

# BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER RUHSATLANDIRMA YÖNETMELİĞİ

## BİRİNCİ BÖLÜM

### Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

#### Amaç

**Madde 1-** Bu Yönetmeliğin amacı; beşeri tıbbi ürünlerin istenen etkinlik ve güvenilirliğe, gereken kaliteye sahip olmalarını sağlamak üzere, ruhsatlandırma işlemlerinde uygulanacak usul ve esaslar ile ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürünlere ilişkin uygulamaları belirlemektir.

#### Kapsam

**Madde 2-** Bu Yönetmelik, beşeri kullanım için endüstriyel olarak üretilen veya ithal edilen beşeri tıbbi ürünler ile bunlar için ruhsat başvurusunda bulunan ve/veya ruhsat verilmiş olan gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

#### Ancak;

- Sadece bir hasta için reçeteye göre eczanede hazırlanan ve yaygın olarak majistral formül ismiyle anılan her türlü ürün,
- Bir farmakopenin formüllerine uygun olarak eczane tarafından doğrudan sunulmak amacıyla hazırlanan ve yaygın olarak ofisinal formül adıyla anılan her türlü ürün,
- 29/1/1993 tarihli ve 21480 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik hükümleri saklı kalmak kaydıyla araştırma ve geliştirme çalışmalarında kullanılması amaçlanan tıbbi ürünler,
- Yetkili üretici tarafından ileri işlemlerde kullanılması amaçlanan yarı mamul ürünler,
- Kapalı kaynak halinde hazırlanan her türlü radyonüklidler,
- İnsan kaynaklı tam kan, plazma veya kan fraksiyonları,
- (Ek:RG-8/1/2020-31002)** Kişiye özgü alerjen ürünleri ile alerji tanısı için alerjenlerin deriye uygulaması şeklinde kullanılan deri testlerini, bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

#### Dayanak

**Madde 3-** Bu Yönetmelik; 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İşpençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununa, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3/k maddesine, **(Değişik ibare: RG-14/11/2013-28821) 11/4/2007 tarihli ve 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanununun 6 ncı maddesine ve 11/10/2011 tarihli ve 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 27 nci maddesine** dayanılarak;

Avrupa Birliği’nin beşeri tıbbi ürünler ile ilgili mevzuatına uyum sağlanması amacıyla, 2001/83/EC sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkındaki direktifine paralel olarak hazırlanmıştır.

#### Tanımlar

**Madde 4-** Bu Yönetmelikte geçen;

- Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,
- Kanun: 1262 sayılı İşpençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununu,
- Beşeri Tıbbi Ürün/Ürün : Hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonunu,
- Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürün: Bakanlıkça onaylanmış, kullanıma hazır şekilde, özel bir ambalajda ve belirli bir isim ile pazara sunulan beşeri tıbbi ürünü,
- Madde: Kaynağı insan (insan kanı ve insan kanından elde edilen ürünler), hayvan (mikroorganizmalar, bütün hayvanlar, organ parçaları, hayvan salgıları, toksinler, özler, kan ürünleri), bitki (mikroorganizmalar, bitkiler, bitkilerin bölümleri, bitki salgıları, bitki özleri), kimyasal (elementler, doğal olarak oluşan kimyasal materyaller, kimyasal değişiklik ya da sentez yoluyla elde edilen kimyasal ürünler) olabilen her türlü maddeyi,
- İmmünolojik Ürün: Kolera, BCG, polio ve çiçek aşılı gibi aktif bağışıklık sağlayan ajanlar; tüberkülin ve tüberkülin PPD, brusella, Schick ve Dick testleri dahil bağışıklık durumunu teşhis etmek için kullanılan ajanlar ve difteri antitoksini, anti-çiçek globulini, antilenfotik globulin gibi pasif bağışıklık sağlamak için kullanılan ajanları içeren tüm aşılı, toksinler ve serumlar ile alerjen bir ajana karşı kazanılan spesifik immünolojik cevabı değiştirmek veya tanımlamak niyeti ile kullanılan alerjen ürünlerden oluşan beşeri tıbbi ürünleri,
- Radyofarmasötik: Tıbbi amaçla kullanılmak üzere hazırlanan ve kullanıma hazır olduğunda, yapısında bir veya birden fazla radyonüklid içeren ürünü,
- Radyonüklid: Çekirdeği kendiliğinden bozunmaya uğrayarak, bir veya birden çok iyonlaştırıcı radyasyon yayımlayan radyoaktif nitelikli atomu,
- Radyoaktif Madde: Bir veya birden çok iyonlaştırıcı radyasyon yayımlayarak çekirdekleri kendiliğinden bozunmaya uğrayan alaşım, karışım, çözelti veya bileşik formunda radyonüklid içeren maddeleri,
- Radyonüklid Jeneratör: Yavru bir radyonüklidden elüsyon yoluyla veya diğer bir yöntemle elde edilen radyofarmasötik ürünü, radyofarmasötiklerde kullanılan sabit bir ana radyonüklidle birleştiren her türlü sistemi,
- Radyonüklid Kit: Bitmiş radyofarmasötik, genellikle kullanımdan önce radyonüklidle birleşmiş veya yeniden oluşturulmuş her türlü preparatı,
- Radyonüklid Prekürsör: Uygulamadan önce bir başka maddenin radyoaktif işaretlenmesi için üretilen herhangi başka bir radyonüklidi,
- Kan Ürünü: İnsan kanı veya plazmasından endüstriyel yöntemlerle kamu ya da özel kurumlar tarafından elde edilen ve özellikle albumin, immünoglobulin ve koagülasyon faktörleri gibi ürünleri içeren kan bileşenlerine dayalı tıbbi ürünleri,
- Etkin Madde: Beşeri tıbbi ürünlerde kullanılan farmakolojik aktif maddeleri,
- Yardımcı Madde: Bir ürünün terkinde yer alan, etkin madde ve maddeler dışında kalan maddeleri,
- Başlangıç Maddeleri: Bir ürünün üretiminde kullanılan, ambalaj malzemeleri dışındaki her türlü maddeleri,
- Bitmiş Ürün: Bütün üretim aşamalarından geçmiş, son ambalajı içinde kullanıma hazır ürünü,
- Ruhsatlandırma: Bir ürünün, pazara sunulabilmesi için Bakanlıkça yapılan inceleme ve onay işlemlerini,
- Ruhsat: Bir ürünün belirli bir formül ile belirli bir farmasötik form ve dozda, kabul edilen ürün bilgilerine uygun olarak üretilip pazara sunulabileceğini gösteren, Bakanlıkça düzenlenen belgeyi,
- Plazma: Kanın hücrelerinden ayrıldığı ve içinde sadece kan proteinleri bulunan sıvı kısmını,
- Seri: Bir ürünün üretim sırasında tek bir üretim döngüsünde elde edilen ve homojenliğin sağlandığı miktarı,
- TAEK : Türkiye Atom Enerjisi Kurumunu,
- Spesifik Aktivite : Bir radyoaktif maddenin birim kütesinin Curie veya Becquerel cinsinden ifade edilen aktivite yoğunluğunu,
- Gümrük Birliği Alanı: Türkiye ile Avrupa Birliği arasında Gümrük Birliğini tesis eden 1/95 sayılı Ortaklık Konseyi Kararının 3 üncü maddesinin 3 üncü bendinde tanımlanan Gümrük Birliği Gümrük Alanını,
- Orijinal Tıbbi Ürün: Etkin madde/maddeler açısından bilimsel olarak kabul edilebilir etkinlik, kalite ve güvenliğe sahip olduğu kanıtlanarak, dünyada pazara ilk defa sunulmak üzere ruhsatlandırılmış/izin verilmiş ürünü,
- (Değişik: RG-14/11/2013-28821)** Jenerik tıbbi ürün: Etkin maddeler açısından orijinal tıbbi ürün ile aynı kalitatif ve kantitatif terkibe ve aynı farmasötik forma sahip olan ve orijinal tıbbi ürün ile biyoeşdeğerliliğinin uygun biyoyararlanım çalışmaları ile kanıtlandığı tıbbi ürün, (Bir etkin maddenin farklı tuzları, esterleri, eterleri, izomerleri, izomer karışımları, kompleksleri ve türevleri, güvenilirlik ve/veya etkinlik açısından özellikleri belirgin

şekilde farklı olmadığı sürece etkin madde ile aynı kabul edilirler. Böyle durumlarda, ruhsatlanmış etkin maddenin farklı tuzlarının, esterlerinin ya da türevlerinin güvenliği ve/veya etkinliğinin kanıtlanması için ilave bilgiler başvuru sahibi tarafından sunulur. Çeşitli hızlı salımlı oral farmasötik formlar tek ve aynı farmasötik form olarak değerlendirilir. Başvuru sahibinin jenerik tıbbi ürünle ilgili ayrıntılı kılavuzlarda tanımlanan ilgili kriterleri yerine getirmesi durumunda biyoyararlanım çalışmaları sunmasına gerek yoktur.)

z) (Ek:RG-22/4/2009-27208) Üretim yeri: Ürünün pazara sunulmak üzere serbest bırakıldığı (batch release) yeri,

aa) (Ek:RG-22/4/2009-27208) Ortak Pazarlanan (Co-marketing) Ürün: Ruhsatlı veya ruhsat başvurusunda bulunmuş veya birlikte ruhsat başvurusunda bulunulan ürün ile aynı kalitatif ve kantitatif terkibe ve aynı farmasötik forma sahip olan, aynı üretim yerinde üretilen, ticari ismi hariç her açıdan birbir aynı olan ürünü

bb) (Ek:RG-8/1/2020-31002) Kişiyeye özgü alerjen: Hastaya özel belirlenmiş, hastaların erişimi için ilgili branşlarda uzman olan hekimlerden gelen reçeteler doğrultusunda hastaya özel olarak tedarik edilen, endüstriyel olarak üretilen, tekli ya da çoklu alerjen karışımı ihtiva edebilen alerjen spesifik immünoterapi tıbbi ürünlerini, ifade eder.

## İKİNCİ BÖLÜM Ruhsat Başvurusu

### Ruhsat

#### MADDE 5 – (Değişik:RG-22/4/2009-27208)

Bu Yönetmelik hükümlerine göre Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmayan hiçbir beşeri tıbbi ürün pazara sunulamaz. Ruhsat sahibi, ürününün piyasaya çıktığını Bakanlığa bildirmekle yükümlüdür. Bakanlık en çok 5 (beş) işgünü içinde bu bilginin kayıtlara geçtiğini ruhsat sahibine bildirir.

Ruhsatlandırma işlemi; radyonüklid jeneratörler, radyonüklid kitler, radyonüklid prekürsörler, radyofarmasötikler ve endüstriyel olarak hazırlanmış radyofarmasötikler için de geçerlidir.

Radyofarmasötik tıbbi ürünleri kullanmaya yetkili bir sağlık kuruluşunda, bu kuruluş veya yetkili kişi tarafından hastalara uygulanmadan hemen önce üretim talimatlarına göre hazırlanarak kullanılacak, pozitron yayan radyonüklidler ile bunlardan elde edilen radyofarmasötikler ve ruhsatlı radyonüklid jeneratörler, radyonüklid kitler, radyonüklid prekürsörlerden hazırlanan radyofarmasötikler için kullanımın üretimin yapıldığı sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla ayrıca ruhsat aranmaz.

Ayrıca Türkiye’de ruhsatı olmayan ancak etkinlik ve güvenliğinin dünyada veya Türkiye’de kanıtlandığını ve rutin kullanıma geçtiğini gösteren literatürlerin Bakanlığa sunulması durumunda majistral olarak hazırlanan radyofarmasötiklerden de kullanımın ilgili sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla ruhsat aranmaz.

### Başvuru

**Madde 6-** Türkiye sınırları dahilinde yerleşik bulunan gerçek veya tüzel kişiler, bir ürünü pazara sunmak amacıyla ruhsat alabilmek için gereken ve bu Yönetmeliğin Ek-1’inde belirtilen tıbbi ürün ruhsat başvurusunda sunulması gereken bilgi ve belgeleri, her bir farmasötik form için bu Yönetmelikte öngörüldüğü şekilde hazırlayarak Bakanlığa sunar.

#### Ruhsat Başvurusunda Bulunabilecek Kişiler

**Madde 7 -** Kanununun 5 inci maddesi gereğince, ürünü pazara sunmak üzere ruhsat almak isteyen;

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

b) Tüzel kişilerin; (a) bendinde belirtilen vasıfları taşıyan ve başvuruya konu ürün veya ürünler hakkında bilgi birikimi ve deneyimi olan birini “yetkili kişi” sıfatıyla istihdam etmeleri, şarttır.

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

#### Başvuruda Sunulması Gereken Bilgi ve Belgeler

**Madde 8-** Bir ürüne ruhsat almak isteyen gerçek veya tüzel kişiler, bu Yönetmeliğin Ek-1’ine uygun olarak hazırlanmış bilgiler ve aşağıda sayılan hususların gerçekleştirildiğine dair belgeler ile birlikte Bakanlığa başvuruda bulunur:

a) (Değişik:R.G.31/7/2009-27305) Başvuru sahibinin bu Yönetmeliğin 7 nci maddesinde belirtilen mesleklerden birine mensup olduğunu gösteren diploması veya Bakanlıkça onaylı sureti,

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

c) Başvuru sahibinin tüzel kişi olması durumunda, şirketin kuruluş amaçlarını, ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten ticaret sicil gazetesinin aslı veya sureti,

d) Başvuru sahibinin adı veya firma adı, daimi adresi, elektronik posta adresi, telefon ve faks numarası,

e) Üreticinin adı, daimi adresi, telefon ve faks numarası,

f) Ürünün adı,

g) Ampirik kimyasal formülün dışında, ürünün bileşenlerinin günlük terminolojideki kantitatif ve kalitatif özellikleri, şayet varsa Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen uluslararası mülkiyeti haiz olmayan ismi (INN),

h) Üretim metodunun tanımı,

i) Terapötik endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve advers etkileri,

j) Dozu, farmasötik formu, uygulama metodu ve yolu, raf ömrü, ambalaj miktarı,

k) Ürünün saklama koşulları, hastalara uygulanması, söz konusu ürünün çevre için yarattığı potansiyel riskler de göz önünde bulundurularak atık ürünün imha şeklinin belirtilmesi,

l) Üretici tarafından kullanılan kontrol metodlarının tanımı (bileşenlerin ve bitmiş ürünün kantitatif ve kalitatif olarak analizi, sterilite testleri, pirojen maddeler, ağır metallerin bulunup bulunmadığına dair testler gibi özel testler, stabilite testleri, biyolojik ve toksisite testleri, üretim işleminin ara aşamasında yürütülen kontroller), (Ek son cümle:RG-22/4/2009-27208) Bakanlık tarafından uygun görülmesi halinde, emniyet, güvenlik ve kaliteyi etkilememek koşuluyla ürün bazında sayılan bu analiz, test ve kontrollerin bazılarında vazgeçilebilir.

m) Fiziko-kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik testlerin sonuçları,

n) Toksikolojik ve farmakolojik testlerin ve klinik araştırmaların sonuçları,

o) (Değişik:RG-22/4/2009-27208) Yurtdışında ruhsatlandırılmış ürünün ithali/lisanslı üretimi durumunda başvuruda bulunan firma tarafından sunulan ürüne ait ve başvuru sahibince güncel olduğu taahhüt edilen orijinal kısa ürün bilgileri (KÜB), kullanma talimatı ve ambalaj örnekleri ile bunların tercümelemleri.

p) (Değişik:RG-22/4/2009-27208) Ürünün ithali durumunda, ithalatı yapan gerçek veya tüzel kişinin söz konusu ürünün Türkiye’ye ithali, ruhsatlandırılması ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise, lisans veren firma tarafından düzenlenmiş, Türkiye’deki yetkili tek temsilci dışındaki bir gerçek veya tüzel kişiye daha ortak pazarlama yetkisinin verildiğini gösteren belge ve Türkçe tercümesi ile ortak pazarlama yapacak gerçek veya tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları.

q) (Değişik:RG-22/4/2009-27208) Ürünün lisans altında üretilmesi durumunda, üretimi yapan gerçek veya tüzel kişinin, söz konusu ürünü

Türkiye'de üreterek satılabilecek yetkili tek temsilci olduğunu veya eğer varsa Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışında bir gerçek veya tüzel kişiye daha ortak pazarlama yetkisi verildiğini gösteren, lisans veren firma tarafından düzenlenmiş belge ve Türkçe tercümesi ile ortak pazarlama yapacak gerçek veya tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları.

p) **(Değişik:RG-22/4/2009-27208)** Türkiye'de imal edilen veya edilecek ürünün ortak pazarlamaya konu edilmesi halinde, ortak pazarlama yapacak gerçek veya tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları.

r) **(Değişik:RG-22/4/2009-27208)** Üreticinin, Bakanlıkça verilmiş yahut uluslar arası kabul görmüş kuruluşlarca verilerek ilgili ülkenin yetkili otoritesi tarafınca onaylanmış ve Bakanlıkça kabul edilmiş İyi Üretim Uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir GMP belgesi; Türkiye'de imal edilecek ürünlerde başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, 23/10/2003 tarihli ve 25268 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı noter onaylı fason üretim sözleşmesi.

s) **(Değişik:RG-22/4/2009-27208)** İthal/lisanslı üretilen ürünlerde başvurusu yapılan ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülke/ülkelerin listesi (Bu tür başvurularda Türkiye'de ruhsat düzenlenmeden önce listelenen ülkelerden birinden getirilecek sağlık otoritelerinden onaylı ruhsat örneği talep edilir).

t) 24/7/1985 tarihli ve 85/9727 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı ile yürürlüğe konulan Radyasyon Güvenliği Tüzüğü, 10/9/1997 tarihli ve 23106 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Radyoaktif Maddelerin Güvenli Taşınması Yönetmeliği, 24/3/2000 tarihli ve 23999 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği ile 2/9/2004 tarihli ve 25571 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Radyoaktif Madde Kullanımında Oluşan Atıklara İlişkin Yönetmelik hükümleri de dikkate alınarak uygulanabilir halde tıbbi ürünün çevre açısından oluşturabileceği risklerin tanımı,

u) Bir radyonüklid jeneratörün ruhsatlandırma başvurusunda yukarıda belirtilenlere ek olarak, elie edilecek nüklit preparatın kalitesini ve bileşimini etkileyebileceği için sistemin ve sistemi oluşturan bileşenlerin detaylı tanımının ve eliat veya süblimenin kantitatif ve kalitatif özelliklerinin bildirilmesi,

ü) **(Değişik:RG-22/4/2009-27208)** Ambalaj ve etiketlemeye ilişkin mevzuatta belirtilen kısa ürün bilgileri ve bu doğrultuda hazırlanmış kullanma talimatı ve ürüne ait pazara sunulacak boyut ve dizaynda iç-dış ambalaj taslak örnekleri ile yurtdışında ruhsatlandırılmış ithal/lisanslı üretilen ürünlerde bunların diğer ülkelerden en son güncellendiği beyan edilen orijinal kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, ambalaj örnekleri ve bunların Türkçe veya İngilizce tercümesi.

v) Başvurusu yapılan ürün diğer ülkelerin yetkili otoritesi tarafından reddedilmiş, geri çekilmiş, askıya alınmış ise veya başvuru sahibi tarafından geri çekilmiş ise, bu ülkelerin listesinin, ürünün söz konusu ülkede ruhsatlandırılmış adı, yapılan işlemlerin tarihi ve gerekçesi ile birlikte belirtilmesi.

y) **(Ek:RG-22/4/2009-27208)** Farmakovijilans uygulamaları kapsamında ürün güvenliği sorumlusunun özgeçmiş, adresi, telefon ve faks numarası ve bu kişinin görevini tanımlayan belge.

z) **(Ek:RG-22/4/2009-27208)** Beşeri tıbbi ürünlerin tanıtımına ilişkin yönetmelik kapsamında bilim servisini tanımlayan belge ve bu servisin adresi, telefon ve faks numarası.

aa) **(Ek:RG-22/4/2009-27208)** Ortak pazarlanan ürün başvurularında, ortak pazarlama yapacak gerçek veya tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları ile birlikte yalnızca Modül 1 bilgileri.

