

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN RUHSAT BAŞVURUSUNDA SUNULMASI GEREKEN BİLGİ VE BELGELER

Giriş ve Genel İlkeler

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

(2) Bilgi ve belgeler beş modül olarak sunulur:

Modül 1 İdari Bilgiler,

Modül 2 Kalite Bilgileri, Preklinik ve Klinik Özetler,

Modül 3 Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler,

Modül 4 Preklinik Raporlar,

Modül 5 Klinik Çalışma Raporları.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bu Ek üç farklı bölüme ayrılmıştır:

Bölüm I Tüm ruhsat başuruları için başuru biçimi, kısa ürün bilgileri, ambalaj bilgileri, kullanma talimatı ve sunum gerekliliklerini açıklar. (Modül 1 ile 5).

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

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

BÖLÜM I

STANDART RUHSAT BAşURULARI İÇİN DOSYA GEREKLİLİKLERİ

1. MODÜL 1: İDARİ BİLGİLER

1.1. İçindekiler

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

1.2. Başuru Formu

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

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

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

Başuru sahibi başurunun türünü tanımlar.

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

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

1.3. Kısa rn Bilgileri, Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatı

1.3.1. Kısa rn Bilgileri

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

1.3.2. Ambalaj ve kullanma talimatı

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

1.3.3. Taslaklar ve örnekler

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

1.4. Uzmanlar Hakkında Bilgiler

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

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

1.5. Farklı Tiplerde Başvurular İçin Özel Gereklilikler

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

1.6. Çevresel Risk Değerlendirmesi

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

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

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

Sunulacak belgeler şunlardan oluşur:

- Giriş,

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

- İlgili mevzuat gereğince, GDO'ların saptanma ve tanımlanma 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 değerlendirme raporu,

- Yukarıdaki bilgiler ve çevresel risk değerlendirme raporu göz önüne alınarak, içinde söz konusu GDO bulunan ürünlerin, pazarlama sonrası izleme planı, kısa ürün bilgileri, ambalaj

bilgileri ve kullanma talimatında yer alması gereken bilgilerin de yer aldığı risk yönetim planı öneren sonuç raporu,

- Halkı bilgilendirmek için uygun önlemler,

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

2. MODÜL 2: ÖZETLER

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

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

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

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

2.1. İçindekilerin Kapsamlı Tablosu

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

2.2. Giriş

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

2.3. Kapsamlı Kalite Özeti

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

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

2.4. Prelinik Genel Bakış

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

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

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

Herhangi bir yeni yardımcı madde özel güvenilirlik değerlendirmesine tabi olacaktır.

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

2.5. Klinik Çalışmalara Genel Bakış

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

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

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

2.6. Preklinik Çalışmaların Özeti

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

- Giriş
- Farmakolojik özet
- Farmakolojik özeti tablosu
- Farmakokinetik özet
- Farmakokinetik özeti tablosu
- Toksikolojik özet
- Toksikolojik özeti tablosu

2.7. Klinik Özet

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

Özetlenmiş klinik çalışmalar aşağıdaki düzende sunulur:

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

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

3.1. Biçim ve Sunum

Modül 3'ün genel hatları aşağıdaki gibidir:

A) İÇİNDEKİLER

B) VERİ YAPISI

1) Etkin madde

a) Genel bilgiler

- İsimlendirme

- Yapısı

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

- Spesifikasyonlar
- Analitik prosedürler
- Analitik prosedürlerin validasyonu
- Spesifikasyonların gerekçesi
- İnsan ya da hayvan kaynaklı yardımcı maddeler
- Yeni yardımcı maddeler

d) Bitmiş ürünün kontrolü

- Spesifikasyonlar
- Analitik prosedürler
- Analitik prosedürlerin validasyonu
- Seri analizleri
- Safsızlıkların özellikleri
- Spesifikasyon/spesifikasyonların gerekçesi

e) Referans standartlar veya materyaller

f) İç ambalaj (kap ve kapak) sistemi

g) Stabilite (stabilite testleriyle ilgili kılavuz doğrultusunda)

- Stabilite özeti ve sonuçlar
- Onay sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü
- Stabilite verileri

3) Ekler

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

4) Diğer ek bilgiler

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

tıbbi ürünler (TSE prosedürü)

