

RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ VARYASYONLARA DAİR YÖNETMELİK

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1 – (1) Bu Yönetmeliğin amacı, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için yapılacak varyasyonlarda uygulanacak kuralları ve uygulama esaslarını belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 – (1) Bu Yönetmelik, 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamında ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürünlerdeki varyasyonlar için ruhsat sahibi gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

(2) Ruhsat devirleri bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

Dayanak

MADDE 3 – (1) Bu Yönetmelik; 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununa, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin birinci fıkrasının (k) bendine ve 15/7/2018 tarihli ve 4 sayılı Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesinin 506 ncı, 507 nci, 508 inci ve 796 ncı maddesi hükümlerine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4 – (1) Bu Yönetmelikte geçen;

a) Acil güvenlilik kısıtlaması: Beşeri tıbbi ürünün güvenli kullanımı ile ilgili, yeni bir bilgiye bağlı olarak özellikle kısa ürün bilgileri, endikasyonlar, kullanım şekli, doz, kontrendikasyonlar, uyarılar ve geri çekme gibi ürün bilgilerinden bir veya bir kaçında meydana gelen ruhsatlandırma koşullarındaki ara değişikliği,

b) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,

c) Beşeri tıbbi ürün:

1) İnsanlardaki hastalığı tedavi edici veya önleyici özelliklere sahip olarak sunulan veya,

2) Farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstererek fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek veya değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla insanlarda kullanılan veya insana uygulanan, madde veya maddeler kombinasyonunu,

ç) Çeşitleme: Ek-1’deki listede yer alan kriterlere uyan ve yeni ruhsat başvurusu gerektiren varyasyonu,

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

e) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,

f) Tip IA küçük varyasyon: İlgili beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği veya etkililiği üzerine sadece çok az etkisi olan veya hiç etkisi olmayan varyasyonu,

g) Tip IB küçük varyasyon: Tip IA küçük varyasyon veya Tip II büyük varyasyon veya çeşitleme kapsamına girmeyen varyasyonu,

ğ) Tip II büyük varyasyon: Çeşitleme kapsamına girmeyen ve ilgili beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ya da etkililiği üzerinde önemli etkisi olabilecek varyasyonu,

h) (Ek:RG-26/12/2023-32411)⁽¹⁾ Üretim yeri: Ülkemizde bulunmayan veya az bulunan teknolojiler ile üretilen beşeri tıbbi ürünlerin Kurum tarafından başvuru bazında değerlendirildiği haller dışında beşeri tıbbi ürünün iç ambalajlama öncesi farmasötik şeklinin (bulk ürünün) üretildiği yeri,

ı) Varyasyon:

1) Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8 inci, 9 uncu, 10 uncu, 33 üncü, 34 üncü, 35 inci ve 36 ncı maddelerinde ve Ek-1’inde bahsedilen bilgilerin içeriklerinde veya,

2) Beşeri tıbbi ürünün ruhsatını ve kısa ürün bilgilerini etkileyen koşullarda, yükümlülüklerde veya kısıtlamalarda veya kısa ürün bilgilerinde yapılan değişiklikler ile bağlantılı olarak ambalaj bilgilerinde veya kullanma talimatında, yapılan değişiklikleri ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Varyasyonların Türleri ve Prosedürleri

Varyasyonların sınıflandırılması

MADDE 5 – (1) Varyasyonların Tip IA küçük varyasyon, Tip IB küçük varyasyon ve Tip II büyük varyasyon olarak sınıflandırılmasında aşağıdaki prosedür izlenir:

a) Çeşitleme olmayan varyasyonlar için, Ek-2’de belirtilen sınıflandırma geçerlidir.

b) Çeşitleme olmayan ve bu Yönetmelikte belirtilen hususlara göre sınıfı tespit edilemeyen bir varyasyon, 17 nci maddeye istinaden hazırlanan kılavuzlar ve Kurum resmi internet sayfasında yayımlanan öngörülemez varyasyonlara ilişkin tavsiye yardımıyla da belirlenemiyorsa, Tip IB küçük varyasyon olarak kabul edilir.

