. Ruhsatlı referans tıbbi ürünün birden fazla endikasyonu olması halinde, benzer olduğu iddia edilen biyolojik tıbbi ürünün etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmak veya gerekirse her bir endikasyon için ayrı ayrı ortaya konmak zorundadır.

5. SABİT KOMBİNASYONLU TIBBİ ÜRÜNLER

Bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (ç) ve (d) bentlerine dayanarak yapılan başvurular, daha önce sabit kombinasyonlu beşeri tıbbi ürün olarak ruhsatlandırılmamış ve en az iki etkin maddeden oluşan yeni beşeri tıbbi ürünler için geçerlidir.

Bu gibi sabit bileşenli beşeri tıbbi ürün başvurularında tam dosya (Modül 1 ila 5) sunulacaktır. Uygulanabilir olduğunda, üretim yerleri ve tesadüfen ortaya çıkan maddeler ve güvenilirlik değerlendirmesine ilişkin bilgiler sağlanır.

6. İSTİSNAİ DURUMLARDA RUHSAT BAŞVURULARI İÇİN GEREKLİ BELGELER

Bu Yönetmeliğin 36 ncı maddesinde belirtildiği gibi;

- Söz konusu beşeri tıbbi ürünün için terapötik endikasyonlarının başvuru sahibinden kapsamlı kanıt sunmasını bekleyemeyecek kadar nadiren görülmesi, veya

- Mevcut bilimsel verilerin ışığında ayrıntılı bilginin sağlanamaması, veya

- Bu gibi bilgileri toplamanın genel kabul görmüş tıbbi etik ilkelerine ters düşmesi, nedenlerinden ötürü başvuru sahibi normal kullanım koşullarında etkililik ve güvenlilik ile ilgili olarak kapsamlı veri sağlayamayacağını objektif ve doğrulanabilir olarak kanıtladığında Kurum tarafından beşeri tıbbi ürüne belirli şartlara bağlı olarak ruhsat verilebilir.

Bu şartlardan bazıları aşağıdadır:

- Başvuru sahibi, Kurum tarafından belirlenen ve sonuçlarının yarar/risk dengesinin yeniden değerlendirmesinin temelini oluşturacağı programlı çalışmaları belirli bir zaman diliminde gerçekleştirecektir.

- Söz konusu beşeri tıbbi ürünün sadece reçete ile verilebilir olması ve belli durumlarda muhtemelen hastanede ve radyofarmasötikler için yetkili bir kişi tarafından sıkı tıbbi gözetim altında uygulanabilir olması gerekir.

- Kullanma talimatı ve diğer tıbbi bilgilendirme kılavuzlarının söz konusu beşeri tıbbi ürünle ilgili özelliklerin bazı yönlerden eksik olduğu hususunda tıp personelinin dikkatini çekecek şekilde hazırlanması gerekir.

7. KARMA RUHSAT BAŞVURULARI

Karma ruhsat başvuruları, bu Yönetmeliğin Modül 4 veya 5'inde başvuru sahibi tarafından gerçekleştirilen sınırlı klinik veya prelinik çalışma raporlarının kombinasyonundan oluşan ve bibliyografik referansları içeren ruhsat başvuru dosyalarını ifade eder. Diğer modüller bu ekin Bölüm I'inde belirtilen şekli takip edecektir. Kurum, başvuru sahibi tarafından sunulan biçimi başvuru bazında değerlendirerek kabul eder.

BÖLÜM III

BELİRLİ TIBBİ ÜRÜNLER

Bu Bölüm, tanımlanmış beşeri tıbbi ürünlerin niteliğine ilişkin özel gereklilikleri düzenler.

1. BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜNLER

1.1 Plazmadan Elde Edilen Beşeri Tıbbi Ürünler

İnsan kanı veya plazmasından elde edilen beşeri tıbbi ürünler için, Modül 3 hükümlerinin istisnası olarak 'başlangıç maddesi ve hammaddelere ilişkin bilgiler' bölümünde belirtilen gerekliliklerin yerini bu bölüme uygun olarak onaylanan PMF alabilir.

a) İlkeler

Bu ekin amaçları doğrultusunda:

- PMF ruhsat dosyasından ayrı olarak sunulan, bağımsız bir doküman olup bir beşeri tıbbi ürünün veya Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'nde belirtilen tıbbi cihazın bir parçası olan alt/ana fraksiyonları ile etkin madde/maddelerin ve yardımcı madde/maddelerin üretimi için başlangıç maddesi veya ham madde olarak kullanılan tam insan plazması hakkında detaylı bilgileri içeren bilgi ve belgelerdir.

