

Ek-1

Çeşitleme

(1) Etkin madde veya maddelerde değişiklikler:

a) Etkililik veya güvenilirlik özelliklerinde önemli derecede farklılık olmaması şartıyla, kimyasal etkin maddenin aynı terapötik gruba sahip farklı bir tuzu veya ester kompleksi veya türevi ile yer değiştirmesi,

b) Etkililik veya güvenilirlik özelliklerinde önemli derecede farklılık olmaması şartıyla, farklı bir izomer, izomer karışımı veya izole bir izomer karışımı ile yer değiştirmesi (örneğin: Rasematın tek bir enantiyomer ile),

c) Mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik bir grip aşısının etkin maddesindeki değişiklikler hariç olmak üzere etkililik veya güvenilirlik özelliklerinde önemli derecede farklılık olmaması şartıyla, biyolojik veya biyoteknolojik bir etkin maddenin, molekül yapısı çok az farklı olan bir biyolojik veya biyoteknolojik etkin madde ile yer değiştirmesi,

ç) Etkililik veya güvenilirlik özelliklerinde önemli derecede farklılık olmaması şartıyla, farklı kaynaktan elde edilen yeni ana hücre bankası dâhil olmak üzere antijen veya kaynak materyali üretmek için kullanılan vektörün modifikasyonu,

d) Etkililik veya güvenilirlik özelliklerinde önemli derecede farklılık olmaması şartıyla, bir radyofarmasötik üründe yeni bir ligand veya bağlantı mekanizması,

e) Etkililik veya güvenilirlik özelliklerinde önemli derecede farklılık olmaması şartıyla, bitkisel drog preparatlarında bitkisel drog oranında veya ekstraksiyon çözücüsünde değişiklik.

(2) Yitilik, farmasötik şekil ve uygulama yolunda değişiklikler:

a) Biyoyararlanımda değişiklik,

b) Farmakokinetikte değişiklik (örneğin: Salım hızında değişiklik),

c) Yeni yitilik veya potens ilavesi veya değişikliği,

ç) Yeni farmasötik şekil ilavesi veya değişikliği,

d) Yeni uygulama yolu* ilavesi veya değişikliği.

*Parenteral uygulama için; intraarteriyel, intravenöz, intramusküler, subkütan ve diğer yollar arasında ayırım yapılmalıdır.

Ek-2

Varyasyonların sınıflandırılması

(1) Aşağıdaki varyasyonlar Tip IA küçük varyasyon olarak sınıflandırılır:

a) Ruhsat sahibinin isim veya irtibat bilgileri ile ilgili, tamamen idari nitelikte olan varyasyon ile üretim işlemi veya bitmiş üründe kullanılan herhangi bir başlangıç maddesi, reaktif, ara ürün veya etkin madde üreticisi veya tedarikçisinin isim veya irtibat bilgileri ile ilgili tamamen idari nitelikte olan varyasyon.

b) Aşağıda belirtilen tesislerden herhangi birinin ruhsata esas dosya bilgilerinden çıkarılması ile ilgili olan varyasyon:

1) Bir etkin madde, ara ürün veya bitmiş ürün için olanlar da dâhil olmak üzere üretim yerlerinden herhangi birinin.

2) Bir ambalajlama tesisinin.

3) Seri serbest bırakma işleminden sorumlu bir tesisin.

4) Seri kontrolünün gerçekleştiği bir tesisin.

c) Onaylanmış bir fizikokimyasal test prosedüründe küçük değişiklik yapılmasıyla ilgili olan ve güncellenen prosedürün eski test prosedürüne en az eşdeğer olduğunun gösterildiği,

uygun validasyon çalışmalarının gerçekleştirildiği ve sonuçların, güncellenen test prosedürünün eski prosedüre en az eşdeğer olduğunun gösterildiği varyasyonlar,

ç) Farmakopenin ilgili monografında yapılan bir güncellemeye uygunluğu sağlamak amacıyla bir etkin madde veya yardımcı maddenin spesifikasyonlarında değişiklik yapılmasıyla ilgili olan ve değişiklik yapılmasının farmakopeye uygunluk dışında başka hiçbir nedeni olmayan ve spesifikasyonlarda ve beşeri tıbbi ürüne özgü özelliklerde herhangi bir değişikliğe neden olmayan varyasyonlar,

d) Bitmiş ürünle teması olmayan ambalajlama materyalinde değişiklik yapılmasıyla ilgili olan ve beşeri tıbbi ürünün uygulanmasını, kullanımını, güvenliğini ve stabilitesini etkilemeyen varyasyonlar,

e) Spesifikasyon sınırlarının daraltılmasıyla ilgili olan ve yapılan değişikliğin spesifikasyon limitlerinin incelenmesine yönelik önceki değerlendirmeler sırasında yapılan bir taahhüdün sonucu olmadığı ve üretim sırasında ortaya çıkan beklenmedik olaylardan kaynaklanmayan varyasyonlar.