c) Birinci fıkranın (b) bendinin istisnası olarak, çeşitleme olmayan ve bu Yönetmelikte belirtilen hususlara göre sınıfı tespit edilemeyen bir varyasyon,

1) Varyasyon sunulurken ruhsat sahibinin talep etmesi veya,

2) 9 uncu madde doğrultusunda Kurumun, bildirim geçerliliğinin değerlendirilmesini takiben, Kurum resmi internet sayfasında yayımlanan öngörülemez varyasyonlara ilişkin tavsiyeleri de göz önünde bulundurarak söz konusu varyasyonun ilgili beşeri tıbbi ürünün kalitesi, etkililiği veya güvenliliği üzerinde önemli etkisi bulunduğu sonucuna varması, durumunda Tip II büyük varyasyon olarak kabul edilir.

Kısa ürün bilgilerinin, ambalaj bilgilerinin veya kullanma talimatının yenilenmesine neden olan varyasyonlar

MADDE 6 – (1) Varyasyonun kısa ürün bilgilerinin, ambalaj bilgilerinin veya kullanma talimatının yenilenmesine neden olduğu durumlarda, söz konusu yenileme, ilgili varyasyonun bir parçası olarak kabul edilir. Bunlar için yeni bir varyasyon sunulmaz.

Varyasyonların gruplandırılması

MADDE 7 – (1) Birden çok varyasyon için bildirim veya başvuru yapıldığı durumlarda, 8 inci, 9 uncu, 10 uncu veya 13 üncü maddelere uygun olarak talep edilen her bir varyasyon için ayrı bir bildirim veya başvuru Kuruma sunulur.

(2) Ancak aşağıdaki durumlarda, grupta yer alan her bir varyasyon için ücret yatırılmak koşulu ile varyasyon başvuruları veya bildirimleri gruplandırılarak yapılabilir:

a) Aynı ruhsat sahibi tarafından bir ruhsat için birden fazla Tip IA küçük varyasyonların veya birden fazla ruhsatı için aynı Tip IA küçük varyasyon veya varyasyonların Kuruma aynı anda bildirilmesi durumunda, 8 inci maddeye uygun olacak şekilde tüm bu varyasyonları kapsayan tek bir bildirim sunulabilir.

b) Aynı ruhsata ait birkaç varyasyonun Kuruma aynı anda sunulduğu durumlarda, ilgili varyasyonların Ek-3’teki listede yer alan durumlardan birinin kapsamına girmesi kaydıyla tüm bu varyasyonlar tek bir bildirimde veya başvuruda toplanabilir.

c) Aynı ruhsat sahibi tarafından bir veya birden fazla ruhsata ait aynı varyasyonların aynı anda Kuruma bildirildiği veya başvuru yapıldığı ve bunların ikinci fıkranın (a) ve (b) bentleri kapsamına girmediği durumlarda, Kurumun tek bir bildirim veya başvuruyu kabul etmesi kaydıyla tüm bu varyasyonlar tek bir bildirimde veya başvuruda toplanabilir.

(3) İkinci fıkranın (b) ve (c) bentlerinde belirtilen bildirim veya başvurular için:

a) Varyasyonlardan en az birinin Tip IB küçük varyasyon olduğu ve diğer varyasyonların küçük varyasyonlar olduğu durumlarda, 9 uncu maddede belirtildiği şekilde tek bir bildirim,

b) Varyasyonlardan en az birinin Tip II büyük varyasyon olduğu ve kapsamındaki hiçbir varyasyonun çeşitleme olmadığı durumlarda, 10 uncu maddede belirtildiği şekilde tek bir başvuru,

c) Varyasyonlardan en az birinin çeşitleme olduğu durumlarda, 13 üncü madde doğrultusunda tek bir başvuru, yapılabilir.

Tip IA küçük varyasyonlar için bildirim prosedürü

MADDE 8 – (1) Ruhsat sahibi tarafından 17 nci maddeye istinaden hazırlanan ilgili kılavuzlarda koşulları belirtilmiş olan Tip IA küçük varyasyon için Ek-4'te liste halinde belirtilen belgeleri içeren bir bildirim, söz konusu varyasyonun uygulamaya geçilmesini takip eden on iki ay içerisinde Kuruma sunulur. Ancak, ilgili beşeri tıbbi ürüne ait derhâl bildirim yapılması gereken Tip IA küçük varyasyon olması durumunda, bu bildirim söz konusu varyasyon uygulamaya geçirildikten sonra derhâl Kuruma sunulur.