- İnsan plazmasının fraksiyonlandığı/işlendiği merkez veya kuruluşlar PMF'de belirtilen bilgileri muhafaza eder ve günceller.

- PMF, Kuruma başvuru sahibi veya ruhsat sahibi tarafından verilir. PMF sahibinin başvuru sahibinden veya ruhsat sahibinden farklı olduğu durumlarda, PMF'nin, Kuruma sunulmak üzere başvuru sahibine veya ruhsat sahibine verilmesi gerekir. Her durumda, başvuru sahibi veya ruhsat sahibi beşeri tıbbi ürünün sorumluluğunu üstlenir.

- Kurum ithal ürün başvurusu ile ilgili karar verirken, ithal edilecek ülkenin yetkili sağlık otoritesinin sertifikasının bulunma şartını arar.

- İnsan plazmasından elde edilen bir bileşen içeren bir beşeri tıbbi ürünün ruhsat başvuru dosyası için başlangıç maddesi/hammadde olarak kullanılan plazmanın PMF' sine atıf yapılı.

b) İçerik

Donörler veya bağışların test edilmesine ilişkin ilgili Yönetmelik hükümlerine uygun olarak PMF başlangıç maddesi/hammadde olarak kullanılan plazmaya ilişkin aşağıdaki bilgileri özellikle içerir:

I. Plazma kaynağı

1. Kan/plazma toplayan merkezler veya kuruluşlar, denetimleri ve onayları ve kan yoluyla bulaşabilen enfeksiyonlara ilişkin epidemiyolojik veriler hakkında bilgi,

2. Yapılan kan bağışlarının test edildiği ve plazma havuzlarının oluşturulduğu merkezler veya kuruluşlar, denetimleri ve onayları hakkında bilgi,

3. Kan/plazma donörleri için uygulanan seçim/hariç tutulma kriterleri,

4. Her bağışın kan/plazma toplama merkezinden bitmiş ürüne kadar veya tersi yönde takip ettiği yolun tespit edilmesini sağlayan sistem.

II. Plazma kalitesi ve güvenliliği

1. Farmakope monograflarına uyum,

2. Bulaşıcı (enfekte edici) ajanların tespiti için kan/plazma bağışları ve havuzları üzerinde yapılan testler, test yöntemleri hakkında bilgi ve plazma havuzları durumunda kullanılan testlere ilişkin validasyon verileri,

3. Kan ve plazma toplamak için kullanılan torbaların teknik özellikleri ve kullanılan antikoagülan çözeltiler hakkında bilgi,

4. Plazma depolama ve taşıma koşulları,

5. Stoklarda saklama veya karantina süresine ilişkin prosedürler,

6. Plazma havuzunun tanımı.

III. Plazmadan elde edilen beşeri tıbbi ürün üretim yeri veya plazma fraksiyoncusu/işlemcisi ile diğer yandan kan plazma toplama merkezleri, test merkezleri veya kuruluşları arasındaki etkileşim koşulları ve kabul edilen spesifikasyonlarını tanımlayan sistem.

Ek olarak, Plazma Ana Dosyası, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamına giren klinik araştırma ürünleri de dahil olmak üzere, ruhsat başvurusunda bulunmuş ve ruhsatlı olan Plazma Ana Dosyasının geçerli olduğu beşeri tıbbi ürünlerin bir listesini içerir.

c) Değerlendirme ve Sertifikalandırma

- Henüz ruhsatlandırılmamış ürünler için başvuru sahibi hâli hazırda Kurumda mevcut olmaması durumunda ayrı bir PMF ile birlikte Kuruma tam ve eksiksiz bir dosya sunar.

- Kurum PMF'yi bilimsel ve teknik olarak değerlendirir.

- PMF yıllık olarak başvuru sahibi tarafından güncellenir ve yapılan varyasyon başvurusu değerlendirilerek başvuru sahibine Kurum tarafından uygunluk bildirilir.

- PMF'nin onaylanmasından sonra yapılacak değişiklikler, 23/5/2005 tarihli ve 25823 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik hükümlerine tabidir.