Bu maddede yer alan bilgilerden güncellenenlerin Bakanlığa bildirilmesi zorunludur.

#### **Kısaltılmış Başvuru**

**Madde 9 - 24/6/1995 tarihli ve 551 sayılı Patent Haklarının Korunması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname hükümleri saklı kalmak kaydıyla;**

a) Yapılacak kısaltılmış başvurularda başvuru sahibi, aşağıdaki hususlardan birinin kanıtlanması şartıyla, toksikolojik ve farmakolojik testlerin ve klinik araştırmaların sonuçlarını sunmak zorunda değildir:

1) Tıbbi ürünün esas itibarıyla Türkiye'de daha önce ruhsatlandırılmış bir tıbbi ürüne **(Değişik ibare:RG-22/4/2009-27208)** temelde benzer olması ve orijinal tıbbi ürüne ilişkin pazarlama ruhsatı sahibinin, söz konusu başvurunun incelenmesi amacıyla orijinal tıbbi ürün dosyasında bulunan toksikolojik, farmakolojik ve/veya klinik referansların kullanılmasına rıza göstermesi,

2) Tıbbi ürünün bileşen veya bileşenlerinin, detaylı bilimsel bibliyografi yoluyla tespit edilen, makul düzeyde etkinlik ve kabul edilebilir güvenilirlikle yerleşmiş bir tıbbi kullanımının olması,

3) **(Değişik: RG-11/06/2005-25842)** Tıbbi ürünün, yürürlükteki mevzuat hükümleri uyarınca ruhsatlandırılmış ve veri imtiyazı süresini doldurmuş bir tıbbi ürüne temelde benzer olması. Bu alt bendin uygulanmasında veri imtiyazı, Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelere birinde 1/1/2001 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılmış orijinal ürünlerden 1/1/2005 tarihine kadar Türkiye'de herhangi bir jenerik ruhsat başvurusu yapılmamış olanlar ile Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelere birinde 1/1/2005 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılacak orijinal ürünler açısından geçerli olup; süresi Gümrük Birliği Alanında ilk defa ruhsatlandırıldığı tarihten başlayarak 6 (altı) yıldır. Türkiye'deki patent korumasından istifade eden ürünler için 6 (altı) yıllık veri imtiyazı uygulaması, bu patent süresi ile sınırlanır.

**(Değişik ikinci paragraf:RG-22/4/2009-27208)** Daha önceden ruhsatlandırılmış mevcut bir tıbbi ürünün ilave doz, farmasötik form, uygulama yolu ve sunum başvuruları ve çeşitlenmesi niteliğindeki tüm başvurular ile bilinen bileşenleri içeren ve her bir bileşenin/bileşimin makul düzeyde etkinlik ve kabul edilebilir güvenilirlikle yerleşmiş bir tıbbi kullanım olması durumunda, her bir bileşen için klinik çalışma yapılmış olsa bile bilinen terapötik endikasyonların dışında, yeni bir endikasyon içermeyen kombinasyonlar için yapılan ruhsat başvuruları -bu maddenin birinci fıkrasının (b) bendinde belirtilen durumlar hariç- ilk ruhsatın parçası gibi değerlendirilir. Bileşenlerin her birine ait güncel bilimsel veriler ve/veya yayımlanmış verilere dayanan bibliyografik referanslar sunulduğunda, kombine preparat için ruhsat başvuruları Ek-1'e uygun şekilde yapılır. Mevcut ruhsat başvuruları üzerinde bu tür bir kombinasyon düşünüldüğünde ise Tip II varyasyon başvurusu yeterlidir.

b) **(Değişik birinci paragraf:RG-22/4/2009-27208)** Bilinen bileşenleri içeren ancak içerdiği her bir bileşenin makul düzeyde etkinlik ve kabul edilebilir güvenilirlikle yerleşmiş bir tıbbi kullanım olmayan, kombine hali ile her bir bileşen için bilinen terapötik kullanım şeklinin dışında terapötik kullanım sunan yeni tıbbi ürünlerin, klinik araştırma sonuçlarının sağlanması zorunludur. Ancak her bir bileşene ilişkin referansların sağlanması gerekli değildir. Bu tür kombinasyonlar için yeni ruhsat başvurusu yapılır.

Bu maddenin birinci fıkrasının (a) bendinin (2) numaralı alt bendine uygun olarak, yayımlanmış verilere dayanan bibliyografik referansların sunulması durumunda, başvurular Ek-1'e uygun şekilde yapılır.

Bakanlık, kamu sağlığını ciddi olarak tehdit eden istisnai durumlarda bu maddedeki hükümlerden bağımsız olarak literatürde yayımlanan toksikolojik, farmakolojik ve klinik verilere dair bilgilere dayanarak yapılan jenerik ürün ruhsat başvurularını, bilimsel veriler ve uygulamalar doğrultusunda dikkate alabilir.

#### **Özel Durumlarda Ruhsatlandırma**

**Madde 10 -** Aşağıda sıralanan özel durumlarda ruhsatın verilmesini takiben daha ileri çalışmaların yürütülmesi ve tıbbi ürünle ilgili advers etkilerin bildirilmesi koşuluyla Bakanlığın kararı çerçevesinde ruhsat verilebilir:

a) Söz konusu ürünün terapötik endikasyonlarının, başvuru sahibinin ayrıntılı kanıt sağlayamayacağı kadar az olması,

b) Mevcut bilimsel verilerin ışığı altında ayrıntılı bilginin sağlanamaması,

c) Bu tür bilgileri toplamanın kabul gören etik ilkelere aykırı olması.

Özel durumlarda ruhsatlandırma halinde ürünün ambalaj ve kullanma talimatı, ürünle ilgili mevcut duruma ve ürünün belli açılardan halen yetersiz olduğuna dikkati çekecek biçimde olmalıdır.

## Kısa Ürün Bilgileri

### MADDE 11 – (Değişik:RG-22/4/2009-27208)

Kısa ürün bilgileri beşeri tıbbi ürünün farmasötik, klinik ve farmakolojik özelliklerine ve ruhsat başvurusu sahibine ilişkin bilgileri içerecek şekilde ve bu Yönetmeliğe dayanılarak yayımlanacak olan kılavuza uygun olarak sunulmalıdır.

### Uzman Raporları

**Madde 12-** Ruhsat sahibi, Bakanlığa başvuruda bulunurken ruhsat dosyasının kimyasal, farmakolojik, biyolojik, toksikolojik ve klinik kısımlarının her biri için ilgili uzmanlarca imzalanmış uzman raporlarını sunar.

Raporları hazırlayacak olan uzmanların niteliklerine göre görevleri şunlardır:

a) Kendi disiplinleri içindeki (analiz, farmakoloji ve benzer deneysel bilimler, klinik araştırmalar) görevleri yerine getirmek ve elde edilen kalitatif ve kantitatif sonuçları nesnel olarak tanımlamak,

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

1) Analiz uzmanları için, tıbbi ürünün beyan edilen kompozisyonuna uygun olup olmadığı, üretici tarafından kullanılan kontrol yöntemleriyle saptanması,

2) Tıbbi ürünün toksisitesinin ve farmakolojik özelliklerinin gözlenmesi,

3) Klinisyenler söz konusu ise, bu Yönetmeliğin hükümlerine göre başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgi ve belgelerin söz konusu ürünle tedavi edilen hastalar üzerindeki etkisinden emin olunup olunmadığı, hastanın ürünü iyi tolere edip etmediği, klinisyenin pozoloji, kontrendikasyonlar ve advers etki ile ilgili tavsiyesi.

Uzmanın özgeçmiş ve başvuru sahibi ile profesyonel ilişkisinin beyanı ve gerektiğinde bibliyografik başvuru için kullanılan bilgi ve belgelerin gerekçesi belirtilmelidir.

Uzmanların ayrıntılı raporları, başvuru sahibinin Bakanlığa sunduğu başvurunun ilişkiindeki bilgi ve belgelerin bir parçasını oluşturur.

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### Ruhsat Başvurusunun Değerlendirilmesi ve Ruhsatlandırma

#### Ön İnceleme

**Madde 13- (Değişik birinci cümle:RG-22/4/2009-27208)** Beşeri tıbbi ürün için ruhsat almak üzere Bakanlığa sunulan başvuru dosyasının, başvurunun niteliğine ve 8 inci, 9 uncu veya 10 uncu maddelere göre sunulması gereken bilgi ve belgeler açısından eksiksiz ve tam bir başvuru olup olmadığı hususu, Bakanlık tarafından ön incelemeye tabi tutularak değerlendirilir. Başvuru dosyasının Bakanlığa ulaşmasından itibaren 30 (otuz) gün içinde gerekli değerlendirme yapılarak durum başvuru sahibine bildirilir. Başvurunun eksik bulunması halinde başvuru sahibi eksikliklerini 30 (otuz) gün içinde tamamlar. Eksikliklerin tamamlanarak Bakanlığa sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön inceleme de 30 (otuz) gün içinde sonuçlandırılır.

#### Başvurunun İadesi

**Madde 14-** Bakanlık tarafından bu Yönetmeliğin 13 üncü maddesi kapsamında yapılan ön incelemede, aşağıdaki durumların tesbiti halinde, başvuru usulden reddedilerek sahibine iade edilir:

a) Başvuru sahibinin Kanun ve bu Yönetmeliğin 7 nci maddesinde belirtilen niteliklere sahip olmaması,

b) İkinci ön incelemeye tabi tutulan ve eksikliği tamamlanmamış olan başvuru olması.

#### Ruhsatlandırma Süresi

**Madde 15-** Bakanlık, ön incelemesi tamamlanmış eksiksiz bir ruhsat başvurusunu, ruhsatlandırma koşullarının yerine getirilip getirilmediğini inceleyerek, bu başvurunun kabul edilmesini takiben 210 (ikiyüzon) gün içinde sonuçlandırır. **(Değişik ikinci cümle:RG-22/4/2009-27208)** Ancak, Bakanlığın başvuru sahibinden talep ettiği hususların temin edilmesi için gereken süre ve olağanüstü haller bu süreye dahil edilmez.

Ayrıca aşağıdaki hallerde 210 (ikiyüzon) günlük süre durdurulur:

a) Üretici tarafından ürün üretiminde kullanılan ve bu Yönetmeliğin 8 inci maddesinin birinci fıkrasının (m) bendi uyarınca başvuru beraberinde sunulan bilgi ve belgelerde tanımlanan kontrol yöntemlerinin beyan edilen doğruluğunun saptanması için Bakanlık, ürünün başlangıç materyallerinin ve ihtiyaç olması halinde ara ürünlerin ve diğer bileşen maddelerinin ulusal bir laboratuvarında veya Bakanlık tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında test edilmek üzere sunulması talep edildiği durumlarda eksiklikler tamamlanmaya kadar,

b) Bakanlıkça ruhsatlandırma süreci sırasında gerektiği durumlarda bu Yönetmeliğin 8, 9, 10 ve 11 inci maddeleri kapsamında başvuru sahibinden ek bilgi ve belge talep edildiği durumlarda ilgili bilgi ve belgeler temin edilene kadar,

c) Bakanlığın başvuru sahibinden sözlü veya yazılı açıklamada bulunmasını talep ettiği durumlarda gerekli yazılı veya sözlü açıklama yapılana kadar.

**(Ek üçüncü fıkra: RG-22/4/2009-27208)** Tedavide veya teşhiste ilk olan, yenilik getiren veya kamu sağlık harcamalarını azaltmak ve ilacın bütün topluma hızlı bir şekilde ulaşmasını temin etmek üzere toplum sağlığı açısından ihtiyaç duyulan ve 8 inci maddeye göre yapılmış başvurular ile 9 veya 10 uncu maddeye göre başvurusu yapılan ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri en geç 180 günde tamamlanır. Sürenin durdurulması ile ilgili hükümler aynen geçerlidir.

**(Ek dördüncü fıkra: RG-22/4/2009-27208)** Ortak pazarlanan (co-marketing) ürünlerin ruhsat başvurusunda referans edilen ürün ruhsat alınması fakat başvurusu yapılmış bir ürün ise her iki dosya işlemleri paralel olarak yürütülür. Referans edilen ürün Türkiye'de ruhsatlı ise, Bakanlık tarafından yalnız Modül 1 (İdari bilgiler) kısmı incelenir ve eksiksiz olması durumunda 90 gün içinde başvuru sonuçlandırılır.

**(Ek beşinci fıkra: RG-14/11/2013-28821)** Bakanlıkça bu maddeye göre eksik bilgi belgelerin tamamlanmasının istenildiği durumlarda belirtilen eksiklikler başvuru sahibi tarafından bir yıl içerisinde giderilmediği ya da başvuru sahibi tarafından bu süre içerisinde herhangi bir işlem yapılmadığı takdirde dosya işleminden kaldırılarak iade edilir.

#### Ruhsatlandırma Kriterleri

**Madde 16-** Beşeri tıbbi ürüne ruhsat verilirken, ürünle ilgili olarak Bakanlıkça dikkate alınacak kriterler şunlardır:

a) Öngörülen kullanım şartlarındaki etkinliğinin kanıtlanmış olması,

b) Güvenilirliğin kanıtlanmış olması,

c) **(Mülga:RG-22/4/2009-27208)**

d) Uygun teknik ve farmasötik özelliklere sahip olması.

**(Ek ikinci fıkra:RG-22/4/2009-27208)** Bakanlık, kamu sağlığının gerekli olduğu durumlarda, farmakoekonomik verileri dikkate alarak yukarıda sayılan kriterlerden bir kısmının uygulanmasından vazgeçebilir.

#### Başvuruların Değerlendirilmesi

**Madde 17-** Başvurular değerlendirilirken asgari olarak aşağıdaki hususlar gözetilir:

a) Bir ürünün etkinlik, güvenilirlik ve kalitesini kanıtlayan bilgi ve belgelerin bilimsel ve teknolojik açıdan incelenmesi,

b) Ürüne ait formülasyonun doğruluğu ve imalatçı tarafından ürünün kontrolünde kullanılan yöntemlerin uygulanabilirliğinin tesbiti için ulusal bir laboratuvarında veya Bakanlık tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında test edilmiş olması,

c) Kan ürünlerinde viral kontaminasyon olup olmadığı belirlemek için yapılmış olan kontrol testlerinin ürünün güvenilir olduğunu kanıtlanması ve bu ürünlerin hazırlanmasında kullanılan plazmanın temin edildiği kaynağın bildirilmesi,

d) Radyofarmasötikler/kitler formülasyonlarında hayvansal kaynaklı maddeler içeriyorsa BSE virüsü olmadığına dair resmi otoriteden yazı, kan ve plazma ürünleri içeriyorsa viral kontaminasyon, AIDS, hepatit ve benzeri testlerin istenilmesi.

#### **Ruhsat Talebinin Reddi**

**Madde 18-** Bir ürünün ruhsatlandırılması için Bakanlığa yapılan başvurunun değerlendirilmesi sürecinde ürünün;

- a) Normal kullanma şartlarında, potansiyel riskin tedavi etkisinden fazla olduğunun,
- b) Terapötik etkisinin yetersiz olduğu veya bunun yeterli şekilde kanıtlanmadığının,
- c) (Mülga:RG-22/4/2009-27208)
- d) (Mülga:RG-22/4/2009-27208)

e) (**Değişik:RG-14/4/2011-27905**) İkinci fıkrada belirtilen analiz basamakları tamamlandığı halde, kalitatif ve kantitatif formül uygunluğu ve beyan edilen spesifikasyonlarının kabul edilebilir limitlerin dışında bulunduğu, tespit edilmesi durumlarında başvuru reddedilir.

(2) (**Ek:RG-14/4/2011-27905**) Ürün bildirilen kontrol yöntemleri uygulanarak 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.

#### **Bildirim ve İtiraz**

**Madde 19 -** Ruhsat başvurusunun reddi halinde karar gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirilir. Başvuru sahibinin karara 30 (otuz) gün içinde yazılı olarak itiraz etme hakkı vardır. 30 (otuz) gün içinde itiraz edilmediği takdirde, başvuru belgeleri sahibine iade edilir.

Yapılan itiraz 90 (doksan) gün içinde Bakanlık tarafından değerlendirilerek sonuç başvuru sahibine bildirilir. İtirazın değerlendirilmesi sırasında, gerekli görülür ise, başvuru sahibine sözlü açıklama ve savunma hakkı verilir. (**Değişik son cümle:RG-22/4/2009-27208**) İtirazın değerlendirilmesi sonucunda çıkan karara, bu kararı değiştirebilecek nitelikte yeni bilgi ve belgeler sunulmadıkça itiraz edilemez.

#### **Ruhsatın Verilmesi**

**Madde 20-** Başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgi ve belgelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi sonucunda, bu Yönetmelikte öngörülen hususlara uygun olduğu tespit edilen ürüne ruhsat düzenlenir ve başvuru sahibi bilgilendirilir.

Bakanlıkça ruhsatlandırılan aynı formül ve farmasötik şeklindeki ürün için aynı gerçek veya tüzel kişiye, farklı bir ticari isimle de olsa ikinci bir yerli veya ithal ruhsatı verilemez.

Bakanlıkça ruhsat verilen ürünlerin isimleri, ruhsat sahibinin adı soyadı ve ruhsat numarası ile birlikte Resmi Gazete’de ilan edilir.

#### **Ruhsatın Geçerlilik Süresi**

**MADDE 21 – (Değişik:RG-22/4/2009-27208)**

Ruhsatlar ruhsat tarihini takip eden ilk 5 (beş) yılın sona ermesinden en az 3 (üç) ay öncesinde, gerekli farmakovijilans verileri ile birlikte ruhsatın verildiği tarihten itibaren tüm değişiklikleri kapsayacak biçimde kalite, güvenilirlik ve etkinliğine ilişkin bilgileri Bakanlığa sunar.

Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden önce ruhsatlandırılan ürünlerin ruhsat dosyaları bu Yönetmeliğin Ek-1’ine göre yeniden düzenlenebilir.

#### **Ruhsatın Askıya Alınması**

**Madde 22 -** Ruhsatlı bir ürün ile ilgili olarak aşağıdaki durumlardan birinin tespiti halinde, ürüne ait ruhsat Bakanlık tarafından askıya alınır:

- a) Normal kullanma şartlarında zararlı etkilerinin ortaya çıkması,
- b) Terapötik etkisinin olmadığı tesbiti veya yetersiz olduğunun tesbiti,
- c) Ruhsata esas olan formülasyondan farklı bir formülasyon ile üretilmesi,
- d) Ruhsata esas formül, doz, farmasötik form, ambalaj ve kısa ürün bilgilerinde Bakanlığın bilgisi ve/veya onayı dışında değişiklik yapılması,
- e) Ruhsat sahibi tarafından üretim ve kontrol yöntemleri bakımından bilimsel ve teknik ilerlemelerin dikkate alınmaması ve tıbbi ürünün genel kabul gören bilimsel yöntemlerle üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlamak amacıyla gerekli her türlü değişikliğin yapılmaması ve bu değişikliğin Bakanlığın onayına sunulmaması,
- f) Yapılan piyasa kontrolleri sonucunda hatalı olduğu tespit edilen ürünler için yapılan uyarının dikkate alınmaması ve hatalı üretime devam edilmesi,

g) Ambalaj ve etiketleme ile ilgili mevzuat hükümlerine uyulmaması ve ruhsat sahibine yapılan uyarının etkisiz kalması,

h) Ruhsat sahibi tarafından, ürünle ilgili olarak Bakanlık talimatlarına ve uyarılarına cevap verilmemesi,

i) Bu Yönetmeliğin hükümlerine göre bir ürünün ruhsatlandırılması için sunulan bilgi ve belgelerde yanlışlık olduğunun tespit edilmesi,

j) (**Değişik: RG-14/11/2013-28821**) Ruhsat verilmiş bir tıbbi ürünün ruhsatlandırdıktan sonra üç yıl içinde fiili olarak pazara sunulmaması veya daha önce pazara sunulmuş olan ruhsatlı bir ürünün kesintisiz bir yıl boyunca pazarda mevcut olmaması,

k) (**Değişik:RG-22/4/2009-27208**) Firma tarafından sunulan gerekçelerin Bakanlık tarafından uygun bulunması,

l) Farmakovijilans uygulamaları çerçevesinde ulaşılan bildirimlerin Bakanlık tarafından yapılan risk/yarar değerlendirilmesi sonucunda ruhsatın askıya alınmasına karar verilmesi.

m) (**Ek:RG-31/8/2019-30874**) Bakanlığın belirlediği usul ve esaslara göre ilaç takip sistemine bildirim yapılması zorunlu olan beşeri tıbbi ürünlerin üretim, ithalat, ihracat, satış, iade, imha ve geri çekme gibi işlemlerinde ilaç takip sistemine bildirim yapılması.