(2) Aşağıdaki varyasyonlar Tip II büyük varyasyon olarak sınıflandırılır:

a) Yeni bir terapötik endikasyonun ilave edilmesi veya mevcut endikasyonlardan birinde modifikasyon ile ilgili varyasyonlar,

b) Özellikle yeni kalite, klinik öncesi, klinik veya farmakovijilans bulguları nedeniyle kısa ürün bilgilerinde önemli bir modifikasyonla ilgili varyasyonlar,

c) Onaylı spesifikasyon aralığı, limitleri veya kabul kriterleri dışındaki değişiklikler ile ilgili varyasyonlar,

ç) Etkin madde veya beşeri tıbbi ürünün üretim işleminde, formülasyonunda, spesifikasyonlarında veya safsızlık profilinde; beşeri tıbbi ürünün kalitesine, güvenliliğine veya etkililiğine önemli etkisi olabilecek değişikliklerle ilgili varyasyonlar,

d) Biyolojik tıbbi ürünün etkin maddesinin üretim işleminde veya üretim yerlerinde modifikasyonlarla ilgili varyasyonlar,

e) İlgili Avrupa ve uluslararası bilimsel kılavuzlara uygun şekilde geliştirilmiş olan yeni bir tasarım alanı kullanılmaya başlanması veya onaylı bir tasarım alanının genişletilmesiyle ilgili varyasyonlar,

f) Gripe karşı kullanılan mevsimsel, pandemi öncesi veya pandemik bir aşının etkin maddesinde değişiklik yapılmasıyla ilgili varyasyonlar.

Ek-3

7 nci maddenin ikinci fıkrasının (b) bendinde atıfta bulunulan varyasyonların gruplandırılabilceği durumlar

(1) Grubu oluşturan varyasyonlardan birinin, çeşitleme olması.

(2) Grubu oluşturan varyasyonlardan birinin, Tip II büyük varyasyon olması ve gruptaki diğer tüm varyasyonların bu Tip II büyük varyasyonun neden olduğu varyasyonlar olması.

(3) Grubu oluşturan varyasyonlardan birinin, Tip IB küçük varyasyon olması ve gruptaki diğer tüm varyasyonların bu Tip IB küçük varyasyonun neden olduğu varyasyonlar olması.

(4) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, kısa ürün bilgilerinde, ambalaj bilgilerinde ve kullanma talimatında yapılan yalnız idari nitelikte değişiklikler olması.

(5) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, Etkin Madde Ana Dosyası, Aşı Antijeni Ana Dosyası veya Plazma Ana Dosyasında yapılan değişiklikler olması.

(6) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, ilgili beşeri tıbbi ürünün ya da etkin madde veya maddelerin, üretim işlemini ve kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan bir değişiklik olması.

(7) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, pandemik bir grip aşısının kalitesini etkileyen değişiklikler olması.

(8) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, 15/4/2014 tarihli ve 28973 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte geçen farmakovijilans sisteminde yapılan değişiklikler olması.

(9) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, bir acil güvenilirlik kısıtlamasından kaynaklanması ve 15 inci maddeye göre sunuluyor olması.

(10) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, belli bir sınıf beşeri tıbbi ürünün kontrendikasyonlarının veya özel kullanım uyarıları ve önlemlerinin değişmesiyle ilgili olması.

(11) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, belli bir periyodik güvenilirlik güncelleme raporunun değerlendirilmesinden kaynaklanması.

(12) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, ruhsat sahibinin gözetiminde yürütülen belli bir ruhsat sonrası çalışmadan kaynaklanması.

(13) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 33 üncü, 34 üncü, 35 inci ve 36 ncı maddeleri kapsamında gerçekleştirilen belli bir spesifik yükümlülük, prosedür veya koşuldan kaynaklanması.

Ek-4

Sunulacak belgeler

(1) Bildirim veya başvuruya konu tüm ruhsatların listesi.

(2) Sunulan tüm varyasyonların, aşağıdakileri de içeren bir tanımı:

a) Tip IA küçük varyasyonlarda, tanımlanan varyasyonların her birinin uygulamaya geçildiği tarihler,

b) Derhâl bildirmeyi gerektirmeyen Tip IA küçük varyasyonlarda, ilgili ruhsat veya ruhsatlara ait son on iki ay içerisinde yapılan ve henüz Kuruma bildirilmemiş olan tüm Tip IA küçük varyasyonların tanımı.

(3) 17 nci maddeye atıfta bulunulan kılavuzlarda belirtilen gerekli belgelerin tümü.

(4) Bir varyasyonun, aynı ruhsata ait başka varyasyonlara neden olduğu veya aynı ruhsata ait başka varyasyonlardan kaynaklandığı durumlarda, bu varyasyonlar arasındaki ilişkinin tanımı.

(5) Mevcutsa ithal ve lisanslı imal beşeri tıbbi ürüne ilişkin varyasyonun yapıldığı ülke veya ülkelerin listesi ve varyasyona ilişkin olarak verilmiş nihai karar veya kararlar.

Ek-5

(1) Terapötik endikasyonlarda değişiklik yapılması veya yenilerinin eklenmesi ile ilgili varyasyonlar.