- Yukarıdaki belirtilen hükümler doğrultusunda Kurum, PMF'ye dayanılarak ruhsatlandığı ilgili beşeri tıbbi ürünleri, bağlantılı PMF'nin sertifikalandırılması, tekrar sertifikalandırılması ve değişikliklerini dikkate alarak, yeniden değerlendirir.

1.2. Aşılar

Aşı etkin madde/maddeleri için Modül 3 hükümlerinin istisnası olarak, Aşı Antijeni Ana Dosya (Vaccine Antigen Master File, VAMF) sisteminin kullanımına dayalı olduğu durumlarda aşağıdaki gereklilikler uygulanır:

İnsanlara yönelik grip aşısı dışındaki aşılarda ruhsat başvurusu dosyası, aşının etkin maddesi olan her bir aşı antijeni için VAMF gerektirir.

a) İlkeler

Bu ekin amaçları kapsamında:

- VAMF; beşeri tıbbi ürünün bir parçası olan her bir etkin maddenin biyolojik, farmasötik ve kimyasal yapısına ilişkin ilgili bilgileri içeren ve ruhsat başvuru dosyasından ayrı olarak sunulan belgeyi ifade eder. Bu ayrı belge aynı başvuru sahibi veya ruhsat sahibi tarafından sunulan bir veya birden çok monovalan veya kombine aşılarda da kullanılabilir.

- Aşılarda bir veya birden çok farklı aşı antijeni içerebilir. Aşılarda ne kadar aşı antijeni varsa o kadar etkin madde vardır.

- Bir veya birkaç bulaşıcı hastalığı önlemeyi amaçlayan kombine aşılarda en az iki farklı aşı antijeni içerir.

- Tek bir bulaşıcı hastalığı önlemeyi amaçlayan monovalan aşılarda tek bir aşı antijeni içerir.

b) İçerik

VAMF bu ekin Bölüm I'inde belirtilen 'Kalite Verileri'ne ilişkin Modül 3'ün ilgili bölümünden (etkin madde) alınan bilgileri içerir:

Etkin Madde

1. Farmakopenin ilgili monografına/monograflarına uygunluğunu gösteren bilgilerin de dâhil olduğu genel bilgiler.

2. Etkin maddenin üretimine ilişkin bilgiler: Bu başlık, üretim prosesini, başlangıç ve hammaddelere ilişkin bilgileri, TSE'lere ilişkin özel önlemleri ve beklenmedik ajanların güvenilirlik değerlendirmesini ve tesis ve ekipmanı kapsar.

3. Etkin maddenin karakterizasyonu.

4. Etkin maddenin kalite kontrolü.

5. Referans standartlar ve materyaller.

6. Etkin maddenin kap ve kapak sistemi.

7. Etkin maddenin stabilitesi.

c) Değerlendirme ve Sertifikalandırma.

- Yeni bir aşı antijeni içeren yeni aşılarda için, başvuru sahibi Kuruma yeni aşının parçası olan her bir aşı antijenine ait VAMF ile birlikte tam ve eksiksiz dosya sunar. Kurum, Aşı Antijeni Ana Dosyasının her biri için bilimsel ve teknik açıdan değerlendirir.

- Yukarıdaki paragrafın hükümleri, aşı antijenlerinin hâlihazırda ruhsatlandırılmış aşılardan parçası olup olmamasına bakılmaksızın, yeni aşı antijeni kombinasyonundan oluşan bütün aşılardan için geçerlidir.

- Aşı Antijeni Ana Dosyası dosyasının onaylanmasından sonra yapılacak değişiklikler, Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik hükümlerine tabidir. Yapılan varyasyon başvurusu değerlendirilerek başvuru sahibine Kurum tarafından uygunluk bildirilir.

- Yukarıdaki birinci, ikinci ve üçüncü paragraflarda belirtilen hükümlerin ikinci basamağı olarak Kurum aynı Aşı Antijeni Ana Dosyasının kullanıldığı beşeri tıbbi ürüne/ürünlere ilişkin VAMF'ı onaylar ve buna ilişkin ve yapılan varyasyon başvurularını değerlendirir.