Ruhsatı askıya alınan bir ürünün üretimi (**Ek ibare:RG-22/4/2009-27208**) veya ithali durdurulur. Dağıtımda ve satışta olan ürünler hakkındaki karar, ruhsatın askıya alınma gerekçesi dikkate alınarak, Bakanlıkça verilir.

#### **Ruhsatın İptali**

**Madde 23- (Değişik: RG-14/11/2013-28821)**

22 nci maddede sayılan hallerden biri veya birkaçı sebebiyle ruhsatı askıya alınan ürünler hakkında ruhsat sahibi tarafından en geç altı ay içinde askıya alınma gerekçesinin aksini ispatlayan bilgi ve belgelerin sunulmaması halinde ürün için verilmiş olan ruhsat iptal edilir.

Ruhsat sahibinin vazgeçmesi halinde ruhsat askıya alınarak bir yıl süre ile Kurumun internet sayfasında ilan edilir. Bir yıllık süre sonunda herhangi bir devir işlemi yapılmaması durumunda ruhsat iptal edilir.

Ruhsatı iptal edilen bir ürünün üretimi veya ithali durdurulur. Dağıtımda ve satışta olan ürünler hakkındaki karar, ruhsatın iptal gerekçesi dikkate alınarak Bakanlıkça verilir.

Bakanlıkça ruhsatları iptal edilen ürünlerin isimleri, ruhsat sahibinin adı, soyadı ve ruhsat numaraları ile birlikte Resmî Gazete’de ilan edilir.

#### **Ruhsat Sahibinin Sorumluluğu**

**Madde 24-** Ruhsat sahibi, ruhsatına sahip olduğu ürünle ilgili olarak aşağıdaki hususlarda Bakanlığa karşı sorumludur:

- a) Ürünün, başvuru ekinde verilen ve Bakanlıkça kabul edilen spesifikasyonlara uygun olarak üretilmesi,
- b) Üretim ve kontrol yöntemleri bakımından bilimsel ve teknik ilerlemelerin dikkate alınması ve tıbbi ürünün genel kabul gören bilimsel yöntemlerle üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlamak amacıyla gerekli her türlü değişikliği yapmak üzere Bakanlığın onayına sunulması,
- c) Ürünün doğru ve güvenli kullanımını sağlamak için gerektiği durumlarda kısa ürün bilgilerinin ve kullanma talimatının güncelleştirilmesi,

- d) Ürünle ilgili herhangi bir değişiklik olduğunda, ilgili kılavuz hükümleri çerçevesinde değişikliğin Bakanlığa bildirilmesi,  
e) Ürün hakkında Bakanlıkça talep edilen hususlara cevap verilmesi,  
f) Ürünün piyasaya verilmesini takiben farmakovijilans uygulamaları çerçevesinde gerekli yükümlülüklerin yerine getirilmesi,  
g) Ürünün biyolojik bir ürün olması durumunda bulaşabilecek enfeksiyonların önlenmesi için tedbirlerin alınmasının sağlanması,  
h) Ruhsatına sahip olduğu ürünün piyasada bulanabilirliğinin sağlanması,  
i) Ürünün etkinliği veya halk sağlığının korunması gereğiyle ruhsatın askıya alınması veya pazardan çekilmesi ile ilgili alınan her türlü tedbirin tüm gerekçeleriyle birlikte derhal Bakanlığa bildirilmesi,  
j) Ürün ile ilgili olarak mevzuatın gereklerinin yerine getirilmesi,  
k) Ürünlerle ilgili belirlenmiş harçların ve ücretlerin ödenmesi.

#### **Ruhsat Sahibi Değişikliği**

**Madde 25-** Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmış bir ürünün ruhsat sahibi değişikliği yapılabilir. Ruhsat sahibi değişikliği işlemleri için aşağıdaki bilgi ve belgeler Bakanlığa sunulur:

a) Mahkeme/icra dairesince ruhsat sahibi değişikliğine dair verilmiş karar veya noter huzurunda düzenlenmiş ve aşağıdaki hususları içeren sözleşme,

- 1) Ruhsat sahibi değişikliği işlemine konu olan ürünün ismi, ruhsat tarihi ve sayısı,
- 2) Ruhsat sahibi değişikliği ile ruhsatı verecek ve ruhsatı alacak olan gerçek veya tüzel kişilerin isim ve adresleri,
- 3) Bakanlıkça onaylanmış, tam ve güncellenmiş olan mevcut ürün dosyasının eksiksiz bir biçimde devralan kişiye teslim edildiğine dair tutanak,
- b) Ruhsat sahibi değişikliği ile ruhsatı alan kişi, ruhsat sahibinden beklenen tüm sorumlulukları yerine getirme kapasitesine sahip olduğunu gösteren aşağıdaki bilgi ve belgeleri Bakanlığa sunar;

1) Bu Yönetmeliğin 7 nci maddesinde ruhsat başvurusunda bulunabilecek kişiler için belirtilen mesleklerden birine mensup olduğunu gösteren **(Değişik ibare:RG-3/4/2012-28253)** Kurumca onaylı diploma örneği,

2) Tüzel kişi olması durumunda, şirketin kuruluş amaçlarını, ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten ticaret sicil gazetesinin aslı veya sureti,

3) Farmakovijilans uygulamaları kapsamında ürün güvenliği sorumlusunun özgeçmiş, adresi, telefon ve faks numarası ve bu kişinin görevini tanımlayan belge,

4) 23/10/2003 tarihli ve 25268 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik kapsamında bilim servisini tanımlayan belge ve bu servisin adresi, telefon ve faks numarası,

c) Ruhsat sahibi değişikliği ile ruhsatı alan kişinin adı, soyadı, adresi, telefon ve faks numaralarıyla birlikte, ürünün **(Ek ibare:RG-22/4/2009-27208)** güncellenmiş kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, iç ve dış ambalajın birer örneği ve noter aracılığıyla yapılan devirlerde, söz konusu ürün için evvelce verilmiş olan ruhsatın aslı.

Ürünün ithal bir ürün olması durumunda, yukarıda belirtilen bilgi ve belgelere ek olarak, orijin firmanın söz konusu ürünün Türkiye’de ruhsatlandırılması ve satışına ilişkin yetkilendirdiği gerçek veya tüzel kişiyi değiştirdiğine dair orijinal belge ve noter onaylı Türkçe tercümesi ile birlikte Bakanlığa başvuru da bulunulur.

**(Değişik üçüncü fıkra:RG-22/4/2009-27208)**Orijin firmanın söz konusu ürünün Türkiye’de ruhsatlandırılması ve satışına ilişkin yetkilendirdiği gerçek veya tüzel kişiyi değiştirmek istemesi durumunda, orijin firmanın ürünün Türkiye’de ruhsatlandırılmasına ve satışına ilişkin verdiği yetkiyi gösteren, yeni tarihli orijinal belge, noter onaylı Türkçe tercümesi, mevcut ruhsat sahibinin ruhsat orijinalini iade ettiğini bildiren yazısı veya mevcut ruhsat sahibinin yetkisinin kalmadığını gösteren mahkeme kararı sunulduğunda bu maddenin birinci fıkrasının (a) bendi hariç Bakanlıkça onaylanmış tam ve güncellenmiş mevcut ürün dosyası ile birlikte bu maddedeki tüm gerekliliklerin yerine getirilmesi zorunludur.

**(Değişik dördüncü fıkra:RG-22/4/2009-27208)**Noter aracılığı ile yapılan devirlerde, bu maddenin birinci fıkrasının (a), (b) ve (c) bentlerinde sayılan belgelere ek olarak,

- a) Devralan firma tarafından hazırlanan, devir başvurusu sırasında ürünle ilgili herhangi bir değişiklik yapılmadığına ilişkin taahhütnamenin,
  - b) Devir işleminin gerçekleşmesinin ardından, ürüne ilişkin olarak Bakanlık tarafından yapılması öngörülen tüm değişiklik ve güncellemelerin yapılacağına ilişkin, devralan firma tarafından hazırlanmış bir taahhütnamenin
- eksiksiz olarak sunulması halinde, mevcut ürün dosyasına ilişkin olarak Bakanlık tarafından yapılması talep edilen güncellemeler ve varsa eksikliklerin giderilmesine yönelik işlemler, ürünün ruhsat sahibi değişikliği işlemleri yapıldıktan sonra, ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılır.

**(Değişik beşinci fıkra:RG-22/4/2009-27208)**Bu maddenin dördüncü fıkrası uyarınca yapılan devirlerde, Bakanlık, eksiksiz bilgi ve belgelerle yapılan ruhsat sahibi değişikliği başvurusunu 30 (otuz) gün içinde sonuçlandırır.

**(Ek altıncı fıkra:RG-22/4/2009-27208)**Ruhsat başvurusu yapan gerçek veya tüzel kişi başvurudan oluşan haklarını bu maddede belirtilen ilgili koşulları yerine getirmek suretiyle başka bir gerçek veya tüzel kişiye devredebilir.

#### **Satış İzni Alınması**

**Madde 26- (Mülga:RG-22/4/2009-27208)**

#### **Ruhsata İlişkin Değişiklikler**

**Madde 27-** Bir ruhsat verildikten sonra ürüne ilişkin tüm değişiklikler, ilgili kılavuz hükümlerine göre ruhsat sahibi tarafından Bakanlığa sunulur.

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

### **Çeşitli ve Son Hükümler**

#### **Gizlilik**

**Madde 28-** Bir ürüne ruhsat almak üzere başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgiler gizlidir. Bu gizlilik Bakanlıkça korunur.

#### **Cezai Hükümler**

**Madde 29-** Bu Yönetmelik hükümlerine uymayanlar hakkında 1/3/1926 tarihli ve 765 sayılı Türk Ceza Kanunu ve ilgili diğer mevzuat hükümleri uygulanır.

#### **Yürürlükten Kaldırılan Mevzuat**

**Madde 30-** 23/12/1993 tarihli ve 21797 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Radyofarmasötik Yönetmeliği, 2/3/1995 tarihli ve 22218 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ile 20/5/2002 tarihli ve 24760 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Kan Ürünlerinin Ruhsatlandırılmasına Dair Yönetmelik yürürlükten kaldırılmıştır.

**Geçici Madde 1-** Bu Yönetmelik yürürlüğe girmeden önce yapılan ruhsat/izin başvuruları, başvurunun yapıldığı tarihte yürürlükte olan mevzuat hükümlerine göre değerlendirilir.

Bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesi haricindeki diğer hükümlerinin yürürlüğe gireceği **(Değişik ibare: RG-28/06/2005-25859)** 30/12/2005 tarihine kadar bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesine uygun olarak yapılan kısaltılmış başvurular için, yürürlükteki Yönetmelikte yer alan başvuru formatına göre yapılan başvurular kabul edilir.

**Geçici Madde 2-** Tıbbi farmasötik ürün benzeri ürünlerin izinlerine ilişkin usul ve esasların belirlendiği yönetmelik ile ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünlerdeki yapılacak değişiklik başvurularına uygulanacak esasların belirlendiği yönetmelik yürürlüğe girinceye kadar ilgili kılavuzlar mevcut şekliyle uygulanmaya devam edilir.

**Geçici Madde 3-** Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce ithalat izni ile piyasaya arz edilen aşı, antiserum ve allerjen içeren biyolojik ürünlerle ilgili gerekli değerlendirmeler yapılmak üzere ithalat izni sahibi kişiler, bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren **(Değişik ibare: RG-13/01/2007-26402)**<sup>(1)</sup> iki yıl içerisinde Bakanlıkça istenilen belgeler ile ruhsat müracaatında bulunurlar. Bu süre zarfında ruhsat başvurusu yapılmayan ürünlerin ithalat izni geçersiz olur.

**Geçici Madde 4-** Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce 23/12/1993 tarihli ve 21797 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Radyofarmasötik Yönetmeliğine göre tescillendirilmiş ürünlerle ilgili gerekli değerlendirmeler yapılmak üzere tescil belgesine sahip ilgili kişiler, bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren **(Değişik ibare: RG-13/01/2007-26402)**<sup>(1)</sup> iki yıl içerisinde Bakanlıkça istenilen belgeler ile ruhsat müracaatında bulunurlar. Bu süre zarfında ruhsat müracaatında bulunulmayan ürünlerin tescil belgeleri geçersiz olur.

#### **Yürürlük**

**Madde 31-** Bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesi ile Geçici 1 inci maddesinin ikinci fıkrası 1/1/2005 tarihinden geçerli olmak üzere yayımı tarihinde, diğer hükümleri ise **(Değişik ibare:RG-28/06/2005-25859)** 30/12/2005 tarihinde yürürlüğe girer.

#### **Yürütme**

**Madde 32- (Değişik: RG-14/11/2013-28821)**

Bu Yönetmelik hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

*(1) 13/01/2007 tarihli ve 26402 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Yönetmelikle yapılan değişiklikler 30/12/2006 tarihinden geçerli olmak üzere yayımı tarihinde yürürlüğe girer.*

### **Ek-1**

#### **TIBBİ ÜRÜN RUHSAT BAŞVURUSUNDA SUNULMASI GEREKEN BİLGİ VE BELGELER**

##### **Giriş ve Genel İlkeler**

(1) Bu Yönetmeliğin hükümlerine göre ruhsat başvuru dosyasında yer alması gereken bilgi ve belgeler, bu Ek'te belirtilen gerekler uyarınca Bakanlığa sunulmalıdır. Başvuru dosyası hazırlanırken, Ortak Teknik Dokümanın (CTD) kılavuzu takip edilmelidir. Bakanlıkça kılavuz olarak yayımlanacak olan Ortak Teknik Doküman'ın yürürlüğe girmesini müteakip, bu kılavuz esaslarına göre başvuru yapılacaktır.

(2) Bilgi ve belgeler beş modül olarak sunulmalıdır:

**Modül 1** İdari Bilgiler,

**Modül 2** Kalite Bilgileri, Klinik Dışı ve Klinik Özetler,

**Modül 3** Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler,

**Modül 4** Klinik Dışı Raporlar,

**Modül 5** Klinik Çalışma Raporları.

(3) Ortak Teknik Doküman (CTD)'ın Bakanlığa sunumu, her türlü ruhsat başvurularında tam ya da kısaltılmış başvuru olduğuna bakılmaksızın geçerlidir. Bu ayrıca yeni kimyasal maddeler, radyofarmasötikler, plazmadan elde edilen ürünler, aşılardan ve bitkisel tıbbi ürünler de dahil olmak üzere her türlü ürün için uygulanır.

(4) Başvuru sahipleri, ruhsat başvuru dosyasını oluştururken, Bakanlık tarafından beşeri tıbbi ürünlerle ilgili yayımlanmış olan diğer mevzuatı da dikkate almalıdırlar.

(5) Dosyanın kalite bölümü (kimyasal, farmasötik ve biyolojik), genel monograflar ve genel bölümler dahil tüm monograflar Avrupa Farmakopesine uygun olmalıdır. Üretim süreci, 23/10/2003 tarihli ve 25268 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği" ve aynı Yönetmeliğe dayanılarak hazırlanmış olan kılavuzda belirtilen ilkelere uygun olmalıdır.

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

(7) Türkiye'de yürütülen bütün klinik araştırmaların, 29/1/1993 tarihli ve 21480 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" gereklerine tam olarak uyması gerekir. Bir başvurunun değerlendirilmesi sırasında, Türkiye dışında yapılan ve Türkiye'de kullanılması amaçlanan tıbbi ürünle ilgili klinik araştırmaların ilgili Yönetmelikte belirtilen esaslar uyarınca belirlenmiş iyi klinik uygulamalar ve etik ilkelerin temelinde tasarlanması, uygulanması ve rapor edilmesi gerekir.

(8) Klinik dışı (farmakotoksikolojik) çalışmalar, 25/6/2002 tarihli ve 24796 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri ve Test laboratuvarlarının Belgelendirilmesine Dair Yönetmelik" ile yine aynı Resmî Gazete'de yayımlanan "İyi Laboratuvar Uygulamalarının Denetlenmesi ve Çalışmaların Kontrolüne Dair Yönetmelik"te belirtilen hükümlere uyumlu olarak yürütülmelidir.

(9) Deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için hayvanlar üstündeki tüm testler, hayvanların korunmasını sağlamak ile ilgili yasal düzenlemeler çerçevesinde yapılmalıdır.

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

Bu ek dört farklı bölüme ayrılmıştır:

**Bölüm I** Tüm ruhsat başvuruları için başvuru formatı, kısa ürün bilgileri, etiketleme, kullanım

talimatı ve sunum gereklerini açıklar (Modül 1 İla 5 ).

**Bölüm II** "Özel başvurular" için, örneğin yerleşik tıbbi kullanım, tamamen benzer ürünler, sabit kombinasyonlar, benzer biyolojik ürünler, istisnai durumlar ve karma başvuruları (bibliyografik bölüm ve kendi çalışmalarını içeren bölüm) içerir.

**Bölüm III** Biyolojik tıbbi ürünler (Plazma Ana Dosyası, Aşı Antijen Ana Dosyası), radyofarmasötik, bitkisel tıbbi ürünler ve "Özel başvuru gerekleri" ile ilgilidir.

**Bölüm IV** "İleri tedavi tıbbi ürünleri" ile ilgilidir ve gen tedavisi tıbbi ürünlerinin (insan otolog ya da allojenik sistemini veya ksenojenik sistemi kullanan) ve hem insan hem de hayvan orijinli hücre tedavisi tıbbi ürünleri ile ksenojenik transplantasyon tıbbi ürünlerinin özel gereklerini içerir.

## **BÖLÜM I**

### **STANDART RUHSAT BAŞVURULARI İÇİN DOSYA GEREKLERİ**

#### **1. MODÜL 1: İDARİ BİLGİLER**

##### **1.1. İçindekiler**

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

##### **1.2. Başvuru Formu**

Başvuru sahibinin bu Yönetmeliğin 7 nci maddesinde belirtilen mesleklere ait diplomasının (**Değişik ibare:RG-3/4/2012-28253**)Kurumca onaylı bir örneği; 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 gazetesinin aslı veya sureti sunulur.

Başvuru konusu olan tıbbi ürün, farmasötik formu, uygulama yolu, dozu ve ambalajı da dahil olmak üzere son sunum şekli ile adı ve içindeki etkin madde/maddelerin adı ile birlikte tanımlanmalıdır.