(2) Kurum tarafından bildirim alındıktan sonraki otuz gün içinde, 11 inci maddede belirtilen prosedür uygulanır.

Tip IB küçük varyasyonlar için bildirim prosedürü

MADDE 9 – (1) Ruhsat sahibi tarafından 17 nci maddeye istinaden hazırlanan ilgili kılavuzlarda koşulları belirtilmiş olan Tip IB küçük varyasyon için Ek-4'te liste halinde belirtilen belgeleri içeren bir bildirim Kuruma sunulur. Bildirimin bu fıkrada belirtilen gereklilikleri karşılması halinde, Kurum tarafından geçerli bir bildirim alındığı ruhsat sahibine bildirilir.

(2) Kurum tarafından geçerli bir bildirim alındığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra otuz gün içinde ruhsat sahibine olumsuz bir görüş bildirilmezse, bildirim Kurum tarafından kabul edilmiş sayılır. Bildirimin Kurum tarafından kabul edildiği durumlarda, 11 inci maddede belirtilen prosedür uygulanır.

(3) Kurum tarafından bildirim kabul edilemeyeceğine karar verilmesi durumunda, olumsuz görüşün gerekçeleri belirtilerek ruhsat sahibine bildirilir. Ruhsat sahibi, olumsuz görüşü aldıktan sonra otuz gün içerisinde, görüşte belirtilen gerekçeleri göz önüne alarak Kuruma düzeltilmiş bir bildirim gönderebilir. Ruhsat sahibi, görüşte belirtilen gerekçeleri göz önüne alarak bildirim uygun şekilde düzeltmezse, bildirim reddedilmiş kabul edilir.

(4) Düzeltilmiş bir bildirim sunulduğu durumlarda, Kurum bildirim aldıktan sonra otuz gün içinde değerlendirir ve 11 inci maddede belirtilen prosedür uygulanır.

(5) Çeşitleme içermeyen ve Tip II büyük varyasyon içeren bir grupta Tip IB küçük varyasyon talebinin sunulduğu durumlarda bu madde geçerli olmayıp 10 uncu maddede yer alan prosedür geçerli olur. Çeşitleme içeren bir grupta Tip IB küçük varyasyon talebinin sunulduğu durumlarda bu madde geçerli olmayıp 13 üncü maddede yer alan prosedür geçerli olur.

Tip II büyük varyasyonlar için başvuru prosedürü

MADDE 10 – (1) Ruhsat sahibi tarafından 17 nci maddeye istinaden hazırlanan ilgili kılavuzlarda koşulları belirtilmiş olan Tip II büyük varyasyon için Ek-4'te liste halinde belirtilen belgeleri içeren başvuru Kuruma sunulur. Başvurunun bu fıkrada belirtilen gereklilikleri karşılması halinde, Kurum tarafından geçerli bir Tip II büyük varyasyon başvurusu alındığı ruhsat sahibine bildirilir.

(2) Kurumca geçerli bir başvuru alındığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra altmış gün içerisinde değerlendirilerek ruhsat sahibine görüş bildirilir. Kurum tarafından, acil hallerde bu süre kısaltılabilir veya Ek-5'te belirtildiği şekilde terapötik endikasyonlarda değişiklik yapılması veya yenilerinin eklenmesi ile ilgili varyasyonlar için veya 7 nci maddenin ikinci fıkrasının (c) bendinde belirtildiği şekilde varyasyonların gruplandırılması için bu süre doksan güne kadar uzatılabilir.

(3) İkinci fıkrada belirtilen süre içerisinde, Kurum ruhsat sahibinden Kurum tarafından belirlenen süre içerisinde ek bilgi ve belge sağlamasını talep edebilir. Bu durumda bu ek bilgi ve belgeler Kuruma gönderilinceye kadar prosedür beklemeye alınır ve Kurum ikinci fıkrada belirtilen süreyi uzatabilir.