2. RADYOFARMASÖTİKLER VE PREKÜRSÖRLER

2.1. Radyofarmasötikler

Bu bölüm kapsamında, bu Yönetmeliğin 5 inci maddesi ile 8 inci maddesinin birinci fıkrasının (v) bendine ve ilgili maddelere göre yapılan başvurularda aşağıdaki bilgilerin yer alacağı tam ve eksiksiz bir dosya sunulur:

Modül 3

a) Üretim yerinden temin edildikten sonra radyoaktif madde ile işaretlenecek olan radyofarmasötik kitlerde formülasyonun radyonüklide bağlanması veya onu taşıması amaçlanan kısmı etkin madde/maddeler olarak değerlendirilir. Radyofarmasötik kitlerin üretim yöntemlerine ilişkin açıklamalar, kitin üretimi ve radyoaktif tıbbi ürünü elde etmek için önerilen nihai işlemlerle ilgili ayrıntıları da içerir. Radyonüklidin gerekli spesifikasyonları, mümkün olduğunda, farmakopenin genel monografi veya özel monograflarına uygun şekilde tanımlanır. Ayrıca, radyoaktif işaretleme için gereken tüm bileşikler de belirtilir. Radyoaktif işaretleme bileşiğinin yapısı da tanımlanır.

Radyonüklidler için ilgili nükleer reaksiyonlar tartışılır.

Jeneratörde, hem ana hem de yavru radyonüklidler etkin madde/maddeler olarak kabul edilir.

b) Radyonüklidin niteliği, izotopun tanımı, olası safsızlıklar, taşıyıcı, kullanımı ve spesifik aktiviteye ilişkin bilgiler sağlanır.

c) Başlangıç maddeleri irradasyon materyallerini de kapsar.

ç) Kimyasal/radyokimyasal saflık ve bunun biyodağılımla ilişkisi hakkında görüşler sağlanır.

d) Radyonüklidik saflık, radyokimyasal saflık ve spesifik aktivite tanımlanır.

e) Jeneratörler için ana ve yavru radyonüklidlerde yapılan testlere ilişkin ayrıntılar sağlanır. Jeneratör-elüatlarda, ana radyonüklidler ve jeneratör sisteminin diğer bileşikleri için yapılan test bildirilir.

f) Etkin madde/maddelerin içeriğini etkin varlıkların kütlesi cinsinden ifade etme zorunluluğu sadece radyofarmasötik kitler için geçerlidir. Radyonüklidler için radyoaktivite belli bir tarihteki ve gerekirse, zamandaki Becquerel cinsinden ifade edilir. Radyasyonun tipi belirtilir.

g) Kitler için, mamul ürünün spesifikasyonları radyoaktif işaretlemeden sonra ürünün performansı ile ilgili olarak gerçekleştirilen testleri içerecektir. Radyoaktif işaretleme bileşiğinin

radyokimyasal ve radyonüklidik saflığına ilişkin kontroller dâhil edilecektir. Radyoaktif işaretleme için gerekli olan maddeler tanımlanacak ve çözümleme örnekleri verilecektir.

ğ) Radyonüklid jeneratörler, kitler ve radyoaktif işaretli ürünler için stabilite bilgileri sağlanır. Çoklu dozlu vialler içinde sunulan radyofarmasötiklerin kullanımı sırasındaki stabilite belgelenir.

Modül 4

Toksisitenin radyasyon dozlarıyla ilişkili olabileceği öngörülebilir. Teşhiste, bu radyofarmasötik kullanımının bir sonucudur ve tedavide istenen özelliktir. Bundan dolayı, radyofarmasötiklerin etkililiği ve güvenliliğine ilişkin değerlendirmelerde tıbbi ürünler için gereklilikler ve radyasyon dozimetri hususları ele alınır. Radyasyona maruz kalan organlar /dokular belgelenir. Absorbe edilen radyasyon doz tahminleri belirli bir uygulama yolu izleyerek uluslararası olarak kabul edilen bir sisteme göre hesaplanır.

Modül 5

Klinik araştırmaların sonuçları, uygulanabilir olduğu durumlarda sunulur, aksi takdirde klinik genel bakışta gerekçeleri verilir.

2.2. Radyoaktif İşaretleme İçin Radyofarmasötik Prekürsörler

Sadece radyoaktif işaretleme için kullanılan radyofarmasötik prekürsörlerin bulunduğu özel durumlarda birincil amaç, radyoaktif işaretleme etkinliğinin zayıf olması veya radyoaktif konjüгатın *in vivo* ayrılmasının sonuçlarını ele almaktır (örneğin serbest radyonüklidlerin hasta üzerindeki etkilerine ilişkin sorular). Ayrıca, mesleki tehlikelerle ilgili olarak bilgi verilmesi gereklidir (örneğin, hastane çalışanlarının ve çevrenin radyasyona maruz kalması).