Başvuru sahibinin adı ve adresi, son ürünün ve aktif madde/maddelerin üreticileri de dahil olmak üzere, imalatın farklı aşamalarında yer alan imalatçı ve imalathanelerin adları ve adresleri ve ithalat söz konusu olduğunda ithalatçının adı ve adresi bildirilmelidir.

Başvuru sahibi başvurunun türünü tanımlamalı ve eğer varsa numuneleri de sunmalıdır.

İdari bilgilere ek olarak, 23/10/2003 tarihli ve 25268 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği"nde belirtildiği üzere imalat yeri ruhsatının/ izninin kopyası, başvurusu yapılan ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülkelerin listesi ile birlikte ürünün pazara 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, başvurusu yapılacak tıbbi ürünün ayrıntılarını, önerilen ruhsat sahibi ve imalatçısını, yetim tıbbi ürün statüsü veya pediyatrik gelişim programında ise bu konularda bilgi sunar.

##### **1.3. Kısa Ürün Bilgisi, Etiket ve Kullanma Talimatı**

###### **1.3.1. Kısa Ürün Bilgileri**

Başvuru sahibi, bu Yönetmeliğin 11 inci 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 hususlar ilgili mevzuatta yer alan, ürünlerin etiketlenmesi ve kullanma talimatı hakkındaki tüm hükümlere uygun olmalıdır.

###### **1.3.3. Taslaklar ve örnekler**

Başvuru sahibi, ilgili tıbbi ürünün iç ve dış ambalajını, etiket ve kullanma talimatı örneklerini ve/veya taslaklarını sunar.

##### **1.4. Uzmanlar Hakkında Bilgiler**

Yönetmeliğin 12 nci maddesi uyarınca uzmanlar başvuru dosyasını oluşturan bilgi ve belgelere, özellikle de Modül 3, 4, ve 5'e (sırasıyla, kimyasal, farmasötik ve biyolojik dokümantasyon, klinik olmayan dokümantasyon ve klinik dokümantasyona) ilişkin tespitleri hakkında ayrıntılı raporlar sunmak zorundadır. Uzmanlar tıbbi ürünün kalitesi ve hayvanlar ile insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla ilgili olarak kritik noktaları işaret ederek değerlendirme için ilgili bütün bilgileri ortaya çıkarmalıdır.

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

##### **1.5. Değişik Tiplerde Başvurular İçin Özel Gerekliler**

Değişik tiplerdeki başvurular için özel gerekliler bu Ek'in II. Bölümü'nde düzenlenmiştir.

##### **1.6. Çevresel Risk Değerlendirmesi**

Uygulanabilir olduğunda tıbbi ürün ruhsat başvurusunda, tıbbi ürünlerin kullanımı ve/veya atıkları hakkında olası çevresel riskleri değerlendiren ve bunlara uygun etiketlendirme şartları önerileri getiren bir risk değerlendirme genel bakış dokümanı sunulur. İçinde Genetik Olarak Değişikliğe Uğratılmış Organizma (GDO)'lar ihtiva eden ya da onlardan oluşan tıbbi ürünlerin atılmasına bağlı çevresel risk Tarım Bakanlığının ilgili mevzuatı uyarınca değerlendirilmelidir.

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

Bilgiler sunulurken, Tarım Bakanlığının ilgili mevzuatı ve buna yönelik yayınlanan rehberler, belgeler sunum sırasında dikkate alınmalıdır.

Sunulacak bilgiler şunlardan oluşacaktır:

- Giriş,

- İlgili mevzuat gereğince, GDO'ların araştırmave geliştirme amaçlı olarak çevreye bırakılmasına dair ilgili otoritenin oluru,



- İlgili mevzuat gereğince, GDOMarın saptanma ve tanımlanma metodları 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 değerlendirmesi raporu,  
- Yukarıdaki bilgiler ve Çevresel Risk Değerlendirme Raporu göz önüne alınarak, içinde söz konusu GDO bulunan ürünlerin, pazarlamasınarı izleme planı, kısa ürün bilgisi, etiket ve kullanma talimatında yer alması gereken bilgilerin de yer aldığı risk yönetim planı öneren sonuç raporu,  
- Halkı bilgilendirmek için uygun önlemler,  
Sunulan raporda uzmanın tarih bulunan imzası, uzmanın aldığı eğitimleri, kursları ve mesleki tecrübeyi içeren bilgi ve uzmanın başvuru sahibi ile olan mesleki ilişkisi hakkında bir beyannameyi de içerir.

## 2. MODÜL 2: ÖZETLER

Bu Modül, kimyasal, farmasötik ve biyolojik bilgiler ile klinik dışı 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'deki ana belgeler (kimyasal, farmasötik ve biyolojik belgeler), Modül 4 (klinik dışı belgeler) ve Modül 5 (klinik belgeler) ile birbirini doğrulamalıdır.

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

### 2.1. İçindekilerin Kapsamlı Tablosu

Modül 2'de, Modül 2 İla 5'te sunulmuş olan bilimsel belgelerin bir içerik tablosu sunulmalıdır.

### 2.2. Giriş

Ruhsat için gerekli olan farmakolojik sınıf, etki şekli ve 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 belirtilmelidir. Bu doküman Modül 3'te belirtilen amaç ve ana hatlar çerçevesinde hazırlanmalıdır.

### 2.4. Klinik-Dışı Genel Bakış

Tıbbi ürünle ilgili olarak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve/veya klinik olmayan 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 ürünler için, impurite ve bozunma ürünlerinin, farmakolojik ve toksikolojik potansiyel etkileri bakımından değerlendirilmeleri de eklenecektir. Klinik dışı çalışmalarda kullanılan bileşikler ile pazarlanacak olan ürün arasında kiralite, kimyasal form ve impurite profili açısından mevcut değişiklikler tartışılır.

Biyolojik tıbbi ürünler için, klinik dışı çalışmalar, klinik çalışmalar ve tıbbi kullanıma sunulacak üründe kullanılan malzemelerin karşılaştırılması tartışılır.

Herhangi bir yeni yardımcı madde özel güvenlik değerlendirmesine tabi olacaktır.

Tıbbi ürünün klinik olmayan çalışmalar sonucu ortaya çıkan özellikleri tanımlanacak ve tıbbi ürünün güvenilirliğine ilişkin elde edilen bulguların işaret ettiği sonuçlar, insanlar için amaçlanan klinik kullanımda tartışılacaktır.

### 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 araştırma tasarımı, araştırmalara ilişkin kararlar ve değerlendirmeler dahil olmak üzere tıbbi ürünün klinik araştırmasına yönelik yaklaşımlar sunulmalıdır.

Klinik bulgular hakkında kısa bir açıklama, klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayalı yarar ve risk değerlendirmesi ile birlikte sunulacaktır. Etkinlik ve güvenilirlik 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 etkinlik ve güvenilirlik sorunları ve çözümlenmemiş sorunlar açıklanacaktır.

### 2.6. Klinik Olmayan Çalışmaların Özeti

Hayvanlarda yapılan çalışmalar ile İn 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 dahil olan, tıbbi ürünün detaylı, gerçeklere dayanan klinik bilgilerin özeti bulunur. Bu özet, bütün biyofarmasötik, klinik farmakoloji ve klinik yarar ve güvenilirlik çalışmalarının sonuçlarını içerir. Bireysel çalışmaların da bir özeti bulunmalıdır.

Özetlenmiş klinik çalışmalar aşağıdaki düzende sunulmalıdır:

- Biyofarmasötik ve ilgili analitik metodların özeti,
- Klinik farmakoloji çalışmaları özeti,
- Klinik yararlılık özeti,

- Klinik güvenirlilik özeti
- Biyoesel çalışmaların özetleri,

### 3. MODÜL 3: İÇİNDE KİMYASAL VE/VEYA BİYOLOJİK AKTİFLEDELER BULUNAN TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN KİMYASAL, FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK BİLGİLER

#### 3.1. Format ve Sunum

Modül 3'ün genel hatları aşağıdaki gibidir:

#### A) İÇİNDEKİLER

#### B) VERİ YAPISI

#### 1- Etkin madde

- Genel bilgiler
  - İsimlendirme
  - Yapısı
  - Genel özellikler
- İmalat
  - İmalatçılar
  - İmalat prosesinin tanımı ve proses kontrolleri
  - Materyallerin kontrolü
  - Kritik safhaların ve ara ürünlerin kontrolü
  - Proses validasyonu ve/veya değerlendirmesi
  - İmalat prosesinin gelişimi
- Özellikler
  - Yapı ve diğer özelliklerin açıklaması
  - İmpurite
- Etkin maddelerin kontrolü
  - Spesifikasyonlar
  - Analitik prosedürler
  - Analitik prosedürlerin validasyonu
  - Seri Analizleri
  - Spesifikasyonların gerekçesi
- Referans Standartlar veya Materyaller
- Primer Ambalaj (Kap ve kapak) sistemi
- Stabilite (Stabilite testleriyle ilgili kılavuz doğrultusunda)

#### 2) Bitmiş tıbbi ürün

- Tıbbi ürünlerin tanım ve bileşimi
- Farmasötik geliştirme
  - Tıbbi ürünün bileşimi
    - Etkin madde
    - Yardımcı maddeler
  - Tıbbi Ürün
    - Formülasyon geliştirme
    - Fazlalıklar
    - Fizikokimyasal ve biyolojik özellikler
  - İmalat prosesinin gelişimi
  - Primer Ambalaj (Kap ve kapak) sistemi
  - Mikrobiyolojik özellikler
  - Geçimlilik
- İmalat
  - İmalatçı/İmalatçılar
  - Seri formülü
  - Üretim prosesinin tanımı ve proses kontrolleri
  - Kritik safhaların ve ara ürünlerin kontrolü
  - Proses validasyonu ve/veya değerlendirmesi
- Yardımcı madde/maddelerinin kontrolü
  - Spesifikasyonlar
  - Analitik prosedürler
  - Analitik prosedürün validasyonu
  - Spesifikasyonların gerekçesi
  - İnsan ya da hayvan orijinli yardımcı maddeler
  - Yeni Yardımcı Maddeler
- Bitmiş tıbbi ürünün kontrolü
  - Spesifikasyon/Spesifikasyonlar
  - Analitik prosedür
  - Analitik prosedürün validasyonu
  - Seri analizleri
  - İmpurite özellikleri
  - Spesifikasyon/spesifikasyonların gerekçesi
- Referans Standartlar veya Materyaller
- Primer Ambalaj (Kap ve kapak) sistemi
- Stabilite (Stabilite testleriyle ilgili kılavuz doğrultusunda)

#### 3) Ekler

- İmalat yeri ve makineler (sadece biyolojik tıbbi ürünler için)

- İstenmeden ortaya çıkan maddelerin güvenilirlik değerlendirmesi
- Yardımcı maddeler

#### 4) Diğer Ek bilgiler

- Tıbbi ürün için proses validasyon şeması
- Tıbbi cihaz (kullanılıyorsa)
  - Etkin madde/maddeler Farmakope Uygunluk Sertifika/Sertifikaları
  - İnsan ve/veya hayvan orijini materyallerin, tıbbi ürünlerin imalat aşamalarında bulunması veya kullanılması (TSE/BSE belgesi)

### C) LİTERATÜR REFERANSLARI

#### 3.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklere

Etkin madde/maddeler ve bitmiş tıbbi ürüne ilgili temin edilmesi gereken kimyasal, farmasötik ve biyolojik verilere ilişkin bilgilerin tümü aşağıdakilerle uyumlu olmalıdır: Gelişim, imalat prosesi, ürün karakteristiği ve özellikler, kalite kontrol yönetimi ve şartları, bitmiş tıbbi ürünün stabilite ve kompozisyonunun açıklamaları ve sunumu.

Sırasıyla, etkin madde/maddeler ve bitmiş tıbbi ürün ile ilgili bilgiler iki nüsha halinde sunulur.

Bu Modül ek olarak, bitmiş tıbbi ürünün imalat aşamalarında kullanılan başlangıç maddeleri ve hammaddeler ile içinde bulunan etkin madde/maddeler ve formüllerin içerdiği yardımcı madde/maddeler hakkında ayrıntılı bilgi verir.

Bakanlığın talebi doğrultusunda, bitmiş tıbbi ürünün ve etkin maddelerin imalatında ve kontrolünde uygulanan bütün prosedürler, kontrol testlerinin tekrar edilebilmesi amacıyla yeterince ayrıntılı olarak açıklanır. Bütün test yöntemleri, o zamandaki bilimsel gelişim aşaması ile aynı düzeyde olmalı ve valide edilebilmelidir. Validasyon çalışmalarının sonuçları temin edilir. Test yöntemlerinin Avrupa Farmakopesi'ne dahil olması durumunda, bu uygun ve detaylı bir açıklama ile beraber monografa/monograflara ve genel bölüme/bölmelere eklenir.

Avrupa Farmakopesi monografları, monograflar içinde yer alan bütün madde, preparat ve farmasötik formlara uygulanabilir olmalıdır. Diğer maddeler içinse, ulusal farmakopeye uyulması talep edilir. Ancak, Avrupa Farmakopesinde ya da ulusal farmakopede bulunan bir madde, farmakope monografında kontrol edilmeyen ve impurite bırakan bir yöntem ile hazırlanmış ise, bu impurite katkı maddeleri ve onların maksimum tolerans limitleri ve uygun bir test yöntemi açıklanmalıdır. Avrupa Farmakopesi monografında ya da Ulusal Farmakopede yer alan spesifikasyonlar maddenin kalitesinden emin olmaya yeterli değilse, ruhsat sahibinden daha uygun ve detaylı spesifikasyonlar istenebilir. Bakanlık, ilgili farmakope hakkında farmakopeden sorumlu otoriteyi bilgilendirir. Ruhsat sahibi, yetkililere bu farmakope için iddia edilen yetersizlikleri ve uygulanan ek özellikleri ayrıntılarıyla bildirir.

Avrupa Farmakopesinin analitik yöntemlerini de içermesi durumunda, bu açıklama, her ilgili bölümle, monografa/monograflara ve genel bölüme/bölmelere uygun ve ayrıntılı bir açıklama ile değiştirilir.

Tanımlanan başlangıç maddeleri ve hammaddeler, etkin maddeler veya yardımcı maddeler ne Avrupa Farmakopesi ne de Ulusal Farmakopede tanımlanmamışsa, üçüncü bir devletin farmakopesine uygunluk kabul edilebilir. Bu gibi durumlarda, başvuru sahibi, monografin analitik yöntemlerin validasyonu ile birlikte monografin bir kopyasını ve eğer gerekiyorsa tercümesi ile birlikte sunar.

Etkin madde ve/veya hammadde ve başlangıç maddeleri veya yardımcı maddeler bir Avrupa Farmakopesi monografinin konusuysa, başvuru sahibi, Avrupa İlaç Kalitesi Direktörlüğü (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, Avrupa İlaç Kalitesi Direktörlüğü 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

- Üretim prosesinin ayrıntılı tanımını,
- Üretim prosesinin kalite kontrolünü,
- Üretim prosesinin validasyonunu,

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

Üreticinin başvuru sahibine tüm verileri sağladığı durumda, başvuru sahibinin tıbbi ürün için tüm sorumluluğu yüklenmesi gerekebilir. Üretici, başvuru sahibine seriden seriye tutarlığı sağlayacağını yazılı olarak teyit eder ve üretim sürecinde değişikliğe ve spesifikasyonlarında başvuru sahibini önceden bilgilendirmeksizin değişiklikte bulunmayacağını taahhüt eder. Bu tür değişikliklerde başvuruyu destekleyen bilgi ve belgeler Bakanlığa sunulur. EMAD'ın açık etkin madde kısmı ile ilgili bilgi ve belgeler ayrıca başvuru sahibine de sunulur.

Hayvanlardan spongiform ensefalopati bulaşmasını önlemek üzere alınacak özel tedbirler hakkında, üretimin her aşamasında, başvuru sahibi, kullanılan malzemelerin, hayvan spongiform ensefalopati maddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşması riskinin en aza indirmesihakkındaki mevzuata uygunluğu göstermek zorundadır. Söz konusu mevzuata uygunluk, Avrupa Farmakopesi'nin ilgili monografına uygunluk sertifikasıyla ya da buna uygunluğu kanıtlayan bilimsel verilerin Bakanlığa teslim edilmesiyle mümkündür.

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

Tıbbi ürünün kontrol çalışmalarında ve üretim sürecinin herhangi bir aşamasında kullanılmış olan, herhangi bir özel aparat ve ekipman yeterli bir şekilde ayrıntılarıyla tanımlanır.

Uygun ve gerekli olan yerde, 13/3/2002 tarih ve 24694 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Tıbbi Cihaz Yönetmeliği" uyarınca gerekli olan CE işareti yer alır.

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 Uluslararası Tescillenmemiş İsim (INN), eğer gerekiyorsa Avrupa Farmakopesi ismi, kimyasal isim/isimler de dahil olmak üzere etkin madde/maddeler hakkındaki nomanklatür bilgileri temin edilir.

Bağlı ve mutlak bir stereo-kimya, molekül formülü ve nispi molekül kütlesi de dahil olmak üzere, yapısal formül bulunur. Biyoteknolojik tıbbi ürünler için eğer gerekiyorsa, şematik bir aminoasit dizini ve bağlı molekül kütlesi de temin edilir.

Biyolojik tıbbi ürünler için biyolojik aktivite de dahil olmak üzere, etkin maddenin fizyo-kimyasal ve diğer ilgili Özellikleri de sunulur.

b) Bu Ek'in kapsamındaki başlangıç maddeleri, etkin maddenin hangi maddelerden imal edildiği yada ekstrakte edildiği anlamına gelir.

Biyolojik tıbbi ürünler için başlangıç maddeleri, mikro-organizmalar gibi biyolojik orijinli herhangi bir madde, bitki ya da hayvan orijinli organlar ya da dokular, insan ya da hayvan orijinli (kan ve plazma dahil) hücreler, sıvılar ve biyoteknolojik hücre yapımları (hücre özleri, rekombinant olsun ya da olmasın, ilkel hücreler de dahil) anlamına gelecektir.

Biyolojik tıbbi ürün, etkin maddesi biyolojik madde olan bir üründür. Biyolojik bir madde, niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için, imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal, biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş bir maddedir.

İmmünojenik tıbbi ürünler, kan ürünleri, rekombinant DNA teknolojisi, prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde, transforme memeli hücreleri de dahil olmak üzere, biyolojik olarak aktif proteinlerdeki kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen tıbbi ürünler; bu Ek'in Bölüm IV'ünde belirtilen gelişmiş tıbbi tedavi ürünleri olan ürünler biyolojik tıbbi ürünler olarak kabul edilir. Aşağıdakiler biyolojik tıbbi ürünler olarak kabul edilir

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

#### 3.2.1.2. Etkin madde/maddelerin imalat prosesi

a) Etkin maddelerin imalat sürecinin tanımlanması, başvuru sahibinin, etkin madde imalatı ile ilgili taahhüdünü gösterir. İmalat sürecini ve sürecin kontrolünü yeterli bir biçimde tanımlamak için uygun bilgiler verilir.

Etkin madde imal etmek için gerekli her malzeme/malzemelerin listesi yapılır ve her maddenin imalat sürecinde nerede kullanıldığı tanımlanır. Bu malzemelerin kalite ve kontrolü hakkındaki bilgiler sağlanmalıdır. Malzemelerin, kullanım amacı kapsamında gereken standartları karşıladığı gösterilir.

Hammaddeler listesi ile kalite ve kontrolleri belgelenmelidir.

Fason imalatçılar dahil, her imalatçının adı, adresi ve sorumluluğu ile imalat ve testlerin yapılması önerilen her imalat yeri ve fabrikası hakkında gerekli bilgiler temin edilir.

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

Başlangıç malzemelerinin orijinleri ve geçmişleri tanımlanır ve belgelenir.