C) LİTERATÜR REFERANSLARI

3.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklilikler

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

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

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

Kurumun talebi doğrultusunda, bitmiş ürünün ve etkin madde/maddelerin üretiminde ve kontrolünde uygulanan bütün prosedürler, kontrol testlerinin tekrar edilebilmesi amacıyla yeterince ayrıntılı olarak açıklanır. Bütün test yöntemlerinin, o zamandaki bilimsel gelişim aşaması ile aynı düzeyde olması ve valide edilebilmesi gerekir. Validasyon çalışmalarının

sonuçları temin edilir. Farmakopede yer alan test prosedürleri durumunda, bu açıklama monograf(lar)a ve genel bölüm(ler)e uygun ayrıntılı referans ile değiştirilir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hayvan süngerimsi ensefalopatilerin [ruminant (geviş getiren hayvan) kaynaklı materyaller] bulaşmasını önlemek üzere alınacak özel tedbirler: Üretim prosesinin her adımında, başvuru sahibi kullanılan materyallerin Avrupa Komisyonu tarafından Avrupa Birliği Resmi Gazetesi'nde yayımlanan, Hayvan Süngerimsi Ensefalopati Ajanlarının Beşeri

ve Veteriner Tıbbi Ürünler Yoluyla Bulaşma Riskini En Aza İndirmeye İlişkin Kılavuz Notuna ve bu notun güncellemelerine uygunluğunu ispat eder. Söz konusu Kılavuz Notu'na uygunluğun ispatı, tercihen Avrupa İlaç Kalitesi Müdürlüğü tarafından verilen Avrupa Farmakopesinin ilgili monografına uygunluk sertifikasının sunulması veya bu uygunluğu kanıtlamak için bilimsel verilerin sağlanması ile yapılabilir.

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

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

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

Aşağıda belirtilmiş olan hususlara özel dikkat gösterilir:

3.2.1. Etkin Madde/Maddeler:

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

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

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

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

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

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

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

Aşağıdakiler biyolojik tıbbi ürünler olarak kabul edilir:

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

b) İleri tedavi tıbbi ürünler,

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

- Rekombinant DNA teknolojisi,

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

- Hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri.

Etkin madde/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 maddeler ham madde olarak kabul edilir.

3.2.1.2. Etkin madde/maddelerin üretim prosesi

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

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

Hammaddeler listesi ile kalite ve kontrolleri belgelenir.

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

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

Başlangıç materyallerinin kaynakları ve gelişim aşamaları tanımlanır ve belgelenir.

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

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

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

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

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

Üretim tesisleri ve ekipman tanımlanır.

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

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

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

3.2.1.3. Etkin madde/maddelerin özellikleri

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

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

3.2.1.4. Etkin madde/maddelerin kontrolü

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

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

3.2.1.5. Referans standartlar veya maddeler

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

3.2.1.6. Etkin madde/maddelerin Kap ve Kapak Sistemi

Kap ve kapak sisteminin ve ayrıntılarının tanımı ve spesifikasyonları sağlanır.

3.2.1.7. Etkin madde/maddelerin stabilitesi

Stabilite testleri ile ilgili kılavuz doğrultusunda:

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

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

c) Ruhsatlandırma sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü sunulur.

3.2.2. Bitmiş Ürünler

3.2.2.1. Bitmiş ürünün tanımı ve içeriği

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

- Etkin madde/maddeler

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

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

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

Beşeri tıbbi ürünlerin yapısını tanımlamakta kullanılan güncel terminoloji kapsamında;

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

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

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

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

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

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

3.2.2.2. Farmasötik gelişim

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

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

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

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

ç) Formüllerdeki her türlü eksez doz/dozlar gerekçelendirilir.

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

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

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

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

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

3.2.2.3. Bitmiş ürünün üretim prosesi

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

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

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

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

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

- Ayrıntılı seri formülü belirtilir.

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

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

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

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

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

3.2.2.4. Yardımcı madde/maddelerinin kontrolü

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

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

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

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

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

ç) Yeni yardımcı madde/maddeler

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

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

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

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

Klinik çalışmalar Modül 5'te bulunur.