(4) Kurumun değerlendirmesinin sonuçlanmasını takiben otuz gün içinde, 11 inci maddede belirtilen prosedür uygulanır.

(5) Çeşitleme içeren bir grupta Tip II büyük varyasyon talebinin sunulduğu durumlarda bu madde geçerli olmayıp 13 üncü maddede yer alan prosedür geçerli olur.

Prosedürün sonuçlandırılması

MADDE 11 – (1) Bu maddeye atıfta bulunulan durumlarda, Kurum tarafından aşağıdakiler uygulanır:

a) Varyasyonun onaylandığı ya da reddedildiği ruhsat sahibine bildirilir.

b) Varyasyonun reddedildiği durumlarda, bu reddin gerekçeleri ruhsat sahibine bildirilir.

c) Uygulanabilir olduğu durumlarda, ruhsatname ya da ruhsat sertifikası onaylanan varyasyona uygun olarak Kurum tarafından tadil edilir.

ç) **(Ek:RG-26/12/2023-32411)** Bir beşeri tıbbi ürün için üretim yerinin yurt dışından yurt içine veya yurt içinden yurt dışına değiştirilmesi talebi ile Kuruma sunulan varyasyonların uygun bulunması halinde söz konusu beşeri tıbbi ürün için yeni ruhsat düzenlenir.

Grip aşıları

MADDE 12 – (1) 10 uncu maddedeki hükümlerin istisnası olarak, yıllık güncelleme amacıyla bir grip aşısının etkin maddesinde yapılan değişikliklere ilişkin varyasyonların incelenmesinde ikinci, üçüncü ve dördüncü fıkralardaki prosedür uygulanır:

(2) Ruhsat sahibi tarafından, 17 nci maddeye istinaden hazırlanan ilgili kılavuzlarda koşulları belirtilmiş olan ve Ek-4'te listelenen belgeleri içeren başvuru Kuruma sunulur. Başvurunun bu fıkradaki gereklilikleri karşılması halinde, Kurum tarafından geçerli bir başvuru alındığı ruhsat sahibine bildirilir.

(3) Kurum sunulan başvuruyu değerlendirir. Gerekli görüldüğünde, Kurum tarafından değerlendirmenin tamamlanması için ruhsat sahibinden ek bilgi ve belgeler talep edilebilir.

(4) Geçerli bir başvuru alındığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra kırk beş gün içerisinde değerlendirme tamamlanarak 11 inci maddede belirtilen prosedür uygulanır. Ek bilgi ve belgelerin talep edildiği tarihten bu verilerin Kuruma sunulduğu tarihe kadar başvuru beklemeye alınır.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Özel Prosedürler

Çeşitleme

MADDE 13 – (1) Çeşitleme başvurusu için Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine uygun olarak yeni bir ruhsat başvurusu yapılır.

(2) Çeşitleme başvurusu, yeni bir ruhsat başvurusu gibi değerlendirilir. Deđerlendirme sonucu uygun bulunan başvurular için ayrı bir ruhsat düzenlenir.

(3) **(Ek:RG-26/12/2023-32411)** Çeşitleme başvurusunda bulunan beşeri tıbbi ürün için çeşitleme başvurusuna ilgi mevcut ruhsatın iptal edilmesinin talep edildiği durumlarda, çeşitleme başvurusunun ruhsatlandırma süreci, ruhsat başvurusunun ön değerlendirmesinin kabulünün başvuru sahibine resmi olarak bildirilmesi ile birlikte başlatılır.

İnfluenza (grip) ile ilgili pandemik durum

MADDE 14 – (1) Grip virüsü ile ilgili pandemi durumunun Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınması veya Bakanlık tarafından kabul edilmesi halinde, bir grip aşısının varyasyonu, belirli klinik dışı veya klinik veriler eksik iken istisnai ve geçici olarak Kurum tarafından kabul edilebilir.

(2) Varyasyonun birinci fıkraya göre kabul edilmesi durumunda, ruhsat sahibinin eksik olan klinik dışı ve klinik verileri Kurum tarafından belirlenen süre içerisinde Kuruma sunması gerekir.