Hayvan spongiform ensefalopati bulaşmasını önlemek için alınacak özel tedbirler hakkında, başvuru sahibi, etkin maddelerin, hayvan spongiform ensefalopati maddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşması riskinin en aza indirmesi hakkındaki mevzuata uygunluğunu göstermek zorundadır.

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

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

Eğer potansiyel patojenik ve tesadüfen ortaya çıkan maddelerin varlığı kaçınılmaz ise bu materyal sadece daha sonraki işlemler ile onların giderildiğinin ve/veya etkinliğini kaybettiğinin emin olunması sonrası kullanılmalı ve bu valide edilmelidir.

Mümkün olduğu durumda, aşı imalatı tohum parti sistemi ve belirlenmiş hücre bankalarına dayanılarak yapılır. Bakteriye 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 imalat aşamasında da gösterilir.

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

İmalat tesisleri ve ekipman tanımlanır,

d) Testler ve her kritik aşamada gerçekleştirilen kabul edilebilirlik kriterleri, ara ürünlerin kalite ve kontrol bilgileri ve proses validasyonu ve/veya değerlendirme çalışmaları uygun olarak sağlanır.

e) Eğer potansiyel patojenik ve tesadüfen ortaya çıkan maddelerin varlığı kaçınılmaz ise bu materyal sadece daha sonraki işlemler ile onların giderildiğinin ve/veya etkinliğini kaybettiğinin emin olunması sonrası kullanılmalı ve bu onaylanmalıdır.

f) Etkin maddenin geliştirme sırasında imalat prosesinde ve/veya üretim tesisinde yapılacak olan önemli değişiklikler hakkında tanımlama ve açıklama sunulacaktır.

#### 3.2.1.3. Etkin madde/maddelerin özellikleri

Etkin maddenin yapısını ve diğer özelliklerini tanımlayan veriler sağlanır.

Etkin madde/maddelerin fizikokimyasal ve/veya immüno kimyasal ve/veya biyolojik metodlara dayalı yapısal doğrulaması sunulur; ayrıca impurite 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 tek partilerin 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, Avrupa Farmakopesinin kimyasal ve biyolojik referans maddeleri kullanılır.

#### 3.2.1.6. Etkin Maddenin Kap/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:

- Yürütülen çalışma sistemleri, kullanılan protokoller ve çalışmaların sonuçları özetlenir.
- Bu yöntemlerin oluşturulması ve validasyonlarında kullanılan analitik prosedürler hakkında bilgiler de dahil olmak üzere, stabilite çalışmalarının ayrıntılı sonuçları uygun formatta sunulur.
- Ruhsatlandırma sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü sunulur.

### 3.2.2. Bitmiş Tıbbi Ürünler

#### 3.2.2.1. Bitmiş tıbbi ürünün tanımı ve içeriği

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

- Etkin madde/maddeler
  - Yapıları ya da kullanılan miktarları dikkate alınmaksızın, yardımcı madde/maddelerin bileşenleri: renklendirici maddeler, koruyucular, adjuvanlar, stabilizörler, kıvam vericiler, emülgatörler, tad ve aroma verici maddeler gibi
  - Hasta tarafından ağız yoluyla alınması ya da herhangi başka bir şekilde uygulanması gereken tıbbi ürünün bileşenleri (sert kapsüller, yumuşak kapsüller, rektal kapsüller, kaplı tabletler, film kaplı tabletler v.b.)
  - Bu bilgiler, primer ambalaj (kap/kapak) sistemi, uygun olan durumda kapatma yöntemi ve beraber kullanılacak ya da uygulanacak olan aygıtlar hakkında ayrıntılı diğer veriler ile desteklenir.
- Tıbbi ürünlerin yapısını tanımlamakta kullanılan 'güncel terminoloji' kapsamında;
- Avrupa Farmakopesinde yer alan maddelerle ilgili olarak, ya da bunun olmaması durumunda ulusal farmakopede, söz konusu monografin yer aldığı ana başlık ile adı geçen farmakopeye atıfta bulunulur.

- Diğer maddelerle ilgili olarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmiş olan, uluslararası mülkiyete haiz olmayan isimler (INN), ya da bunun olmaması durumunda tam bilimsel tanımı; uluslararası mülkiyete haiz olmayan ismi veya tam bilimsel bir tanımı olmayan maddeler söz konusu ise nasıl ve nereden hazırlandıkları, desteklendikleri ve uygun ise diğer ilgili ayrıntıları ile kesin tanımlar kullanılır.

- Renklendiricilerle ilgili olarak, 18/1/2005 tarihli ve 25704 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünlerde Kullanılan Renklendiricilerle İlgili Tebliğ"de yer alan "E" ile kodlanmış olan renklendiriciler ve/veya yürürlükteki "Türk Gıda Kodeksi Gıdalarda Kullanılan Renklendiriciler Tebliği"nde belirtilen renklendiriciler kullanılır.

Bitmiş tıbbi ürünün etkin madde/maddelerin kantitatif bileşimini verebilmek için, farmasötik şekli dikkate alarak, her bir etkin maddenin kütlelerini ya da biyolojik aktivite ünite sayısını, ya birim doz başına ya da birim hacim veya kütle başına, her bir etkin madde için ayrı ayrı belirtilir.

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

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

Moleküler olarak tanımlanamayan maddeler için biyolojik aktivite üniteleri kullanılır. DSÖ tarafından tanımlanmış bulunan Uluslararası Biyolojik Aktivite Ünitesinin olduğu durumlarda bu kullanılacaktır. Uluslararası Ünitenin belirlenmediği durumlarda ise biyolojik aktivite üniteleri, Avrupa Farmakopesi Ünitelerini de kullanarak maddelerin aktivitesi için açık bilgiler sağlanır.

#### 3.2.2.2. Farmasötik geliştirme

Bu bölüm, istenilen kullanım şekline göre dozaj şekli, formülasyon, imalat prosesi, primer ambalaj (kap/kapak) sistemi, mikrobiyolojik özellikler ve kullanma talimatlarının, ruhsat başvuru dosyasında ayrıntılandırıldığı gibi uygun olduğuna dair geliştirme çalışmaları ile ilgili bilgileri kapsamaktadır.

Bu bölümde tanımlanan çalışmalar, spesifikasyonlara göre yürütülen rutin kontrol testlerinden ayrıdır. Bir serinin tekrar üretilebilmesini, tıbbi ürün performansını ve tıbbi ürün kalitesini etkileyebilen, formülasyon ve proses kritik parametreleri tanımlanır ve açıklanır. Uygun olduğu yerde, destekleyici ek veriler ile ruhsat başvuru dosyasının Modül 4 (Klinik Olmayan Çalışma Raporları) ve Modül 5'in (Klinik Çalışma Raporları) uygun bölümlerine atıfta bulunulur.

- Etkin maddenin yardımcı maddeler ile geçimliliği, bunun yanı sıra bitmiş tıbbi ürünün performansını etkileyebilecek belli başlı fizikokimyasal özellikleri veya kombine preparatlarda her bir etkin maddenin birbiri ile geçimliliği belgelenir.

- Yardımcı madde/maddelerin seçimi, özellikle fonksiyonları ve konsantrasyonları belgelenir,

- Bitmiş ürün geliştirilmesinin tanımlanması sunulur ve bu yapılırken önerilen uygulama yolu ve kullanım da dikkate alınır.

- Formüllerdeki her türlü fazlalık doz/dozlar gerekçelendirilir.

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

- İmalat prosesinin seçimi ve optimizasyonu ve bunun yanı sıra önemli klinik serilerin üretiminde

kullanılan üretim prosesleri ile önerilen bitmiş ürün üretiminin prosesleri arasındaki farklılıklar sunulmalıdır.  
g) Bitmiş ürünün depolama, nakliye ve kullanımı için seçilen primer ambalaj (kap/kapak) sisteminin uygunluğu belgelenmelidir. Kap ile tıbbi ürün arasındaki olası etkileşme göz önünde bulundurulur.

h) Steril ve steril olmayan ürünler ile ilgili dozaj şekillerinin mikrobiyolojik özellikleri, Avrupa Farmakopesinde yer aldığı şekilde olmalı ve ona uygun olarak belgelenmelidir.

i) Sonradan sulandırılarak kullanılacak ürünler için ambalajında bulunacak uygun dozajlı ölçekler ile kullanımı kolaylaştıracak uygun bilgiler etiketinde yer almalıdır.

#### 3.2.23. Bitmiş tıbbi ürünün imalat prosesi

a) 8 inci maddenin (h) bendi uyarınca Ruhsat başvurusuna eşlik edecek olan imalat metodunun tanımlanması, uygun yeterli bir özetle yürütülen işlemlerin açıklaması yapılır:

Bu amaçla en azından aşağıdaki hususları içermelidir:

- Bir farmasötik formun üretiminde kullanılan prosesin bileşenlerde herhangi bir değişikliğe neden olup olmadığının değerlendirilebilmesi için kabul kriterleri dahil üretimin farklı aşamalarındaki ara kontroller belirtilir.

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

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

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

- Ayrıntılı seri formülü belirtilir.

Fason imalatçılar da dahil olmak üzere her bir üreticinin adı, adresi ve sorumluluğu ile imalat ve testlerin yapılması önerilen her bir imalat yeri ve fabrikası hakkında gerekli bilgiler temin edilir.

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

Bu testler ürünün formüle uygunluğunun kontrolü için gereklidir. Ancak istisnai olarak, başvuru sahibi etkin maddelerin tamamına (ya da etkin maddelerle aynı gerekliliklere tabi yardımcı maddelerin tamamına) ait deneyleri içermeyen bitmiş ürün testleri için analitik bir metod önerebilir.

Özellikle tıbbi ürün temel olarak hazırlama yöntemi ile tanımlanmış bir ürün ise aynı kural inproses kontrol testlerine dayalı bitmiş ürüne ait kalite kontrol testlerine uygulanabilir.

c) İmalat prosesindeki kritik aşamaların veya kritik deneylerin tanımları, belgeleri ve validasyon çalışmalarının sonuçları sunulmalıdır.

#### 3.2.2.4. Yardımcı maddelerinin kontrolü

a) Yardımcı madde/maddeleri imal etmek için gerekli her türlü materyalin listesi yapılmalı ve her materyalin imalat prosesinde nerede kullanıldığı tanımlanmalıdır. Bu materyallerin kalitesi ve kontrolü ile ilgili bilgiler temin edilir. Materyallerin kullanılmak istendiği alanlardaki standartlara uygunluğu gösterilir.

Renklendiricilerle ilgili olarak, 18/1/2005 tarihli ve 25704 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünlerde Kullanılan Renklendiricilerle İlgili Tebliğ"de yer alan "E" ile kodlanmış olan renklendiriciler ve/veya yürürlükteki "Türk Gıda Kodeksi Gıdalarda Kullanılan Renklendiriciler Tebliği"nde belirtilen renklendiriciler kullanılır. Buna ek olarak, yürürlükteki "Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddelerinde Kullanılan Renklendiricilerin Sağlık Kriterleri Tebliği"nde belirtilen sağlık kriterlerini karşılamalıdır.

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

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

Hayvan spongiform ensefalopati bulaşmasını önlemek için alınacak özel tedbirler hakkında, başvuru sahibi, yardımcı maddelerin hayvan spongiform ensefalopati maddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşması riskinin en aza indirmesi hakkındaki mevzuat ile uygunluğunu göstermek zorundadır.

Söz konusu mevzuata uygunluk, Avrupa Farmakopesinin bulaşıcı spongiform ensefalopati ile ilgili monografına uygunluk sertifikasının ya da uygunluğu kanıtlayacak bilimsel verilerin sunulmasıyla mümkündür.

d) Yeni yardımcı madde/maddeler

Bir tıbbi üründe veya yeni bir uygulama şeklinde ilk defa kullanılan yardımcı madde/maddeler için daha önce tanımlanan etkin madde formatına uygun olarak, tüm imalat detayları, özellikleri ve kontrolleri, çapraz referanslarla birbirini destekleyen hem klinik hem klinik olmayan 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 imalatçısından farklı olması durumunda, imalatçı söz konusu ayrı belgeyi Bakanlığa sunmak üzere başvuru sahibi için temin eder.

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

Klinik çalışmalar Modül 5'te bulunur.

#### 3.2.2.5. Bitmiş tıbbi ürünün kontrolü

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

Eğer uygun bir gerekçe yoksa, bitmiş tıbbi ürünündeki etkin madde içeriğinde kabul edilebilir sapma

limitleri imalat süresince  $\pm$  %5'i aşmamalıdır. Spesifikasyonlar, serimin serbest bırakılması ve raf ömrünün belirlenme gerekçeleri, analiz yöntemleri ve bunların validasyonlarına ait ayrıntılı bilgiler sağlanmalıdır.

#### 3.2.2.6. Referans standartlar veya maddeler

Eğer daha önce etkin maddeler ile ilgili bölümde sunulmamış ise bitmiş tıbbi ürün için yapılan testte kullanılan referanslar ve standartlar belirlenmeli ve ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır.

#### 3.2.2.7. Bitmiş tıbbi ürünün primer ambalaj (kap/kapak) sistemi

Primer ambalaj (kap/ kapak) sistemi tanımı ile her iç ambalaj materyaline ait tanım ve spesifikasyonlar verilmelidir. Spesifikasyonlar tarif ve tanımlamaları da içermelidir. Gerektiğinde farmakopede olmayan yöntemler, validasyonlar ile birlikte temin edilmelidir.

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

#### 3.2.2.8. Bitmiş tıbbi ürünün stabilitesi Stabilite testleri ile ilgili kılavuz doğrultusunda:

- Yürütülen çalışma tipleri, kullanılan protokoller ve çalışmaların sonuçları özetlenir;
- Stabilite çalışmalarının ayrıntılı sonuçları, verilerin oluşması için kullanılan analitik yöntemler ve bunların validasyon bilgileri de dahil olmak üzere uygun bir formatta sunulur. Aşıların söz konusu olduğu durumda, gereken hallerde kümülatif stabilite bilgileri de bulunmalıdır
- Ruhsatlandırma sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü sunulmalıdır.

### 4. MODÜL 4: KLİNİK OLMAYAN RAPORLAR

#### 4.1. Format ve Sunum

Modül 4'ün genel ana hatları aşağıdaki gibidir:

##### A - İÇİNDEKİLER

##### B - ÇALIŞMA RAPORLARI

##### 1 - Farmakoloji

- Birincil Farmakodinamikler
- İkincil Farmakodinamikler
- Güvenilirlik Farmakolojisi
- Farmakodinamik Etkileşmeler

##### 2 - Farmakokinetik

- Analitik Metotlar ve Validasyon Raporları
- Absorpsiyon
- Dağılım
- Metabolizma
- Atılım
- Klinik olmayan farmakokinetik etkileşmeler
- Diğer Farmakokinetik Çalışmalar

##### 3 - Toksikoloji

- Tek Doz Toksisitesi
- Mükerrer Doz Toksisitesi
- Genotoksisite
  - İn vitro
  - İn vivo (destekleyici toksikokinetik değerlendirmelerde dahil)
- Karsinojenik Potansiyel
  - Uzun Vadeli Çalışmalar -Kısa ve Orta Vadeli Çalışmalar
  - Diğer Çalışmalar
- Üreme ve Gelişimsel Toksisite
  - Fertilite ve Erken Embriyo Gelişimi
  - Embriyo/föetal Gelişim
  - Doğum Öncesi ve Doğum Sonrası Gelişim
  - Yeni Doğmuşlarda (Yavru Hayvanlar) Doz Verilerek Yapılan ve/veya Daha İleri Değerlendirilen Çalışmalar
- Lokal tolerans

##### 4 - Diğer Toksisite Çalışmaları

- Antijenite
- İmmunotoksisite
- Mekanistik Çalışmalar
- Bağlımlılık
- Metabolitler
- Safsızlıklar
- Diğer

##### C - LİTERATÜR KAYNAKLAR

#### 4.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklere

Aşağıdaki hususlara özel önem verilmelidir:

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

a) Ürünün potansiyel toksisitesi ve insanlar için önerilen kullanım koşulları altında oluşabilecek herhangi tehlike veya istenmeyen toksik etkiler; ilgili patolojik durumla bağlantılı olarak değerlendirilmelidir,

b) Ürünün, insanlarda önerilen kalitatif ve kantitatif kullanımı ile bağlantılı farmakolojik özellikleri, bütün sonuçlar güvenilir ve genel uygulanabilirliğe uygun olmalıdır. Gerektiği zaman, deneysel yöntemlerin tasarlanması ve sonuçların değerlendirilmesinde matematiksel ve istatistik prosedürler kullanılması gerekir.

Klinisyenler ürünün terapötik ve toksikolojik potansiyeli hakkında bilgilendirilmelidir.

(2) İmmünojenik tıbbi ürünler ve kan gibi biyolojik tıbbi ürünler için olan bu Modüldeki şartlar, ayrı

ayrı her bir ürün için uyarlanabilir; bu nedenle uygulanacak olan test programı başvuru sahibi tarafından gerekçelendirilir.

Test programının oluşturulmasında aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

Ürünün tekrarlanarak uygulanmasını gerektiren testler antikorların olası indüksiyonunu ve müdahalesini dikkate alacak şekilde tasarlanır.

Üreme fonksiyon, embriyo/fötal 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) 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. Mümkünse, hem in vivo hem de in vitro kabul görmüş ve valide edilmiş yöntemler kullanılmalıdır. 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 yapılmalıdır.

- 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 etken madde 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, karışımın beklenen etkilerin hayvanlarda görülüp görülmediğini belirler ve en azından ikincil etkilerinin önemi de araştırılmalıdır.

#### 4.2.2. Farmakokinetik

Farmakokinetik, etkin maddelerin ve onların organizmadaki metabolitlerinin durumunu inceleyen çalışmalardır ve bu maddelerin absorpsiyon, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) atılımını kapsar.

Bu değişik safhaların çalışması, esas olarak fiziksel, kimyasal ya da olasılıkla biyolojik yöntemlerle ve maddenin kendisinin farmakodinamik hareketlerini 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 etkilere (örn. çeşitli diyagnostik maddeler vb.) bağlı olan maddeler için gereklidir.

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

Farmakolojik olarak etkin olan tüm maddelerin farmakokinetik açıdan araştırılması şarttır. Bu Yönetmeliğin hükümlerine uygun şekilde araştırılmış olan bilinen maddelerin yeni kombinasyonları için toksisite testleri ve terapötik deneyler farmakokinetik çalışmaların yapılmasını haklı gösteren gerekçeler taşıyorsa, 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 tıbbi ürünün içindeki etken maddenin veya maddelerin, 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 Bakanlık tarafından belirlenen ilgili kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

##### b) Mükerrer doz toksisitesi

Mükerrer doz toksisite testlerinin amacı incelemeye konu olan etken madde veya etken madde kombinasyonunun tekrarlanarak uygulanmasından kaynaklanan fizyolojik ve/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 edilmektedir. Uzun vadeli testin süresi klinik kullanım koşullarına bağlıdır. Amacı klinik çalışmalarda dikkat edilmesi gereken potansiyel advers olayları tanımlamaktır. Testin süresi Bakanlık tarafından belirlenen ilgili kılavuzlara uygun olmalıdır.

##### c) Genotoksisite

Mutajenik ve klastojenik potansiyele ilişkin çalışmaların amacı, maddelerin, bireylerin veya hücrelerin genetik maddelerinde 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.

##### d) 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 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 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 tıbbi ürünler insanlara kronik olarak uygulanacaksa erken tümörojenik etkilerini tespit etmek için kronik çalışma yapılması gerekebilir,

e) Üreme ve Gelişimsel Toksikite

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

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

Bu testlerin yapılmaması durumu uygun bir şekilde değerlendirilmelidir.

Tıbbi ürünün belirlenmiş kullanıma bağlı olarak, yeni doğmuş uygulandığı zamanki gelişmeleri gösteren çalışmalar ek olarak garanti edilebilir.