Özellikle, aşağıdaki bilgiler uygulanabilir olduğu durumlarda sağlanır:

Modül 3

Uygulanabilir olduğunda, radyofarmasötik prekürsörlerin ruhsatlandırmasında Modül 3'ün hükümleri Bölüm III, 2.1. (a) ile (ğ) maddelerinde belirtildiği şekilde geçerlidir.

Modül 4

Tek doz ve tekrarlanan doz toksisitesiyle ilgili olarak, İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmelik hükümlerine uygun şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları sağlanır ve doğrulanır.

Radyonüklid üzerinde yapılan mutajenite çalışmaları bu durumlar için yararlı değildir. Kimyasal toksisite ve ilgili 'soğuk' nüklidin dispozisyonuna ilişkin bilgiler sağlanır.

Modül 5

Prekürsörün kendisini kullanarak gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilen klinik bilgiler, sadece radyoaktif işaretleme amaçlı kullanılan radyofarmasötik prekürsörlerle ilişkili değildir.

Ancak, ilgili taşıyıcı moleküllere eklendiğinde radyofarmasötik prekürsörün klinik yararlılığını ortaya koyan bilgiler sunulur.

3. BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLER

Bitkisel tıbbi ürünler için yapılan başvurularda aşağıdaki bilgileri içeren tam ve eksiksiz bir dosya sunulur.

Modül 3

Modül 3'ün hükümleri, farmakope monografına/monograflarına uyulması dâhil, bitkisel tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması için de geçerlidir. Başvurunun yapıldığı tarihteki bilimsel bilginin durumu dikkate alınır.

Bitkisel tıbbi ürünlere özgü aşağıdaki hususlar dikkate alınır:

1. Bitkisel maddeler ve bitkisel preparatlar

Bu ekte geçen "bitkisel maddeler ve preparatlar" ile ilgili şartlar farmakopede belirtilen "bitkisel ilaçlar ve bitkisel ilaç preparatları" şartları ile eşdeğer kabul edilir.

Bitkisel maddenin isimlendirilmesi ile ilgili olarak, bitkinin binomiyal (çift isim) bilimsel ismi [cins, varyete ve otör (isimlendirici)] ve uygulanabilir olduğunda kemotipi, bitki parçaları, bitkisel maddenin tanımı, diğer isimleri (Farmakopelerde yer alan sinonimleri) ve laboratuvar kodu sunulur.

Bitkisel preparatın isimlendirmesi ile ilgili olarak, bitkinin binomiyal bilimsel ismi [cins, varyete ve otör] uygulanabilir olduğunda kemotipi, bitki parçaları, bitkisel preparatın tanımı, bitkisel maddenin bitkisel preparata oranı, ekstraksiyon çözücü/çözücüleri, diğer isimleri (Farmakopelerde yer alan sinonimleri) ve laboratuvar kodu sunulur.

Bitkisel maddelerin ve bitkisel praparatların maddelerine ilişkin bölümün belgelendirilmesi için, uygulanabilir olduğunda, fiziksel şekli, bilinen terapötik etkiye sahip maddelerin veya belirleyicilerin (molekül formülü, bağlı molekül kütlesi, yapısal formül, göreceli ve mutlak stereo kimya dâhil, molekül formülü ve bağlı molekül kütlesi) ve diğer maddelerin tanımı sağlanır.

Bitkisel maddenin üretim yerine ilişkin bölümün belgelendirilmesi amacıyla her bir tedarikçinin (fason üretim yerleri de dâhil) ve uygun olduğu hallerde, bitkisel maddenin imal edilmesi /toplanması veya test edilmesi için önerilen merkez veya tesisin adı, adresi ve sorumluluğu sağlanır.

Bitkisel preparatların üretim yerine ilişkin bölümün belgelendirilmesi amacıyla her bir üretim yerinin (fason üretim yeri de dâhil) ve uygun olduğu hallerde, bitkisel preparatların imal edilmesi veya test edilmesi için önerilen merkez veya tesisin adı, adresi ve sorumluluğu sağlanır.

Bitkisel maddenin üretim işlemleri ve işlem kontrollerinin tanımlanması amacıyla bitki üretimi ve bitkinin toplanmasını yeterli şekilde açıklayan bilgi sağlanır. Bu bilgilere bitkisel tıbbi ürünün coğrafi kaynağı ve ekim, hasat, kurutma ve depolama koşulları dâhil edilir.