Acil güvenlik kısıtlamaları

MADDE 15 – (1) Beşeri tıbbi ürünlerde halk sağlığı açısından risk bulunan ve acil güvenlik kısıtlamalarının uygulamaya koyulmasını gerektiren durumlarda, ruhsat sahibi kendi inisiyatifi ile acil güvenlik kısıtlamalarını uygulamaya koyar ve derhâl Kurumu bilgilendirir. Kurum bu bilgilerin alınmasından itibaren yirmi dört saat içerisinde herhangi bir geri bildirimde bulunmaz ise acil güvenlik kısıtlamaları tüm sorumluluk ruhsat sahibinde olacak şekilde kabul edilmiş sayılır.

(2) Beşeri tıbbi ürünlerde halk sağlığı açısından risk teşkil eden bir durumun ortaya çıkması halinde, Kurum tarafından ruhsat sahibine acil güvenlik kısıtlamaları getirilir.

(3) Acil güvenlik kısıtlamasının ruhsat sahibi tarafından uygulamaya konması veya Kurum tarafından getirilmesi durumunda, ruhsat sahibi tarafından bu doğrultuda varyasyon başvurusu acil güvenlik kısıtlamasının başlangıç tarihini takip eden on beş gün içerisinde Kuruma sunulur.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Varyasyonların Uygulamaya Geçilmesi

Varyasyonların uygulamaya geçilmesi

MADDE 16 – (1) Tip IA küçük varyasyonlar için, 8 inci maddede belirtilen prosedür tamamlanmadan önce uygulamaya geçilebilir. Bir veya birden çok Tip IA küçük varyasyonla ilgili

bildirim reddedildiği durumlarda, ruhsat sahibi, Kurum tarafından 11 inci maddeye göre varyasyonun reddedildiğinin bildirildiği tarihten itibaren ilgili varyasyonu veya varyasyonları uygulamayı derhâl durdurur.

(2) Tip IB küçük varyasyonlar için yalnızca 9 uncu maddeye göre bildirim Kurum tarafından onaylandığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra veya 9 uncu maddenin ikinci fıkrasına göre bildirim kabul edilmiş sayılacağı süre sonunda uygulamaya geçilebilir.

(3) Tip II büyük varyasyonlar için, yalnızca 10 uncu maddeye göre başvurunun Kurum tarafından onaylandığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra uygulamaya geçilebilir. Ancak Kurum, halk sağlığını etkileyen pandemi ve benzeri durumlarda, beşeri tıbbi ürünün halka erişimini kolaylaştırmak amacı ile Tip II büyük varyasyon başvurularının uygulamaya geçilmesi hususunda ek düzenlemeler getirebilir.

(4) Çeşitleme, yalnızca Kurum tarafından Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği hükümleri doğrultusunda yeni bir ruhsat ve satış izni verildiği ruhsat sahibine bildirildikten sonra uygulamaya geçilebilir.

(5) Güvenlilik sorunlarıyla ilişkili acil güvenlilik kısıtlamaları ve buna bağlı varyasyonlar Kurum ve ruhsat sahibi tarafından birlikte belirlenen bir süre içerisinde uygulamaya geçilir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Çeşitli ve Son Hükümler

Kılavuz

MADDE 17 – (1) Kurum gerekli olduğu durumlarda ve özellikle;

- a) Varyasyonlar için başvuru şartları ve sunulması gereken belgeler,
- b) Çeşitleme başvuruları ile varyasyon başvurularının karşılaştırılarak sınıflandırılması, hakkında uyulacak genel ilkeleri kılavuz halinde yayımlar.

(2) Kurum gerekli gördüğü durumlarda bu Yönetmeliğin uygulanmasına yönelik ek kılavuzlar veya tebliğler yayımlar.

Güven

MADDE 18 – (1) Karşılaştırılabilir standartlara sahip diğer ilaç otoriteleri veya bölgesel veya uluslararası kuruluşlar tarafından yapılan önceki değerlendirmeler dikkate alınabilir.