Embriyo/föetal 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 tıbbi ürünün metabolizmasının insan üzerindeki metabolizma ile benzer olması halinde bu türün çalışmaya dahil edilmesi tercih edilir. Ayrıca, türlerden birinin mükerrer doz toksisite çalışmalarındaki türlerden biriyle aynı olması tercih edilir.

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

f) Lokal Tolerans

Lokal tolerans çalışmalarının amacı, tıbbi ürünün (etkin maddeler ve yardımcı maddeler) klinik kullanımda uygulanması sonucu tıbbi ürünle temas edebilecek olan vücudun çeşitli bölgelerinde 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 ve/veya yardımcı maddeler kullanılarak insanlar için geliştirilmiş olan preparatlarla yapılmalıdır.

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.

Hayvanlar üstündeki çalışmalar yerine valide edilmiş in vitro testler yapılabilir. Test sonuçlarının karşılaştırılabilir kalitede ve güvenilirlik değerlendirmesi bakımından işe yarar olması gerekmektedir.

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

## 5. MODÜL 5: KLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI

### 5.1.1. Format 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

- Kıyaslamalı 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 Çalışmaları

- 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 - Etkinlik ve Emniyet 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 dahil)

- Diğer Çalışma Raporları

6 - Pazarlama Sonrası Deneyimlerin Raporları

## C - Literatür kaynakları

### 5.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklere

Aşağıdaki hususlara özel önem verilir:

a) Bu Yönetmeliğin 8 inci maddesi (1) ve (m) bendleri ile 9 uncu maddesinin birinci fıkrası gereğince, sağlanacak klinik bilgiler, ruhsat verilmesi için gerekli olan kriterlere uygunluğu tespit edebilecek sağlam temele dayanan ve bilimsel geçerliliği olan bir görüş oluşturulmasına olanak sağlamalıdır. Bu bağlamda, klinik çalışmalara ilişkin lehte veya aleyhteki sonuçların tamamı bildirilmek zorundadır.

b) Klinik çalışmalardan önce bu Ek'in Modül 4'ünde belirtilen şartlara uygun olarak hayvanlar üzerinde uygun farmakolojik ve toksikolojik testler yapılmak zorundadır. Araştırmacı, farmakolojik ve toksikolojik testlerden elde edilen sonuçlar hakkında bilgilenmeli dolayısıyla başvuru sahibi, kimyasal, farmasötik ve biyolojik veriler, hayvanlardaki toksikolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik veriler ve daha önceki klinik çalışmalara ait veriler dahil 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 mevcut gerekli tüm önlemler alınır.

c) Ruhsat sahipleri, gönüllünün tıbbi kayıtları dışında klinik araştırmalar için zorunlu olan belgelerini (vaka takip formları dahil) düzenlemek zorundadır.

- Veri sahipleri, araştırma bitimi veya araştırmanın sona erdirilmesinden sonra en az 15 (onbeş) yıl ilgili verileri saklar.

- Araştırma yapılan ürünün klinik geliştirmesinin sona erdirilmesinden sonra en az 2 (iki) yıl daha ilgili belgeler saklanır.

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

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 ve/veya plasebonun ayrıntıları; standart çalışma yöntemleri; protokol ve prosedürlere ilişkin tüm yazılı görüşler; araştırmacı broşürü; gönüllülerin her birine ait vaka takip formları; sonuç rapor ve varsa denetim sertifikası/sertifikaları dahildir. Sonuç raporu destekleyicisi veya sonraki sahibi tarafından tıbbi ürünün artık ruhsatlı olmadığı tarihten beş yıl sonrasına kadar saklanır.

Ruhsat sahibi, 29/1/1993 tarihli ve 21480 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "İlaç 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.

Bakanlığın talep etmesi durumunda bütün bilgi ve belgeler sunulur.

d) Her bir klinik araştırmaya ait bilgi ve belgeler objektif bir karar verilmesine yetecek seviyede olmalıdır:

- 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 deneğe ait vaka takip formları dahil),

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

e) Başvuru sırasında klinik araştırmanın sonuç raporunun sunulması yeterlidir. Ancak yukarıda sözü edilen bilgi ve belgeler talep edilmesi durumunda Bakanlığa sunulmak üzere hazır bulundurulur.

Araştırmacı, deneysel kanıtlara ilişkin sonuçlarda ürünün normal koşullar altında kullanımında güvenilirliği, toleransı, etkinliği, 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 tıbbi ürünün güvenilirliği ve etkinliğine ilişkin görüş bildirir.

f) Her bir araştırmaya ait klinik gözlemler aşağıdaki hususları belirterek özetlenecektir:

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 tıbbi ürün alıp almadığı,

- tıbbi ürün kullanılarak yapılan tedavi dışında başka bir tedavi görüp görmediği,

5) Gözlemlenen advers etkilerin 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) Etkinlik parametreleri veya değerlendirme kriterleri ve bu parametrelere göre elde edilen sonuçlar,

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

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

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

2) Aynı zamanda uygulanan diğer tıbbi ürünlerle gözlemlenen etkileşimler,

3) Belirli hastaların araştırmaya kabul edilmeme kriterleri,

4) Araştırma sırasında veya izleyen dönemde meydana gelen ölümler,

h) Tıbbi maddelerin yeni bir kombinasyonuna ilişkin bilgi ve belgeler yeni tıbbi ürünler için gerekli olan bilgi ve belgelerle aynı olmalı ve kombinasyonun güvenilirliği ile etkinliğini kanıtlamalıdır.

i) Kısmen veya tamamen çıkarılan verilerin gerekçeleri açıklanmalıdır. Araştırma sırasında beklenmeyen sonuçlar ortaya çıkması halinde daha ileri klinik öncesi toksikolojik ve farmakolojik testler gerçekleştirilmeli ve gözden geçirilmelidir.

j) Eğer tıbbi ürünün uzun dönemli uygulanması amaçlanıyorsa, tekrar edilen uygulamalar sonrasında farmakolojik etkilerde meydana gelen değişiklikler ve uzun dönem dozajın saptanmasına ilişkin bilgi ve 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 9 uncu maddenin birinci fıkrasının (a) bendinde belirtilen tıbbi ürünlerin biyoeşdeğerliğini ortaya koymak için gerekli olduğunda gerçekleştirilecektir.

### **5.2.2. İnsan Biyomateriyalleri Kullanılarak Yürütülen Farmakokinetik Çalışmalarla İlgili Raporlar**

Bu Ek'te geçen insan biyomateriyalleri, 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 etken madde etkileşim çalışmaları ve diğer insan biyomateriyali kullanılan çalışmaların raporları sağlanır.

### **5.2.3. İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakokinetik Çalışma Raporları**

a) Aşağıdaki farmakokinetik özellikler tanımlanacaktır:

- absorpsiyon (hızı ve miktarı),
- dağılım,
- metabolizma,
- atılım.

Özellikle risk altındaki hastaların doz rejimleri için kinetik verilerin anlamı ve klinik öncesi kullanılan hayvan türleri ile insan arasındaki farklılıklar dahil olmak üzere klinik öneme sahip özellikler tanımlanacaktır.

Standart, birden fazla örnekli farmakokinetik çalışmalara ek olarak, klinik çalışmalar sırasında seyrek örneklemeye 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 tıbbi ürün normalde başka tıbbi ürünlerle aynı zamanda uygulanacaksa, farmakolojik etkilerdeki olası değişiklikleri ortaya koymak için yapılan birlikte uygulama testlerine ilişkin bilgi ve belgeler sağlanacaktır.

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

### **5.2.4. İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakodinamik Çalışma Raporları**

a) Etkinlikle ilişkili farmakodinamik etki aşağıdaki bilgileri içermelidir:

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

Etkinlikle ilişkisi bulunmayan farmakodinamik etki açıklanır.

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

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

Etkin madde ile diğer tıbbi ürünler veya maddeler arasındaki farmakodinamik etkileşimler araştırılacaktır.

### **5.2.5. Etkinlik ve Güvenilirlik 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 gerçekleştirilecektir. Bu çalışmalar randomize olarak ve uygunsuz plasebo ve terapötik değeri ispatlanmış bir tıbbi ürünle kıyaslanarak yapılacaktır. Başka şekildeki çalışma tasarımları gerekçelendirilecektir. Kontrol gruplarının tedavileri vakadan vakaya, etik hususlara ve terapötik alana göre farklılık gösterir. Bundan dolayı, bazı durumlarda yeni bir tıbbi ürünün etkinliğini plaseboyla kıyaslamak yerine kanıtlanmış terapötik değere sahip yerleşik bir tıbbi ürünle kıyaslamak daha geçerli olabilir.

(1) Mümkün olduğu sürece ve özellikle ürünün etkisinin objektif olarak ölçülemediği çalışmalarda,

randomizasyon yöntemleri ve körleme yöntemleri de dahil olmak üzere subjektif eğilimleri önleyici önlemler alınmalıdır.

(2) Araştırma protokolü, uygulanacak olan istatistiksel yöntemlerin detaylarını, hasta sayısı ve araştırmaya dahil olma nedenleri (araştırmanın etkisine ilişkin hesaplamalar dahil) ve kullanılacak önem seviyesine ilişkin ayrıntılı açıklamaları ve istatistiksel birime ilişkin bilgileri içermek zorundadır. Özellikle randomizasyon yöntemlerinde subjektif eğilimleri engellemek amacıyla alınan önlemler belgelenecektir. Klinik araştırmaya fazla sayıda gönüllü alınması, kontrollü araştırmanın yerine geçebileceği anlamına gelmez.

Güvenilirlik verileri, doz değişikliği veya birlikte tedavi ihtiyacına neden olan olaylar, ciddi advers olaylar, araştırmadan ayrılmaya neden olan olaylar ve ölümler özellikle dikkat edilerek Bakanlık tarafından yayımlanan kılavuzlar doğrultusunda incelenecektir. Yüksek risk altındaki hastalar veya hasta grupları belirlenecek ve sayıca az olan, örneğin çocuklar, hamile kadınlar, güçsüz yaşlılar, belirgin metabolizma veya atılım anormallikleri olan kişiler gibi potansiyel zarar görebilecek hastalara özel önem verilecektir. Tıbbi ürünün olası kullanımlarına ilişkin güvenilirlik değerlendirmelerin sonuçları açıklanacaktır.

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

Bu raporlar sunulacaktır.

#### **5.2.6. Pazarlama Sonrası Deneyimlerin Raporları**

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

#### **5.2.7. Vaka Bildirim Formları ve Bireysel Hasta Listeleri**

Bakanlık tarafından yayımlanan ilgili kılavuza uygun olarak sunulduğunda vaka bildirim formları ve bireysel hasta listeleri klinik araştırma raporlarındaki aynı sırayı takip eder ve araştırmaya göre endekslenir.

### **BOLÜM II**

#### **ÖZEL RUHSAT DOSYALARI VE ŞARTLARI**

Bazı tıbbi ürünler, bu Ek'in 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 sunarlar.

#### **1. YERLEŞİK TIBBİ KULLANIM**

9 uncu maddenin birinci fıkrasının (a/2) bendinde belirtildiği şekilde "yerleşik tıbbi kullanım" bilinen etkinlik ve kabul edilebilir güvenilirlik düzeyine sahip etkin madde/maddeler içeren tıbbi ürünler için aşağıdaki hususlar geçerlidir.

Başvuru sahibi bu Ek'in Bölüm I'inde tanımlanan Modül 1, 2 ve 3'ü sunacaktır.

Modül 4 ve 5 için klinik olmayan ve klinik özellikleri ele alan ayrıntılı bir bilimsel bibliyografya sunulacaktır.

Yerleşik tıbbi kullanımın tespit edilmesinde aşağıdaki kurallar geçerli olacaktır:

a) Tıbbi ürün bileşenlerinin yerleşik 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, tıbbi ürün terkinin yerleşik tıbbi kullanımını belirlemek için gereken süre, söz konusu maddenin tıbbi ürün olarak ilk sistematik ve belgeli kullanımından sonra başlamak üzere en az 10 (on) yıldır.

b) Başvuru sahibi tarafından sunulan belgeler güvenilirlik ve/veya etkinlik değerlendirmelerine ilişkin bütün yönleri kapsamalıdır. Pazarlama öncesi ve sonrası çalışmaları ve özellikle karşılaştırmalı epidemiyolojik çalışmalar dahil olmak üzere epidemiyolojik çalışma şeklinde sunulan deneyimlere ilişkin yayımlanmış bilimsel literatürü dikkate alarak, ilgili literatür özetlerini içermeli veya onlara gönderme yapmalıdır. Lehte ve aleyhteki bütün belgelerin sunulması zorunludur. "Yerleşik 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 etkinliği için geçerli kanıt olarak kabul edilebilir.

c) Eksik bilgilere özellikle dikkat edilmelidir ve eksik çalışma bulunduğu halde neden kabul edilebilir seviyede güvenilirliğin ve/veya etkinliğin ortaya konulabildiğinin gerekçeleri sunulmalıdır.

d) Klinik olmayan ve/veya klinik genel bakış, pazarlanması düşünülen üründen başka bir ürüne ait bilgilerin başvurusu yapılan ürünle olan bağlantısını açıklamalıdır. Mevcut farklılıklara rağmen, ruhsat başvurusu yapılmış ürünle incelenen ürünün benzer olduğunun kabul edilip edilemeyeceği konusunda görüş bildirilmelidir.

e) Aynı bileşenleri içeren ürünlerdeki pazarlama sonrası deneyimler özellikle önemlidir ve başvuru sahipleri bu konuya özel önem vermelidir.

#### **2. TEMELDE BENZER TIBBİ ÜRÜNLER**

a) 9 uncu maddenin birinci fıkrasının (a/1) bendine dayanan başvurular (esasen benzer ürünler) Başvuru sahibine orijinal ruhsat sahibi tarafından yapılan başvurunun Modül 4 ve 5'de yer alan bilgilere referans yapmasına izin verilmesi şartıyla, bu Ek'in Modül 1, 2 ve 3'ünde ve Bölüm I'inde belirtilen verileri içerecektir.

b) 9 uncu maddenin birinci fıkrasının (a/3) bendine (temelde benzer ürünler, örn. jenerikler) dayanarak yapılan başvurular bu Ek'in Modül 1, 2 ve 3'ünde ve Bölüm I'inde belirtilen veriler ve orijinal

tıbbi ürünün biyolojik tıbbi ürün olmaması şartıyla, (bkz. Bölüm II, 4 benzer biyolojiktıbbi ürünler) orijinal tıbbi ürünle biyoyararlanım ve biyoşedeğerliliğini gösteren verileri içerecektir.

Bu ürünlerin klinik olmayan/klinik genel bakışı/özetleri özellikle aşağıdaki hususlarda yoğunlaşacaktır:

- Ürünün temelde benzer olmasına ilişkin iddianın dayanağı,

- Pazarlanacak üründe kullanılması önerilen etkin madde/maddelerin ve bitmiş ürünlerin serilerindeki safsızlıkların bir özeti ve bu impüritelerin bir değerlendirmesi (ve mümkün olduğunda saklama sırasında ürünlerde oluşan bozunma ürünleri);

- Biyoşedeğerlik çalışmalarının değerlendirmesi veya yürürlükteki "Klinik Araştırmalar Yönetmeliği"nin "Biyoyararlanım ve Biyoşedeğerlik Araştırmaları" hükümleri uyarınca çalışmaların neden gerçekleştirilmediğinin gerekçeleri;

- Başvuruya konu olan ürünün etkin maddesiyle ilişkili yayımlanmış literatürlerin güncellemesi; 'emsal tarama' dergilerdeki makalelerin bu amaçla referans gösterilmesi kabul edilebilir;

- Kısa ürün bilgisinde bulunan ve tıbbi ürünün ve/veya tedavi grubunun özelliklerinden dolayı bilinmeyen veya bunlardan çıkarılmayan her türlü iddia klinik olmayan /klinik genel bakış/özetlerde tartışılmalı ve yayımlanmış literatür ve/veya ilave çalışmalar ile desteklenmelidir;

- Mümkün olduğunda, başvuru sahibi mevcut etkin madde ile esasta bir benzerlik olduğunu iddia ettiği bir etkin maddenin farklı tuz, ester veya türevlerinin güvenilirlik ve etkinlik özelliklerine eş değer olduğuna ilişkin kanıtları ek olarak temin etmelidir.

### 3. SPESİFİK DURUMLARDA İSTENEN İLAVE BİLGİLER

Temelde benzer tıbbi ürünün etkin maddesinin orijinal ruhsatlı ürünle aynı terapötik etkiyi gösteren bölümünün farklı tuz/ester kompleksi/türevi olarak ilişkilendirilmesi durumunda bu kısmın güvenilirlik/etkinlik profilinin değişmesine sebep olabilecek farmakokinetik, farmakodinamik ve/veya toksisite değişikliklerin olmadığı kanıtlanacaktır. Kanıtlanmadığı takdirde bu bileşik yeni bir etkin madde sayılacaktır.

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

### 4. BENZER BİYOLOJİK TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNLER

Biyolojik tıbbi ürünler için, bu Yönetmeliğin 9 uncu madde birinci fıkrasının (a/3) bendinin hükümleri yeterli olmayabilir. Temelde benzer ürünler (jenerikler) 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 orijinal tıbbi ürüne referans veren ve bu Ek'in Bölüm I'inin 3.2 paragrafının 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'ünde istenilen bilgilerle (farmasötik, kimyasal ve biyolojik veriler) sınırlı olmayacak ve biyoyararlanım ve biyoşedeğerlilik verileriyle desteklenir. Ek bilgilerin türü ve miktarı (toksikolojik ve diğer klinik olmayan ve uygun klinik veriler) ilgili bilimsel kılavuzlar uyarınca vaka bazında belirlenir.

- Biyolojik tıbbi ürünlerin çeşitliliği nedeniyle Modül 4 ve 5'de öngörülen tanımlanmış çalışmalar her bir tıbbi ürünün spesifik özelliklerini dikkate alınarak Bakanlık tarafından talep edilir.

Uygulanacak olan genel ilkeler ilgili biyolojik tıbbi ürünün özelliklerini dikkate alan ve Bakanlık tarafından yayımlanan kılavuzda belirtilir. Orijinal ruhsatlı ürünün birden fazla endikasyonu olması halinde, benzer olduğu iddia edilen tıbbi ürünün etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmak veya gerekirse her bir endikasyon için ayrı ayrı ortaya konmak zorundadır.

### 5. SABİT KOMBİNASYONLU TIBBİ ÜRÜNLER

Bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (b) bendine dayanarak yapılan başvurular, daha önce sabit kombinasyonlu tıbbi ürün olarak ruhsatlandırılmamış ve en az iki etkin maddeden oluşan yeni tıbbi ürünler için geçerli olacaktır.

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

### 6. İSTİSNAİ DURUMLARDAKİ BAŞVURULAR İÇİN GEREKLİ BELGELER

Bu Yönetmeliğin 10 uncu maddesinde belirtildiği gibi:

- Söz konusu ürün için düşünülen endikasyonların başvuru sahibinden kapsamlı kanıt sunmasını bekleyemeyecek kadar nadiren görülmesi, veya

- Mevcut bilimsel bilgi birikimiyle kapsamlı bilgilerin sağlanamaması, veya

- Bu gibi bilgilerin genel kabul görmüş tıbbi etik ilkelerine ters düşmesi, nedenlerinden ötürü başvuru sahibi etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili olarak kapsamlı veri sağlayamayacağını bildirdiğinde belirli şartlara bağlı olarak ruhsat verilebilir.

Bu şartlardan bazıları aşağıdadır:

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

- Söz konusu 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.

- Kullanım talimatı ve diğer tıbbi bilgilendirme kılavuzları söz konusu tıbbi ürüne ilgili özelliklerin bazı yönlerden eksik olduğu hususunda tıp personelinin dikkati çekilecektir.