Bitkisel preparatın üretim işlemleri ve işlem kontrollerinin tanımlanması amacıyla bitkisel preparatın üretim işlemlerini yeterli şekilde açıklayan bilgi sağlanır. Bu bilgilere işleme, çözücüler ve belirteçler (reaktifler), saflaştırma aşamaları ve standardizasyon dâhil edilir.

Üretim işlemlerinin geliştirilmesiyle ilgili olarak, uygulanabilir olduğunda, bitkisel madde/maddelerin ve bitkisel preparat/preparatların geliştirilmesine ilişkin, önerilen uygulama yolu ve kullanımı dikkate alarak, kısa bir özet sağlanır. Uygulanabilir hallerde destekleyici bibliyografik verilerde yer alan bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların ve başvurusu yapılan bitkisel tıbbi ürünün içinde etkin madde/maddeler olarak bulunan bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların fitokimyasal kompozisyonunu karşılaştıran sonuçlar tartışılır.

Bitkisel maddenin yapısı ve diğer özelliklerinin açıklanmasıyla ilgili olarak botanik, makroskobik, mikroskobik, fitokimyasal nitelikler ve gerekliyse, biyolojik aktivitesine ilişkin bilgi sağlanır.

Bitkisel preparatın yapısının ve diğer özelliklerinin açıklanması ile ilgili olarak fitokimyasal veya fizikokimyasal nitelikler ve gerekirse biyolojik aktivite hakkında bilgi sağlanır.

Bitkisel madde/maddelerin ve bitkisel preparat/preparatların spesifikasyonları, uygulanabilir hallerde sağlanır.

Uygulanabilir hallerde bitkisel madde/maddelerin ve bitkisel preparat/preparatların test edilmesi için analitik yöntemler sağlanır.

Analitik yöntemlerin validasyonu ile ilgili olarak, bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların test edilmesinde kullanılan analitik yöntemlere ilişkin deneysel veriler dâhil olmak üzere, analitik validasyon bilgileri, uygulanabilir hallerde sağlanır.

Seri analizleriyle ilgili olarak, bitkisel madde/maddelerin ve bitkisel preparat/preparatların serilerinin tanımları ve seri analizlerinin sonuçları (farmakopede yer alan maddeler dâhil) uygulanabilir olduğunda sağlanır.

Bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların spesifikasyonlarına ilişkin gerekçelendirme, uygulanabilir olduğunda sağlanır.

Bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların test edilmesinde kullanılan referans standartlar veya referans maddelere ilişkin bilgiler, uygulanabilir olduğunda sağlanır.

Bitkisel maddenin ve bitkisel preparatın monograf konusu olduğu durumlarda başvuru sahibi EDQM tarafından verilen uygunluk sertifikası için başvurabilir.

2. Bitkisel Tıbbi Ürünler

Formülasyon geliştirilmesi ile ilgili olarak, bitkisel tıbbi ürünün önerilen uygulama yolu ve kullanımı dikkate alınarak geliştirmeyi açıklayan kısa bir özet sağlanır. Uygun hallerde, bibliyografik verilerde kullanılan ürünler ile başvuruya konu olan bitkisel ürünün fitokimyasal kompozisyonunu karşılaştıran sonuçlar tartışılır.

4. ALERJEN ÜRÜNLER

Bu bölüm kapsamında, bu Yönetmeliğin 5 inci maddesi ile 8 inci maddesi ve ilgili maddelere göre yapılan başvurularda belirtilen tüm bilgilerin yer alacağı tam ve eksiksiz bir dosya sunulur.

Birbirine yakın yapısal ilişki içindeki alerjen grubundan alerjen ekstraktları aynı üretici tarafından üretilen, bitmiş ürün üretim yeri aynı olan, ekstraksiyon ve üretim süreçleri tamamen aynı olan ürünler arasından temsili seçilen referans alerjen ürün ve birbirine yakın yapısal ilişki içindeki alerjen grubundan alerjen ekstraktları aynı üretici tarafından üretilen, bitmiş ürün üretim yeri aynı olan, ekstraksiyon ve üretim süreçleri tamamen aynı olan ürünler arasından temsili seçilen ürüne atıfta bulunan ilişkili alerjen ürün için uygulanacak olan genel ilkeler alerjen ürünlere ilişkin Kurum tarafından yayımlanan kılavuzda belirtilir.