3.2.2.5. Bitmiş ürünün kontrolü

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

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

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

3.2.2.6. Referans standartlar veya maddeler

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

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

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

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

3.2.2.8. Bitmiş ürünün stabilitesi

Stabilite testleri ile ilgili kılavuz doğrultusunda:

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

- Ruhsatlandırma sonrası stabilite protokolü ve stabilite taahhüdü sunulur.

4. MODÜL 4: PREKLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI

4.1. Biçim ve Sunum

Modül 4'ün genel ana hatları aşağıdaki gibidir:

A - İÇİNDEKİLER

B - ÇALIŞMA RAPORLARI

1 - Farmakoloji

- Birincil farmakodinamikler
- İkincil farmakodinamikler
- Güvenlilik farmakolojisi
- Farmakodinamik etkileşimler

2 - Farmakokinetik

- Analitik metotlar ve validasyon raporları
- Absorbsiyon
- Dağılım
- Metabolizma
- Atılım
- Preklinik farmakokinetik etkileşimler
- Diğer farmakokinetik çalışmalar

3 - Toksikoloji

- Tek doz toksisitesi
- Tekrarlı doz toksisitesi
- Genotoksisite

- *In vitro*

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

ç) Karsinojenik potansiyel

- Uzun vadeli çalışmalar
- Kısa ve orta vadeli çalışmalar
- Diğer çalışmalar

d) Üreme ve gelişimsel toksisite

- Fertilite ve erken embriyo gelişimi
- Embriyo/fetal gelişim
- Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim
- Yeni doğmuşlarda (yavru hayvanlar) doz verilerek yapılan veya daha ileri değerlendirilen çalışmalar

e) Lokal tolerans

4 - Diğer Toksikite Çalışmaları

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

C - LİTERATÜR REFERANSLARI

4.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklilikler

Aşağıdaki hususlara özel önem verilmelidir:

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

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

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

Klinisyenlerin ürünün terapötik ve toksikolojik potansiyeli hakkında bilgilendirilmesi gerekir.

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

Test programının oluşturulmasında aşağıdaki hususlar dikkate alınır:

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

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

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

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

4.2.1. Farmakoloji

Farmakoloji çalışması iki ayrı yaklaşımı takip etmelidir:

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

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

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

4.2.2. Farmakokinetik

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

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

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

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

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

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

4.2.3. Toksikoloji

a) Tek doz toksisitesi

Tek doz toksisite testi beşeri tıbbi ürünün içindeki etkin madde/maddelerin, beşeri tıbbi üründe mevcut buldukları oranlarda ve fizikokimyasal durumda, sadece bir defa uygulanmasından kaynaklanabilececek toksik reaksiyonlara ilişkin kalitatif ve kantitatif çalışmaları ifade eder.

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

b) Tekrarlı doz toksisitesi

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

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

c) Genotoksisite

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

ç) Karsinojenik potansiyel

Karsinojenik etkileri ortaya çıkaracak testler istenir:

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

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

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

d) Üreme ve Gelişimsel Toksisite

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

Bu testler, araştırılan beşeri tıbbi ürünün hamilelik sırasında kadınlara uygulandığı zaman, yetişkin erkek veya kadınların üreme fonksiyonu üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar ve 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 gerekçelendirilir.

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

Embriyo/fetal toksisite çalışmaları normalde biri kemirgen olmamak üzere, iki memeli türü üzerinde gerçekleştirilir. Hamilelik sırası ve sonrasındaki çalışmalar türlerden en az biri üzerinde gerçekleştirilir. Belirli bir tür üzerinde beşeri tıbbi ürünün metabolizmasının insan üzerindeki metabolizma ile benzer olması halinde bu türün çalışmaya dâhil edilmesi tercih edilir. Ayrıca, türlerden birinin tekrarlı doz toksisite çalışmalarındaki türlerden biriyle aynı olması tercih edilir.