### 7. KARMA RUHSAT BAŞVURULARI

Karma ruhsat başvuruları, bu Yönetmeliğin Modül 4 ve/veya 5'in başvuru sahibi tarafından

gerçekleştirilen sınırlı klinik ve/veya klinik olmayan çalışma raporlarının kombinasyonundan oluşan ve bibliyografik referansları içeren ruhsat başvuru dosyalarını ifade eder. Diğer Modüller bu Ek'in Bölüm I'inde belirtilen şekli takip edecektir. Bakanlık başvuru sahibi tarafından sunulan formatı başvuru bazında değerlendirerek kabul edecektir.

### **BÖLÜM III**

#### **BELİRLİ TIBBİ ÜRÜNLER**

Bu Bölüm, tanımlanmış tıbbi ürünlerin niteliğine ilişkin özel gerekleri düzenler.

##### **1. BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜNLER**

###### **1.1 Plazmadan Elde Edilen Tıbbi Ürünler**

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

###### **a) İlkeler**

Bu Ek'in amaçları doğrultusunda:

- Plazma Ana Dosyası (PMF), ruhsat başvurusundan bağımsız olan ve yürürlükteki 13/3/2002 tarihli ve 24694 Sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Tıbbi Cihaz Yönetmeliği"nde belirtilen tıbbi ürünlerin veya tıbbi cihazların bir parçası olan alt/ara fraksiyonların ve yardımcı madde ile etkin maddenin/maddelerin bileşiminin üretimi için başlangıç maddesi ve/veya hammadde olarak kullanılan tam insan plazmasının özelliklerine ilişkin bilgiler içeren belgeyi ifade eder.

- İnsan plazmasının fraksiyonlandırıldığı/ışlendiği merkez veya kuruluşlar Plazma Ana Dosyası (PMF)'nda belirtilen bilgileri muhafaza eder ve günceller.

- Plazma Ana Dosyası (PMF), Bakanlığa ruhsat başvurusunda bulunan kişi tarafından verilir. PAD sahibinin ruhsat başvurusunda bulunan kişiden farklı olduğu durumlarda, Plazma Ana Dosyası (PMF)'nin, Bakanlığa verilmek üzere ruhsat başvurusunda bulunan kişiye verilmesi gerekir. Her durumda, ruhsat başvurusunda bulunan kişi tıbbi ürünün sorumluluğunu üstlenir.

- Bakanlık ithal ürün başvurusu ile ilgili karar verirken, ithal edilecek ülkenin ilaç otoritesinin sertifikasının bulunma şartını arayacaktır.

- İnsan plazmasından elde edilen bir bileşimi içeren ruhsat dosyası için başlangıç maddesi/hammadde olarak kullanılan plazmanın Plazma Ana Dosyası (PMF)'na atfı yapılır.

###### **b) İçerik**

Donörler veya bağışların test edilmesine ilişkin ilgili yönetmelik hükümlerine uygun olarak Plazma Ana Dosyası (PMF) başlangıç maddesi/hammadde olarak kullanılan plazmaya ilişkin aşağıdaki bilgileri özellikle içerecektir:

###### **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 güvenilirliği**

1. Avrupa Farmakopesi 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 solüsyonlar hakkında bilgi.

4. Plazma depolama ve taşıma koşulları.

5. Stoklarda saklama ve/veya karantina süresine ilişkin prosedürler.

6. Plazma havuzunun tanımı.

III. Plazmadan elde edilen tıbbi ürün imalatçısı ve/veya plazmafraksiyoncusu/işlemcisi ile diğer yandan kan plazma toplama merkezleri, test merkezleri veya kuruluşları arasındaki etkileşim koşulları ve kabul edilen spesifikasyonların tanımlayan sistem

Ek olarak Plazma Ana Dosyası (PMF), klinik çalışmalar sürdürülen ruhsat başvurusunda bulunmuş ve ruhsatlı olan ürünlerin bir listesini içerir.

###### **c) Değerlendirme ve Sertifikalandırma**

- Henüz ruhsatlandırılmamış ürünler için ruhsat başvurusu sahibi halihazırda Bakanlıkta mevcut olmaması durumunda ayrı bir Plazma Ana Dosyası (PMF) ile birlikte Bakanlığa tam ve eksiksiz bir dosya sunar.

- Bakanlık Plazma Ana Dosyası (PMF)'nin bilimsel ve teknik olarak değerlendirecektir. Uygun görülmesi halinde Bakanlık Plazma Ana Dosyası (PMF) için uygunluk sertifikası verecektir.

- Plazma Ana Dosyası (PMF) yıllık olarak güncellenecek ve yeniden onaylanarak sertifika verilecektir.

- Plazma Ana Dosyası (PMF)'nin sertifikalandırılmasından sonra yapılacak değişiklikler, 2/3/1995 tarihli ve 22218 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin değişik 39 uncu maddesine dayanılarak uygulamaya konulan kılavuz hükümlerine tabidir.

- Yukarıdaki belirtilen hükümler doğrultusunda Bakanlık, Plazma Ana Dosyası (PMF)'na dayanılarak ruhsatlandırıldığı ilgili tıbbi ürünleri, bağlantılı Plazma Ana Dosyasının (PMF) sertifikalandırılması, tekrar sertifikalandırılması ve değişikliklerini dikkate alarak, yeniden değerlendirecektir.

###### **1.2. Aşılar**

Aşı etkin madde/ maddeleri için Modül 3 hükümlerinin istisnasıolarak, Aşı Antijeni Ana Dosya (VAMF) sisteminin kullanımına dayalı olduğu durumlarda aşağıdaki gerekler uygulanır:

İnsanlara yönelik grip aşısı dışındaki aşılarda ruhsat başvurusu dosyası, aşının etkin maddesi olan her bir aşı antijeni için Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF) gerektirir.

a) İlkelere

Bu Ek'in amaçları kapsamında:

- Aşı Antijeni Ana Dosyası; tıbbi ürünün bir parçasıolan 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 ve/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.

- Tek 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

Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF) bu Ek'in Bölüm I'inde belirtilen Kalite Verileri'ne ilişkin Modül 3'ün ilgili bölümünden (etkin madde) alınan bilgileri içerir:

Etkin Madde

1. Avrupa Farmakopesi'nin ilgili monografına/monografına uygunluğunu gösteren bilgilerin de dahil olduğu genel bilgiler.

2. Etkin maddenin üretimine ilişkin bilgiler: bu başlık imalat süreçleri, başlangıç maddeleri ve hammaddeler, spongiform ensefalopati maddelerine (TSE) ilişkin özel önlemler, tesadüfen ortaya çıkan maddelerin güvenilirliğinin değerlendirmeleri, tesisler ve ekipman hakkındaki bilgileri kapsamalıdır.

3. Etkin maddenin özellikleri.

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 Bakanlığa yeni aşının parçası olan her bir aşı antijenine ait Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF) ile birlikte tam ve eksiksiz dosya sunar. Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF)'nin her biri için Bakanlık tarafından bilimsel veterinerlik bir değerlendirme gerçekleştirilir. Olumlu değerlendirmeler her bir Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF)'nin ilgili mevzuata uyduğunu gösteren bir sertifika ve değerlendirme raporunun verilmesiyle sonuçlanacaktır.

- Yukarıdaki paragrafın hükümleri, aşı antijenlerinin halihazırda ruhsatlandırılmış aşılarda parçası olup olmasına bakılmaksızın, yeni aşı antijeni kombinasyonundan oluşan bütün aşılarda geçerli olacaktır.

- Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF) dosyasının sertifikalandırılmasından sonra yapılacak değişiklikler, yürürlükteki değişiklikler ilgili kılavuz hükümlerine tabidir. Olumlu değerlendirmeler Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF)'nin yürürlükteki mevzuata uyduğunu gösteren bir sertifika verilmesiyle sonuçlanacaktır.

- Yukarıdaki birinci, ikinci ve üçüncü paragraflarda belirtilen hükümlerin ikinci basamağı olarak Bakanlık aynı Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF)'nin kullanıldığı tıbbi ürüne/ürünlere ilişkin Aşı Antijeni Ana Dosyası (VAMF)'nin sertifikalandırılması, tekrarsertifikalandırma ve değişikliklerini değerlendirecektir.

## 2. RADYO FARMASÖTİKLER VE PEKÜRSÖRLER

### 2.1. Radyofarmasötikler

Bu bölüm kapsamında 5 inci madde ile 8 inci maddenin (u) bendine ve ilgili maddelere göre yapılan başvurularda aşağıdaki bilgilerin yer alacağı tam ve eksiksiz bir dosya sunulur:

#### Modül 3

a) İmalatçı tarafından temin edildikten sonra radyoaktif madde ile işaretlenecek olan bir radyofarmasötik kitlede formülasyonun radyonüklide bağlanması veya onu taşıması amaçlanan kısmı etkin madde olarak değerlendirilir. Radyofarmasötik kitlelerin imalat yöntemlerine ilişkin açıklamalar, kitle imalatı ve radyoaktif tıbbi ürünü elde etmek için önerilen nihai işlemlerle ilgili ayrıntıları da içerir. Radyonüklidin gerekli spesifikasyonları, mümkün olduğunda, Avrupa Farmakopesi'nin genel monografisi veya özel monografilerine uygun şekilde tanımlanır. Ayrıca, radyoaktif işaretleme için gereken tüm bileşikler de belirtilir. Radyoaktif işaretli bileşimin yapısında tanımlanır.

Radyonüklidler için ilgili nükleer reaksiyonlar tartışılır.

Jeneratörde, hem ana ürün hem de ikinci jenerasyon radyonüklidler etkin madde olarak kabul edilir.

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

c) Başlangıç maddeleri irradyasyon materyallerini de kapsar.

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

e) Radyonüklid saflık, radyokimyasal saflık ve spesifik aktivite tanımlanır.

f) Jeneratörler için ana ve ikinci jenerasyon radyonüklidlerde yapılan testlere ilişkin ayrıntılar sağlanır. Jeneratör-elüatlarında, ana radyonüklidler ve jeneratör sisteminin diğer bileşikler için yapılan test bildirilir.

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

h) Kitleler için, mamul ürünün spesifikasyonları radyoaktif işaretlemeden sonra ürünün

performansıyla ilgili olarak gerçekleştirilen testleri içerecektir. Radyoaktif işaretli bileşimin radyokimyasal ve radyonüklidlik saflığına ilişkin kontroller dahil edilecektir. Radyoaktif işaretleme için gerekli olan maddelerin tanımlanarak yenebilirliği, radyonüklidlik ve radyoaktif etiketli ürünleri için stabilite bilgileri sağlanır. Valler içinde sunulan radyofarmasötiklerin kullanımı sırasındaki stabilite belgelenir.

#### **Modül 4**

Toksistenin radyasyon dozlarıyla ilişkili olabileceği öngörülebilir. Teşhiste, radyofarmasötik kullanımının bir sonucudur ve tedavide istenen özelliktir. Bundan dolayı, radyofarmasötiklerin etkinliği ve güvenirligine ilişkin değerlendirmeler tıbbi ürünler için gerekleri ve radyasyon dozimetri hususlarını ele alır. Radyasyona mazruz 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 deneylerin sonuçları uygun yerlerde verilir veya klinik genel durumlarda gerekçeleri verilir.

#### **2.2. Radyoaktif Etiketleme İçin Radyofarmasötik Prekürsörler**

Sadece radyoaktif işaretleme için kullanılan radyofarmasötik prekürsörlerin bulunduğu özel durumlarda birincil amaç, radyoaktif işaretleme etkinliğinin zayıf olması veya radyoetiketleme konjugatının 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 uygun oldukları yerlerde sağlanacaktır:

#### **Modül 3**

Modül 3'ün hükümleri, mümkün olduğunda, yukarıdaki (a) ile (i) maddelerinde belirtilen radyofarmasötik prekürsörlerin ruhsatlandırmasında geçerli olacaktır.

#### **Modül 4**

Tek doz ve tekrarlanan doz toksisitesiyle ilgili olarak, 25/6/2002 tarihli ve 24796 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri ve Test Laboratuvarlarının Belgelendirilmesine Dair Yönetmelik" ile yine aynı tarihli ve sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "İyi Laboratuvar Uygulamalarının Denetlenmesi ve Çalışmaların Kontrolüne Dair 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 dispozyonuna 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, Avrupa Farmakopesi monografına/monografına uyulması dahil, bitkisel tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması için de geçerlidir. Başvurunun yapıldığı tarihteki bilimsel bilginin durumu dikkate alınır.

#### **1. Bitkisel maddeler ve bitkisel preparatlar**

Bu Ek'te geçen "bitkisel maddeler ve preparatlar" ile ilgili şartlar Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen "bitkisel ilaçlar ve bitkisel ilaç preparatları" şartları ile eşdeğer kabul edilecektir.

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

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

Bitkisel maddenin imalatçısına ilişkin bölümün belgelendirilmesi amacıyla her bir tedarikçinin (fason imalatçı da dahil) ve mümkün olduğunda, bitkisel maddenin imal edilmesi /toplanması veya test edilmesi için önerilen merkez veya tesisin adı, adresi ve sorumluluğu sağlanır.

Bitkisel preparatların imalatçısına ilişkin bölümün belgelendirilmesi amacıyla her bir imalatçının (fason imalatçısı da dahil) ve mümkün olduğunda, bitkisel preparatların imal edilmesi veya test edilmesi için Önerilen merkez veya tesisin adı, adresi ve sorumluluğu sağlanır.

Bitkisel maddenin imalat 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 dahil edilir.

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

İmalat işlemlerinin geliştirilmesiyle ilgili olarak, mümkün 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 olarak bulunan bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların fitokimyasal kompozisyonunu karşılaştıran sonuçlar tartışılır.

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

Bitkisel preparatın yapısının ve diğer özelliklerinin açıklanması ile ilgili olarak fitokimyasal veya fiziko-kimyasal 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 yöntemler ilişkin deneysel veriler dahil 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 dahil) mümkün olduğunda sağlanır.

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

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

Bitkisel maddenin ve bitkisel preparatın monograf konusu olduğu durumlarda başvuru sahibi Avrupa İlaç Kalitesi Müdürlüğü tarafından verilen uygunluk sertifikası için başvurabilir.

## **2. Bitkisel Tıbbi Ürünler**

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

### **BÖLÜM IV**

#### **İLERİ TEDAVİ AMAÇLI TIBBİ ÜRÜNLER**

İleri tedavi amaçlı tıbbi ürünleri etkin maddenin kendisi veya bir kısmı muhtelif gen transferiyle imal edilen biyolojik moleküller ve/veya ileri biyolojik tedavi için değiştirilmiş hücreler üzerinde odaklanan imalat süreçlerine dayanır.

Bu gibi ürünler için ruhsat başvuru dosyası, Ek-I'in Bölüm I'inde belirtilen formatın tüm gerekliliklerine göre sunulmalıdır.

Modül 1 ile 5 geçerli olur. Genetik olarak değişikliğe uğratılmış organizmaların (GDO) bilinçli olarak doğaya salınımı halinde, GDO'ların alıcıda yerleşme süresi, kopyalanma ve/veya değişikliğe uğrama olasılığına ilişkin özel bir önem verilir. Çevresel riske ilişkin bilgiler Modül I'de yer almalıdır.

#### **1. GEN TEDAVİSİNE YÖNELİK TIBBİ ÜRÜNLER (İNSAN VE KSENOJENİK)**

Bu Ek'de geçen gen tedavisi ile ilgili tıbbi ürünler, in vivo veya ex vivo olarak, profilaktik, diyagnostik veya terapötik genin (yani nükleik asit parçasının) insan/hayvan hücrelerine transfer edilmesini ve daha sonra in vivo olarak ekspresyonunu amaçlayan bir dizi imalat süreçlerinden geçirilerek elde edilen ürünü ifade eder. Gen transferi, viral veya viral olmayan kaynaklı ve vektör olarak adlandırılan bir transfer sistemi içinde yer alan ekspresyon sistemini kapsar. Vektör, aynı zamanda insan veya hayvan hücrelerinin içinde de yer alabilir.

##### **1.1. Gen Tedavisi İle İlgili Tıbbi Ürünlerin Çeşitliliği**

a) Allojenik veya ksenojenik hücrelere dayalı gen tedavisi ile ilgili tıbbi ürünler,

Vektör konakçı hücrelere transfer edilmeden önce hazırlanır ve depolanır.

Önceden sağlanan hücreler, sınırlı yaşam süresine sahip bir hücre bankası (toplama bankası veya birincil primer hücrelerin elde edilmesinden oluşturulan banka) içinde saklanabilir.

Vektör tarafından genetik olarak değişikliğe uğratılmış hücreler etkin madde sayılır.

Bitmiş tıbbi ürünü elde etmek için ek aşamalar gerçekleştirilebilir. Esasen, bu gibi tıbbi ürünlerin belirli sayıdaki hastaya uygulanması amaçlanmıştır.

b) Otolog insan hücrelerinin kullanıldığı gen tedavisi ile ilgili tıbbi ürünler,

Etkin madde, otolog hücrelere transfer edilmeden önce hazırlanmış ve depolanmış bir vektör serisidir.

Bitmiş tıbbi ürünü elde etmek için ek aşamalar gerçekleştirilebilir.

Bu ürünler, hastadan bireysel olarak elde edilen hücreler kullanılarak hazırlanır. Bu hücreler daha sonra, önceden hazırlanmış ve etkin maddeyi oluşturan uygun geni içerecek şekilde hazırlanmış olan vektör kullanılarak genetik olarak değişikliğe uğratılır. Preparat hastaya yeniden enjekte edilir ve esasen sadece bir hastada kullanılması amaçlanmıştır. Hücrelerin hastadan toplanmasından hastaya yeniden enjekte edilmesine kadar gerçekleşen imalat işleminin tamamı tek bir müdahale sayılacaktır.

c) Yerleştirilmiş (profilaktik, diyagnostik veya terapötik) genetik materyal bulunan hazır vektörlerin uygulanması,

Etkin madde, hazırlanan vektörün bir serisidir.

Bitmiş tıbbi ürünü elde etmek için ek aşamalar gerçekleştirilebilir. Bu gibi tıbbi ürünlerin birkaç hastaya uygulanması amaçlanmıştır.

Genetik materyalin transferi, hazırlanan vektörün alıcılara doğrudan enjekte edilmesi yoluyla gerçekleştirilebilir.

##### **1.2. Modül 3'e İlişkin Özel Şartlar**

Gen tedavisi ile ilgili tıbbi ürünlere aşağıdakiler dahildir:

- çıplak nükleik asit,

- kompleks nükleik asit ve viral olmayan vektörler,
- viral vektörler,
- genetik olarak değişikliğe uğratılmış hücreler.

Diğer tıbbi ürünler için ise imalat işleminde üç temel unsur tespit edilebilir:

- Başlangıç maddeleri: İlgili gen, ekspresyon plazmidleri, hücre bankaları ve virüs stokları veya viral olmayan vektör gibi etkin maddenin üretildiği maddeler,
  - Etkin madde: Rekombinant vektör, virüs, çıplak veya kompleks plazmidler, virüs üreten hücreler, in vitro genetik değişikliğe uğratılmış hücreler;
  - Bitmiş tıbbi ürün: Nihai ambalajında, amaçlanan tıbbi kullanım için formüle edilmiş etkin madde. Gen tedavisi tıbbi ürününün türüne bağlı olarak uygulama yolu ve kullanım koşulları hastanın hücrelerinin ex vivo tedavi görmesini gerektirebilir (bkz.1.1.b.)