Onay sonrası piyasaya sunum (Değişik başlık:RG-26/12/2023-32411)

MADDE 19 – (1) Barkod değişikliğine neden olan varyasyonlarda ruhsat sahibinin talebi olması halinde; barkod değişikliğine neden olan varyasyonun onaylandığı tarihten sonra altı ay süre ile eski barkodlu ürünlerin üretilmesine ve piyasaya sunulmasına izin verilir. Bu durumdaki ürünlerin üretim bildirimlerine ilişkin kontrol işlemleri İlaç Takip Sistemi üzerinden gerçekleştirilir. Bu ürünler, miatları doluncaya kadar piyasada bulunabilir.

(2) **(Ek:RG-26/12/2023-32411)** Çeşitleme başvurusunda bulunan beşeri tıbbi ürün için çeşitleme yapılan mevcut ruhsatın iptal edilerek yeni ruhsatın düzenlendiği durumlarda ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski ruhsata ait barkodlu ürünlerin aynı barkod ile üretilmesine ve piyasaya sunulmasına izin verilir. Bu durumdaki ürünlerin üretim bildirimlerine ilişkin kontrol işlemleri İlaç Takip Sistemi üzerinden gerçekleştirilir. Bu ürünler, miatları doluncaya kadar piyasada bulunabilir.

Gizlilik

MADDE 20 – (1) Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak varyasyonlarda ruhsat sahibi tarafından Kuruma sunulan bilgiler gizlidir. Bu gizlilik Kurum tarafından korunur.

Sürekli izleme

MADDE 21 – (1) Kurum tarafından talep edilmesi durumunda ruhsat sahibi, ilgili varyasyonun uygulamaya geçilmesi ile ilgili talep edilen tüm bilgileri geciktirmeden ibraz eder.

Cezai hükümler

MADDE 22 – (1) Bu Yönetmelik hükümlerine uymayanlar hakkında 26/9/2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu ve ilgili diğer mevzuat hükümleri uygulanır.

(2) Varyasyonun uygulanmamasının ilgili beşeri tıbbi ürün için kalite, güvenlilik ve etkililik sorunları oluşturduğu durumlarda Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 22 nci maddesi doğrultusunda işlem başlatılır.

Yürürlükten kaldırılan yönetmelik

MADDE 23 – (1) 23/5/2005 tarihli ve 25823 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik yürürlükten kaldırılmıştır.

Atıflar

MADDE 24 – (1) Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmeliğe diğer mevzuat ile yapılan atıflar bu Yönetmeliğe yapılmış sayılır.

Mevcut başvuruların durumu

GEÇİCİ MADDE 1 – (1) Bu Yönetmelik yürürlüğe girmeden önce yapılan ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerdeki varyasyonlara dair başvurular, ruhsat sahibi tarafından aksi talep edilmedikçe başvurunun yapıldığı tarihte yürürlükte olan mevzuat hükümlerine göre değerlendirilir.

Avrupa Birliği mevzuatına uyum

MADDE 25 – (1) Bu Yönetmelik, 24/11/2008 tarihli ve (AT) 1234/2008 sayılı Beşeri Tıbbi Ürünlerin ve Veteriner Tıbbi Ürünlerinin Ruhsat Koşullarında Yapılan Varyasyonların İncelenmesine Dair Komisyon Tüzüğü ve 6/11/2001 tarihli ve 2001/83/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Hakkında Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi dikkate alınarak Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır.

Yürürlük

MADDE 26 – (1) Bu Yönetmelik yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 27 – (1) Bu Yönetmelik hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

(1) 26/12/2023 tarihli ve 32411 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan değişiklik ile Yönetmeliğe 4 üncü maddesinin birinci fıkrasına (ğ) bendinden sonra gelmek üzere (h) bendi eklenmiş ve diğer bent buna göre teselsül ettirilmiştir.

Eklere için tıklayınız

Yönetmeliğin Yayımlandığı Resmî Gazete’nin	
Tarihi	Sayısı
18/12/2021	31693
Yönetmelikte Değişiklik Yapan Yönetmeliklerin Yayımlandığı Resmî Gazetelerin	
Tarihi	Sayısı
1.	26/12/2023
	32411

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, güvenliliğini 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) Gribe 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 gruplandırılabilmesi durumları

(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 güvenlik 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 güvenlik 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.