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

e) Lokal Tolerans

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

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

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

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

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

5. MODÜL 5: KLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI

5.1. Biçim ve Sunum Şekli

Modül 5'in genel çerçevesi aşağıdaki gibidir:

A - Klinik Çalışma Raporlarının İçindekiler Bölümü

B - Bütün Klinik Çalışmalara İlişkin Listelenmiş Tablo

C - Klinik Çalışma Raporları

1 - Biyofarmasötik Çalışma Raporları

- Biyoyararlanım Çalışma Raporları

- Karşılaştırılmalı Biyoyararlanım ve Biyoedeğerlik Çalışma Raporları

- *In vitro/In vivo* Korelasyon Çalışma Raporları

- Biyoanalitik ve Analitik Yöntem Raporları

2- İnsan Biyomateryalleri Kullanılarak Yürütülen Farmakokinetik Çalışmalara İlişkin

Raporlar

- Plazma Protein Bağlanma Çalışma Raporları

- Hepatik Metabolizma Raporları ve İlaç Etkileşim Çalışma Raporları

- Diğer İnsan Biyomateryali Kullanılan Çalışmaların Raporları

3 - İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakokinetik Çalışma Raporları

- Sağlıklı Bireylerin Farmakokinetik ve Başlangıçtaki Tolerans Çalışma Raporları

- Hastalarda Farmakokinetik ve Başlangıçtaki Tolerans Çalışma Raporları

- İntresik Faktör Farmakokinetik Çalışma Raporları

- Entrensik Faktör Farmakokinetik Çalışma Raporları

- Popülasyon Farmakokinetik Çalışma Raporları

4 - İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakodinamik Çalışma Raporları

- Sağlıklı Bireylerde Yapılan Farmakodinamik ve Farmakokinetik/Farmakodinamik Çalışma Raporları

- Hastalarda Yapılan Farmakodinamik ve Farmakokinetik/Farmakodinamik Çalışma Raporları

5 - Etkililik ve Güvenlilik Çalışma Raporları

- İddia Edilen Endikasyonla İlgili Kontrollü Klinik Çalışma Raporları

- Kontrollü Olmayan Klinik Çalışma Raporları

- Birden Fazla Olan Çalışmaların Veri Analizlerinin Raporu (formal entegre analizler, meta-analizler ve bağlantı analizleri dâhil)

- Diğer Çalışma Raporları

6 - Pazarlama Sonrası Deneyimlerin Raporları

C - Literatür Referansları

5.2. İçindekiler: Temel İlkeler ve Gereklilikler

Aşağıdaki hususlar özellikle önemlidir:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinik verilerin sahibinde herhangi bir değişiklik olması halinde, bu durum belgelenir. Kurumun talep etmesi durumunda bütün belgeler sunulur.

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

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

- Varsa, denetim sertifikası/sertifikaları,

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

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

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

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

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

1) Tedavi edilen gönüllülerin sayısı ve cinsiyeti,

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

3) Araştırmalardan ayrılan hasta sayısı ve ayrılma nedenleri,

4) Yukarıdaki şartlar altında kontrollü araştırmaların gerçekleştirildiği durumlarda,

kontrol grubunun:

- tedavi görüp görmediği,
 - plasebo alıp almadığı,
 - bilinen etkiye sahip başka bir beşeri tıbbi ürün alıp almadığı,
 - beşeri tıbbi ürün kullanılarak yapılan tedavi dışında başka bir tedavi görüp görmediği,
- 5) Gözlemlenen advers reaksiyonların sıklığı,

6) Yaşlılar, çocuklar, hamile veya menstruasyon dönemindeki kadınlar veya fizyolojik veya patolojik durumları özel dikkat gerektiren daha fazla risk altındaki hastalara ilişkin ayrıntılar,

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

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

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

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

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

3) Belirli hastaların araştırmaya kabul edilmeme kriterleri,

4) Araştırma sırasında veya izleyen dönemde meydana gelen ölümler,

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

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

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

5.2.1. Biyofarmasötik Çalışma Raporları

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

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

5.2.2. İnsan Biyomateryalleri Kullanılarak Yürütülen Farmakokinetik Çalışmalarla İlgili Raporlar

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

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

5.2.3. İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakokinetik Çalışma Raporları

a) Aşağıdaki farmakokinetik özellikler tanımlanır

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

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

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

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

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

5.2.4. İnsanlar Üzerinde Yapılan Farmakodinamik Çalışma Raporları

a) Etkililikle ilişkili farmakodinamik etki aşağıdaki bilgileri içerir:

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

Etkililikle ilişkisi bulunmayan farmakodinamik etki açıklanır.