Aşağıdaki hususlara özel dikkat gösterilmelidir:

a) Hedef hücre popülasyonu içindeki ekspresyonu dahil olmak üzere gen tedavisi tıbbi ürününün ilgili özelliklerine ilişkin bilgiler sağlanır. Kodlanan gen dizisinin bütünlüğü ve stabilitesi dahil olmak üzere kaynağı, yapısı, karakterizasyonu ve doğruluğuna ilişkin bilgiler sağlanır. Terapötik gen dışındaki diğer genlerin dizisinin tümü düzenleyici elementleri ve vektör iskeleti sağlanmalıdır.

b) Geni transfer etmek ve ulaştırmak için kullanılan vektörün karakterizasyonuna ilişkin bilgiler sağlanacaktır. Bu bilgiler fizikokimyasal karakterizasyonu ve/veya biyolojik/immünolojik karakterizasyonunu kapsar.

Gen transferini kolaylaştırmak amacıyla bakteri veya virüs gibi mikroorganizmalar kullanılan tıbbi ürünler için (biyolojik gen transferi) ebeveynine ait susun patojenliği ve özel dokular ve hücre türlerindeki tropizmi ve hücre döngüsüne bağlı etkileşimlere ilişkin veriler sağlanır.

Gen transferini kolaylaştırmak amacıyla biyolojik olmayan yollar kullanılan tıbbi ürünler için bileşiklerin tek tek ve kombine olarak fizikokimyasal özellikleri sağlanmalıdır.

c) Hücre bankası veya tohum serisi oluşturulması ve karakterizasyonuna ilişkin prensipler eğer uygunsuzsa, gen transferi tıbbi ürünleri için de uygulanmalıdır.

d) Rekombinant vektörü konuk eden hücrelerin kaynağı bildirilmelidir.

İnsan kaynağının yaş, cinsiyet, mikrobiyolojik ve viral test sonuçları, hariç tutulma kriterleri ve menşesi gibi özellikleri belgelendirilecektir.

Hayvansal kaynaklı hücreler için aşağıdaki unsurlara ilişkin ayrıntılı bilgiler sağlanır:

- Hayvanların kaynağı
- Hayvanların yetiştirilmesi ve bakımı
- Transgenik hayvanlar (yaratma yöntemleri, transgenik hücrelerin karakterizasyonu, yerleştirilen genin doğası)
- Kaynak/donör hayvanlardaki enfeksiyonları önlemek ve izlemek için alınan önlemler
- Enfeksiyon ajanlarının tespiti için yapılan testler
- Tesisler
- Başlangıç maddeleri ve hammaddelerin kontrolü

Toplandığı yer, doku türü, çalışma işlemi, nakil, depolama ve takip edilebilirliğe ilişkin bilgileri içeren hücre toplama metodolojisi ve toplama sürecinde gerçekleştirilen kontroller de belgelenmelidir.

e) Donörden bitmiş tıbbi ürüne kadar olan takip edilebilirliği sağlayacak şekilde olan viral güvenilirlik değerlendirmesi sunulması gereken dokümantasyonun en önemli bölümüdür. Örneğin, replike olmayan viral vektör stoklarında replike olabilen virüsler bulunmamalıdır.

## 2. SOMATİK HÜCRE TEDAVİSİ TIBBİ ÜRÜNLERİ (İNSAN VE KSENOJENİK)

Bu Ek'te geçen somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri, metabolik, farmakolojik ve immünolojik yollarla terapötik, tanı veya önleyici etki elde etmek amacıyla biyolojik özellikleri manipülasyon sonucunda önemli ölçüde değişmiş olan otolog (hastanın kendisinden alınan), allojenik (başka bir insandan alınan) veya ksenojenik (hayvanlardan alınan) somatik yaşayan hücrelerin insanlarda kullanımını ifade eder. Bu manipülasyona, otolog hücre popülasyonlarının ex vivo genişlemesi veya aktivasyonu (örn. uyarlanmış immünoterapi) ex vivo veya in vitro kullanılan tıbbi cihazlarla ilişkili allojenik ve ksenojenik hücrelerin kullanımını (örn. biyolojik olarak parçalanabilen veya parçalanamayan mikrokapsüller, intrinsik matriks yapılar) kapsar.

Modül 3'le ilgili olarak hücre tedavisi tıbbi ürünler için özel koşullar

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlere aşağıdakiler dahildir:

- İmmünolojik, metabolik veya diğer fonksiyonel özelliklerinin kalitatif veya kantitatif yönlerden değiştirilmek için manipüle edilen hücreler;

- Bitmiş tıbbi ürünü elde etmek için sınıflandırılan, seçilen, manipüle edilen ve sonrasında imalat sürecine tabi tutulan hücreler;

- Manipüle edilerek hücresel olmayan bileşiklerle birleştirilen (ör. biyolojik veya inert matriksler veya tıbbi cihazlar) ve bitmiş üründe asıl etkiyi sağlayan hücreler;

- Özel kültür koşullarında in vitro ekspresyonu yapılan otolog hücre türevleri;

- Daha önce ekspresyonu yapılmamış homolog veya homolog olmayan fonksiyonel özelliklerin ekspresyonunu yapmak için genetik değişikliğe uğratılan veya başka şekilde manipüle edilen hücreler.

Hücrelerin hastadan toplanmasından (otolog durum) hastaya yeniden enjekte edilmesine kadarki üretim süreçlerinin tamamı tek bir müdahale sayılacaktır.

Diğer tıbbi ürünler de olduğu gibi, üretim süreçlerindeki üç temel unsur tespit edilir:

- Başlangıç maddeleri: Etkin maddenin üretildiği maddelerdir, yani organlar, dokular, vücut sıvıları ve hücreler.

- Etkin madde: Manipüle edilmiş hücreler, hücre lizatları, proliferen hücreler ve inert matriksler ve tıbbi cihazlarla birlikte kullanılan hücreler,

- Bitmiş tıbbi ürün: Nihai iç ambalajında, amaçlanan tıbbi kullanım için formüle edilmiş etkin madde.

a) Etkin maddeye/maddelere ilişkin genel bilgi

Hücre tedavisi tıbbi ürünlerin etkin maddeleri, in vitro işlemler sonucunda, orijinal fizyolojik ve biyolojik özelliklerinden farklı olarak profilaktik, diyagnostik veya terapötik özellikler gösteren hücrelerden oluşur.

Bu bölüm ilgili hücre ve kültür türlerini açıklar. Hücrelerin üretildiği doku, organ ve biyolojik sıvıların yanı sıra bağışın otolog, allojenik veya ksenojenik doğası ve coğrafi menşei belgelenmelidir. İşleme tabi tutulmadan önce hücrelerin toplanması, numunelendirilmesi ve depolanmasına ilişkin bilgiler detaylı olarak sağlanmalıdır. İlojenik hücreler için, donör seçiminin yapıldığı ilk işleme özellikle önem verilmelidir. Gerçekleştirilen manipülasyonun türü ve etkin madde olarak kullanılan hücrelerin fizyolojik fonksiyonu sağlanmalıdır.

c) Etkin maddenin/maddelerin başlangıç maddelerine ilişkin bilgileri

1. İnsan somatik hücreleri

İnsan somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri, insanlardan alınan organ veya dokular veya sürekli hücre serilerinden hazırlanan hücre havuzlarından oluşturulan iyi tanımlanmış hücre bankası sistemi ile başlayan üretim sürecinden türetilen belirli sayıda (havuz) canlı hücrelerden üretilir. Bu bölümde geçen etkin madde, insan hücrelerinin tohum havuzunu ifade eder ve bitmiş tıbbi ürün, hedeflenen tıbbi kullanım için formüle edilen insan hücrelerinin tohum havuzunu ifade eder.

Başlangıç maddeleri ve viral güvenilirliğe ilişkin hususlarda üretim süreçlerinin bütün aşamaları ile eksiksiz belgelenecektir.

I) İnsan kaynaklı organlar, dokular, vücut sıvıları ve hücreler

İnsan kaynağının yaş, cinsiyet, mikrobiyolojik ve viral test sonuçları, hariç tutulma kriterleri ve menşe ülkesi gibi Özellikleri belgelenmelidir.

Tesis, tür, imalat süreci, havuz oluşturma, nakil, depolanma ve takip edilebilirliği ilişkin bilgileri içeren numune alma ve numuneler üzerinde yapılan kontroller açıklanmalıdır.

II) Hücre bankası sistemleri

Bölüm I'de açıklanan ilgili koşullar hücre bankası sistemlerinin oluşturulması ve kalite kontrolü için de geçerlidir. Özellikle, allojenik veya ksenojenik durumlar için gerekli olabilir.

III) Yardımcı maddeler veya yardımcı tıbbi cihazlar

Hammaddelerin (örn. sitokinler, büyüme faktörleri, kültür ortamı) kullanımı veya yardımcı ürün ve tıbbi cihazların (örn. hücre ayırma cihazları, biyolojik açıdan uyumlu polimerler, matriksler, lifler ve boncuklar) kullanılması durumunda biyolojik geçimlilik, işlevsellik ve enfeksiyon yapan ajanların riski hakkında bilgi sağlanmalıdır.

2. Hayvan somatik hücreleri (ksenojenik)

Aşağıdaki unsurlara ilişkin ayrıntılı bilgiler sağlanacaktır:

- Hayvanların kaynağı
- Hayvanların yetiştirilmesi ve bakımı
- Genetik değişikliğe uğratılmış hayvanlar (yaratma yöntemleri, transgenik hücrelerin karakterizasyonu, yerleştirilen ve çıkartılan (atılan) genin doğası)
- Kaynak/donör hayvanlardaki enfeksiyonları önlemek ve izlemek için alınan önlemler
- Dikey olarak geçirilen mikroorganizmalar (ve endojen retro virüsler) dahil, enfeksiyon ajanlarının tespiti için yapılan testler

- Tesisler

- Hücre bankası sistemleri

- Başlangıç maddeleri ve hammaddelerin kontrolü

a) Etkin maddenin/maddelerin ve bitmiş ürünün üretim süreçlerine ilişkin bilgi

Organ/doku çözünmesi, ilgili hücre popülasyonunun seçimi, in vitro hücre kültürü, fizikokimyasal ajanlar veya gen transferi yoluyla hücre transformasyonu gibi imalat süreçlerinin farklı basamakları belgelenmelidir.

b) Etkin maddenin/maddelerin karakterizasyonu

Kimlik (varlıkların menşei, sitogenetik grubu, morfolojik analiz), saflık (beklenmedik mikrobiyal ajanlar ve hücresel kontaminantlar), potens (tanımlanan biyolojik aktivite) ve uygunluk (karyoloji ve tümörigenisite testleri) açısından tıbbi kullanım amaçlı hazırlanmış olan hücre popülasyonunun karakterizasyonuna ilişkin tüm ilgili bilgiler sağlanmalıdır.

c) Bitmiş tıbbi ürünün farmasötik geliştirilmesi

Kullanılan spesifik uygulama yöntemi (intravenöz infüzyon, bölgesel enjeksiyon, transplantasyon cerrahisi) dışında, biyolojik açıdan geçimlilik ve dayanıklılık açısından yardımcı tıbbi cihazların (biyolojik açıdan geçimli polimerler, matriksler, lifler, boncuklar) kullanımlarına ilişkin bilgiler sağlanmalıdır.

d) İzlenebilirlik

Donörden bitmiş tıbbi ürüne kadar ürünlerin takip edilebilmesini sağlayan ayrıntılı bir akış şeması sağlanacaktır.

### 3. GEN TEDAVİSİ VE SOMATİK HÜCRE TEDAVİSİ (İNSAN VE KSENOJENİK) TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN MODÜL 4 VE 5 İLE İLGİLİ OLARAK ÖZEL ŞARTLAR

#### 3.1. Modül 4

Gen ve somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri için, tıbbi ürünlerin klinik olmayan çalışmaların testleriyle ilgili olarak Modül 4'te belirtilen klasik koşulların, yüksek derecede tür spesifikliği, hasta spesifikliği, immünolojik bariyerler ve pleiotropik cevaplardaki farklılıklar gibi özellikler dahil olmak üzere söz konusu ürünlerin kendine özgü ve çeşitli yapısal ve biyolojik özelliklerinden dolayı her zaman uygun olmayabilir.

Klinik olmayan çalışmaların gelişimi ve ilgili tür ve modellerin seçimlerinde kullanılan kriterlerin dayandığı temel Modül 2'de uygun şekilde açıklanmalıdır.

Ürünlerin insanlardaki in vivo aktivitesi ile ilgili işlevsel uç noktalar ve toksisite ile ilgili spesifik bulguların ekstrapolasyonuna yardımcı olmak üzere yeni hayvan modelleri belirlemek veya geliştirmek gerekebilir. Güvenilirliği desteklemek ve etkinlik kavramının kanıtı olarak bu hayvan hastalık modellerinin

kullanımının bilimsel gerekçeleri verilir.

### 3.2. Modül 5

İleri tedavi tıbbi ürünlerin etkinliği Modül 5'e uygun olarak gösterilmelidir. Ancak bazı ürün ve terapötik endikasyonlar için konvansiyonel klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi mümkün olmayabilir. Mevcut kılavuzlardan sapılması halinde gerekçeleri Modül 2'de açıklanacaktır.

İleri tedavi tıbbi ürünlerin klinik geliştirilmesi, etkin maddelerin kompleks ve değişken doğası yüzünden bazı spesifik özellikleri sahip olacaktır. Ürünlerin kullanıldığı özel klinik koşullar veya gen ekspresyonu (somatik gen tedavisi) yoluyla, özel etki yolu nedeniyle, yaşama kabiliyeti, proliferasyon, migrasyon ve hücrelerin farklılaşması (somatik hücre tedavisi) gibi hususlara bağlı olarak ek değerlendirmeler gerektirmektedir.

Bulaşıcı maddelerle potansiyel kontaminasyondan kaynaklanan bu gibi ürünlerle ilgili spesifik riskler ileri tedavi tıbbi ürünlerin ruhsat başvurularında mutlaka ele alınmalıdır. Bir yandan erken evrede geliştirilmesi (hücre tedavisi tıbbi ürünler durumunda donör seçimi dahil) diğer yandan terapötik müdahale olmak üzere tümüyle (ürünün doğru şekilde ele alınması ve uygulanması dahil) özel önem verilmelidir.

Ayrıca, başvurunun Modül 5'inde enfeksiyon ajanlarının alıcıya taşınmasını önlemek ve kamu sağlığı üzerindeki potansiyel risklerini en aza indirmek için alıcıdaki yaşayan hücrelerin fonksiyonları ve gelişimlerinin incelenmesi ve kontrol edilmesine ilişkin önlemlerle ilgili bilgiler sağlanmalıdır.

#### 3.2.1. İnsanlarda Farmakoloji ve Etkinlik Çalışmaları

İnsanlardaki farmakolojik çalışmalardan, beklenen etki yolu, doğrulanmış uç noktalarına dayanarak beklenen etkinlik, biyodağılım, uygun doz, program ve etkinlik çalışmaları için uygulama yöntemleri veya kullanım şekli hakkında bilgi içermelidir.

Konvansiyonel farmakokinetik çalışmalar bazı ileri tedavi tıbbi ürünler için geçerli olmayabilir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bazı çalışmaların fizibilitesi uygun değildir ve klinik çalışma yapılarak doz ve kinetik tespiti yapılması zordur. Ancak, ürünün dağılımı ve hücre proliferasyonu ve uzun vadeli fonksiyonu dahil in vivo davranışlarının yanısıra gen ürününün kapsamı ve dağılımı ve arzulanan gen ekspresyonunun süresini incelemek gereklidir. Hücre ürününü veya insan vücudunda istenilen geni ifade eden hücreyi tespit etmek ve uygulanan veya transfekte edilen hücrelerin fonksiyonunu izlemek için uygun testler gerçekleştirilecektir.

İleri tedavi tıbbi ürünün etkinlik ve güvenilirlik değerlendirmesi bir bütün olarak terapötik prosedürlerin dikkatli açıklaması ve değerlendirilmesini içermelidir. Özel uygulama yolları (hücrelerin ex vivo transfeksiyonu, in vitro manipülasyon veya girişimsel tekniklerin kullanımı) ve olası ilişkili rejimlerin (immünoşüpresif, antiviral, sitotoksik tedavi dahil) test edilmesi de bunlara dahildir.

Prosedür bütün olarak klinik çalışmalarda test edilmeli ve ürün bilgilerinde açıklanmalıdır.

#### 3.2.2. Güvenilirlik

Tıbbi ürünlere veya eksprese edilen proteinlere karşı immünolojik tepkiler, immünolojik reddetme, immünolojik baskılama ve immünolojik izolasyon cihazlarının bozulmasından kaynaklanan güvenilirlik sorunları dikkate alınmalıdır.

Bazı ileri gen tedavisi ve somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri (ör. ksenojenik hücre tedavisi ve belirli gen transferi ürünleri) replike olabilen partiküller ve/veya enfeksiyon ajanları içerebilir. Hasta, ruhsat öncesi ve/veya sonrası aşamalarda olası enfeksiyonların gelişimi ve/veya patolojik sekelleri açısından izlenmelidir. Bu gözetimin, hastaların sağlık çalışanları dahil, yakın temaslarına kadar genişletilmesi zorunlu olabilir.

Potansiyel olarak taşınabilir ajanların kontaminasyon riski belirli somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve bazı gen transferi tıbbi ürünlerinde ortadan kaldırılamamaktadır. Ancak, Modül 3'te açıklanan önlemlerin alınmasıyla risk en aza indirilebilir.

İmalat sürecinde alınacak önlemler, Modül 5'te mutlaka açıklanması gereken ek test yöntemleri, kalite kontrol işlemleri ve uygun gözetim yöntemleri ile takviye edilebilir.

Belirli ileri somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerinin kullanımı, geçici veya daimi olarak, hastaların güvenliğinin takip edilmesini sağlayabilecek belgelendirilmiş tesisler ve uzmanlığa sahip kuruluşlar ile sınırlandırılması gerekebilir. Aynı yaklaşım, replike olabilen enfeksiyon ajanları riski taşıyan bazı gen tedavisi ile ilgili tıbbi ürünler için de benimsenebilir.

Geç komplikasyonların oluşumuyla ilgili olarak uzun vadeli gözetim hususları da dikkate alınarak ruhsat başvurusunun ilgili bölümünde dikkate alınmalıdır.

Uygun olduğunda, başvuru sahibi, hastaya ait klinik veriler ve laboratuvar verileri, ortaya çıkan epidemiyolojik veriler ve uygun ise donör ve alıcıya ait doku örneklerinin arşivlerinden alınan verileri içeren ayrıntılı bir risk yönetim planı sunmak zorundadır. Bu gibi bir sistem tıbbi ürünün takip edilebilmesi ve advers etkilerin şüpheli şekilde seyrine karşı çabuk harekete geçilmesi açısından gereklidir.

## 4. KSENOTRANSPLANTASYON TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN ÖZEL AÇIKLAMA

Bu Ek'te geçen ksenotransplantasyon, hayvanlardan veya, insandışı hayvan hücreleri, dokuları veya organları ile ex vivo temasa geçmiş insan vücut sıvıları, hücreleri, dokuları veya organlarından elde edilen canlı doku veya organların insan alıcılara transplantasyon, implantasyon veya infüzyon edilmesini gerektiren prosedürleri ifade eder.

Başlangıç malzemelerine özellikle dikkat edilmelidir.

Bu anlamda aşağıdakilerle ilgili detaylı bilgiler özel kılavuzlara göre sağlanmalıdır:

- Hayvanların kaynağı
- Hayvanların yetiştirilmesi ve bakımı
- Genetik değişikliğe uğratılmış hayvanlar (yaratma yöntemleri, transgenik hücrelerin karakterizasyonu, yerleştirilen ve çıkartılan (atılan) genin doğası)
- Kaynak/donör hayvanlardaki enfeksiyonları önlemek ve izlemek için alınan önlemler
- Enfeksiyon ajanlarının tespiti için yapılan testler
- Tesisler
- Başlangıç maddeleri ve hammaddelerin kontrolü

- İzlenebilirlik