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

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

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

5.2.5. Etkililik ve Güvenlilik Çalışma Raporları

5.2.5.1 İddia edilen endikasyonlarla ilgili kontrollü klinik çalışma raporları

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

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

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

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

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

Bu raporların sunulması gerekir.

5.2.6. Pazarlama Sonrası Deneyimlerin Raporları

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

5.2.7. Olgu Rapor Formları ve Bireysel Hasta Listeleri

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

BÖLÜM II

ÖZEL RUHSAT DOSYALARI VE ŞARTLARI

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

1. YERLEŞMİŞ TIBBİ KULLANIM

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

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

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

Yerleşmiş tıbbi kullanımın tespit edilmesinde aşağıdaki kurallar geçerli olacaktır:

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

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

- bilimsel değerlendirmelerin tutarlılığı.

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

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

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

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

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

2. TEMELDE BENZER BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER

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

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

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

- Ürünün temelde benzer olmasına ilişkin iddianın dayanağı,

- Pazarlanacak üründen kullanılmalı önerilen etkin madde/maddelerin ve bitmiş ürünlerin serilerindeki safsızlıkların bir özeti ve bu safsızlıkların bir değerlendirmesi (ve mümkün olduğunda saklama sırasında ürünlerde oluşan bozunma ürünleri),

- Biyoeşdeğerlik çalışmalarının değerlendirmesi veya yürürlükteki Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik ile ilgili mevzuat hükümleri uyarınca çalışmaların neden gerçekleştirilmediğinin gerekçeleri,

- Başvuruya konu olan beşeri tıbbi ürünün etkin madde/maddeleriyle ilişkili yayımlanmış literatürün güncellemesi, 'emsal tarama' dergilerdeki makalelerin bu amaçla referans gösterilmesi kabul edilebilir,

- Kısa ürün bilgilerinde bulunan beşeri tıbbi ürünün veya tedavi grubunun özelliklerinden dolayı bilinmeyen veya bunlardan çıkarılmayan her türlü iddianın prelinik /klinik genel bakış/özetlerde tartışılması ve yayımlanmış literatür veya ilave çalışmalar ile desteklenmesi gerekir,

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

3. SPESİFİK DURUMLARDA İSTENEN İLAVE BİLGİLER

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

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

4. BİYOBENZER TIBBİ ÜRÜNLER

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

Türkiye'de ruhsat verilmiş referans tıbbi ürünü referans gösteren ve bu Ek'in Bölüm I'inin 3.2. paragrafının tanımlanan bir biyolojik tıbbi ürün için ayrı bir başvuru sahibi tarafından ruhsat başvurusu yapılması halinde aşağıdaki hususlar geçerlidir.

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

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

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

5. SABİT KOMBİNASYONLU TIBBİ ÜRÜNLER

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

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

6. İSTİSNAİ DURUMLARDA RUHSAT BAŞVURULARI İÇİN GEREKLİ BELGELER

Bu Yönetmeliğin 36 ncı maddesinde belirtildiği gibi;

- Söz konusu beşeri tıbbi ürünün için terapötik endikasyonlarının başvuru sahibinden kapsamlı kanıt sunmasını bekleyemeyecek kadar nadiren görülmesi, veya
- Mevcut bilimsel verilerin ışığında ayrıntılı bilginin sağlanamaması, veya
- Bu gibi bilgileri toplamanın genel kabul görmüş tıbbi etik ilkelerine ters düşmesi, nedenlerinden ötürü başvuru sahibi normal kullanım koşullarında etkililik ve güvenlik ile ilgili olarak kapsamlı veri sağlayamayacağını objektif ve doğrulanabilir olarak kanıtlandığında Kurum tarafından beşeri tıbbi ürüne belirli şartlara bağlı olarak ruhsat verilebilir.

Bu şartlardan bazıları aşağıdadır:

- Başvuru sahibi, Kurum tarafından belirlenen ve sonuçlarının yarar/risk dengesinin yeniden değerlendirmesinin temelini oluşturacağı programlı çalışmaları belirli bir zaman diliminde gerçekleştirecektir.
- Söz konusu beşeri tıbbi ürünün sadece reçete ile verilebilir olması ve belli durumlarda muhtemelen hastanede ve radyofarmasötikler için yetkili bir kişi tarafından sıkı tıbbi gözetim altında uygulanabilir olması gerekir.
- Kullanma talimatı ve diğer tıbbi bilgilendirme kılavuzlarının söz konusu beşeri tıbbi ürünle ilgili özelliklerin bazı yönlerden eksik olduğu hususunda tıp personelinin dikkatini çekecek şekilde hazırlanması gerekir.

7. KARMA RUHSAT BAŞVURULARI

Karma ruhsat başvuruları, bu Yönetmeliğin Modül 4 veya 5'inde başvuru sahibi tarafından gerçekleştirilen sınırlı klinik veya preklinik çalışma raporlarının kombinasyonundan oluşan ve bibliyografik referansları içeren ruhsat başvuru dosyalarını ifade eder. Diğer modüller bu ekin Bölüm 1'inde belirtilen şekli takip edecektir. Kurum, başvuru sahibi tarafından sunulan biçimi başvuru bazında değerlendirerek kabul eder.

BÖLÜM III

BELİRLİ TIBBİ ÜRÜNLER

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

1. BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜNLER

1.1 Plazmadan Elde Edilen Beşeri Tıbbi Ürünler

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

a) İlkeler

Bu ekin amaçları doğrultusunda:

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

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

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

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

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

b) İçerik

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

I. Plazma kaynağı

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

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

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

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

II. Plazma kalitesi ve güvenliliği

1. Farmakope monograflarına uyum,

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

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

4. Plazma depolama ve taşıma koşulları,

5. Stoklarda saklama veya karantina süresine ilişkin prosedürler,

6. Plazma havuzunun tanımı.

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

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

c) Değerlendirme ve Sertifikalandırma

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

- Kurum PMF'yi bilimsel ve teknik olarak değerlendirir.

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

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

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

1.2. Aşılar

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

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

a) İlkeler

Bu ekin amaçları kapsamında:

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

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

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

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

b) İçerik

VAMF bu ekin Bölüm 1'inde belirtilen 'Kalite Verileri'ne ilişkin Modül 3'ün ilgili bölümünden (etkin madde) alınan bilgileri içerir:

Etkin Madde

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

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

3. Etkin maddenin karakterizasyonu.

4. Etkin maddenin kalite kontrolü.

5. Referans standartlar ve materyaller.

6. Etkin maddenin kap ve kapak sistemi.

7. Etkin maddenin stabilitesi.

c) Değerlendirme ve Sertifikalandırma.

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

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

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

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

2. RADYOFARMASÖTİKLER VE PREKÜRSÖRLER

2.1. Radyofarmasötikler

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

Modül 3

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

Radyonüklidler için ilgili nükleer reaksiyonlar tartışılır.

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

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

c) Başlangıç maddeleri irradyasyon materyallerini de kapsar.

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

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

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

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

g) Kitler için, mamul ürünün spesifikasyonları radyoaktif işaretlemeyen sonra ürünün performansı ile ilgili olarak gerçekleştirilen testleri içerecektir. Radyoaktif işaretli bileşiğin radyokimyasal ve radyonüklidlik saflığına ilişkin kontroller dâhil edilecektir. Radyoaktif işaretleme için gerekli olan maddeler tanımlanacak ve çözümleme örnekleri verilecektir.

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

Modül 4

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

Modül 5

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

2.2. Radyoaktif İşaretleme İçin Radyofarmasötik Prekürsörler

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

Özellikle, aşağıdaki bilgiler uygulanabilir olduğu durumlarda sağlanır:

Modül 3

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

Modül 4

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

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

Modül 5

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

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

3. BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLER

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

Modül 3

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

Bitkisel tıbbi ürünlere özgü aşağıdaki hususlar dikkate alınır:

1. Bitkisel maddeler ve bitkisel preparatlar

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

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

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

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

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

Bitkisel preparatların üretim yerine ilişkin bölümün belgelendirilmesi amacıyla her bir üretim yerinin (fason üretim yeri de dâhil) ve uygun olduğu hallerde, bitkisel preparatların imal

edilmesi veya test edilmesi için önerilen merkez veya tesisin adı, adresi ve sorumluluğu sağlanır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Bitkisel Tıbbi Ürünler

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

4. ALERJEN ÜRÜNLER

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

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