

## Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği

### BİRİNCİ BÖLÜM

#### Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

##### Amaç

**Madde 1-** Bu Yönetmeliğin amacı; insanda kullanılmak üzere ticarete sunulmak istenen tıbbi farmasötik ürünlerin yeterli etkiye, gerekli emniyete ve uygun kaliteye sahip olmalarını sağlamak üzere, ruhsatlandırma işlemlerinde uygulanacak esas ve usuller ile ruhsatlandırılmış tıbbi farmasötik ürünlere ilişkin uygulamaları belirlemektir.

##### Kapsam

**Madde 2-** Bu Yönetmelik, imal edilen veya ithal edilen tıbbi farmasötik ürünler ile bunlar için ruhsat başvurusunda bulunan ve/veya ruhsat verilmiş olan gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

##### Hukuki dayanak

**Madde 3-** Bu Yönetmelik; 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu'na, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun 3 üncü maddesine ve 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname'nin 43 üncü maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

##### Tanımlar

##### Madde 4- Bu Yönetmelikte geçen;

- a) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,
- b) Ruhsatlı tıbbi farmasötik ürün: Kanuna ve bu Yönetmeliğe göre Bakanlıkça tescil edilmiş, kullanıma hazır şekilde, özel bir ambalajda ve belirli bir isim ile ticarete sunulacak tıbbi farmasötik ürünü,
- c) Tıbbi farmasötik ürün: Bir hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonunu,
- d) Etkin madde: Bir tıbbi farmasötik ürünün terkinde yer alan ve terapötik etkiyi oluşturan maddeleri,
- e) Yardımcı madde: Bir tıbbi farmasötik ürünün terkinde yer alan ve terapötik etkiyi oluşturan maddeler dışında kalan her türlü maddeleri,
- f) Başlangıç maddeleri: Bir tıbbi farmasötik ürünün üretiminde kullanılan, ambalaj malzemeleri dışındaki her türlü maddeleri,
- g) Ambalaj malzemesi: Bir tıbbi farmasötik ürünün ambalajlanmasında kullanılan, sevki ve dağıtım malzemeleri dışındaki her türlü malzemeyi,
- h) Bitmiş ürün: Bütün üretim aşamalarından geçmiş, son ambalajı içinde kullanıma hazır tıbbi farmasötik ürünü,
- i) Kanun: 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu'na,
- j) Ruhsatlandırma: Bir tıbbi farmasötik ürünün tababete kullanılmak üzere ticarete sunulabilmesi için Bakanlıkça yapılan inceleme ve tescil işlemlerini,
- k) Ruhsat: Bir tıbbi farmasötik ürünün belirli bir formül ile belirli bir farmasötik form ve dozda, kabul edilen ürün bilgilerine uygun olarak üretilip ticarete sunulabileceğini gösteren, Bakanlıkça düzenlenen izin belgesini, ifade eder.

### İKİNCİ BÖLÜM

#### Başvuru, Değerlendirme ve Ruhsat

##### Başvuru

**Madde 5-** Bir tıbbi farmasötik ürüne ruhsat almak isteyen gerçek ve tüzel kişiler, Bakanlığın ruhsat verebilmek için talep ettiği ve EK'de gösterilen bilgi ve belgeleri, bu Yönetmelik'te öngörüldüğü şekilde hazırlayarak bir başvuru dilekçesi ekinde Bakanlığa sunmak zorundadır.

##### Ruhsat başvurusunda bulunabilecek yetkililer

**Madde 6-** Kanun'un 5 inci maddesi gereğince, bir tıbbi farmasötik ürünü ticarete sunmak üzere ruhsat almak isteyen kişilerden;

- a) Gerçek kişilerin tıp, eczacılık veya kimya bilim dallarına ait bir mesleğe ve Türkiye'de mesleğini icra etme yetkisine sahip olmaları,

b) Tüzel kişilerin, (a) bendinde belirtilen vasıfları taşıyan ve kendi ürünleri hakkında Bakanlık taleplerine cevap verebilecek bilgi birikimi ve deneyimi olan birini sorumlu kişi olarak istihdam etmeleri,

**şarttır.**

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

#### **Personel ve tesis şartı**

**Madde 7-** Bir tıbbi farmasötik ürünün ticarete sunulması amacıyla kendilerine ruhsat verilecek kişiler, 28 inci maddede belirtilen yükümlülükleri yerine getirmek üzere, en az bir kalifiye personele ve ürünü uygun şekilde depolayacak ve dağıtımını sağlayacak tesise sahip olmak zorundadır.

#### **Başvuruda sunulması gereken doküman**

**Madde 8-** Bir tıbbi farmasötik ürüne ruhsat almak üzere yapılan başvuru dilekçesi ekinde aşağıda belirtilen bölümlerle ilgili kapsamlı ve yeterli bilginin ve dokümanın bulunması zorunludur:

##### 1) Dosya özeti

A-İdari Bilgiler

B-Kısa Ürün Bilgileri (KÜB)

C-Ürün ve Üreticiye Ait Ek Bilgiler

##### 2) Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler

A-Terkibi

B-Üretim Metodu

C-Başlangıç Maddelerinin Kontrolü

D-Ara Ürün Kontrolleri

E-Bitmiş Ürün Kontrolleri

F-Stabilite

G-Biyoyararlık/Biyoesdeğerlik

H-Diğer Bilgiler

##### 3) Farmakolojik, Toksikolojik Doküman

A-Tek Doz/Tekrarlanan Doz Toksisite

B-Üreme Fonksiyonuna Etkileri

C-Embriyofetal ve Perinatal Toksisite

D-Mutajenik Potansiyel

E-Karsinojenik Potansiyel

F-Farmakodinami

G-Farmakokinetik

H-Lokal Tolerans (Toksisite)

I-Diğer Bilgiler

##### 4) Klinik Doküman

A-Klinik Farmakoloji

B-Klinik Çalışmalar

C-Diğer Bilgiler.

#### **Kısaltılmış başvurular**

**Madde 9-** Aşağıda belirtilen durumların yeterince belgelenmesi ve desteklenmesi halinde, tıbbi farmasötik ürüne ait farmakolojik ve toksikolojik test sonuçlarının veya klinik çalışmaların başvuru ekinde sunulması gerekmektedir:

a) Ürünün, Bakanlıkça daha önce ruhsatlandırılmış bir diğer türünde tamamen aynı (etkin maddeler açısından aynı kalitatif ve kantitatif terkibe sahip, aynı farmasötik formda, aynı yoldan kullanılan ve gerektiğinde ilgili yönetmeliğe göre biyoesdeğerliği kanıtlanmış) olması,

b) Yayınlanmış literatüre referans yapılmak suretiyle etkin madde/maddelerin bilinen bir etkinliğe, kabul edilebilir bir emniyete ve yerleşmiş bir tıbbi kullanıma sahip olduğunun isbatlanması.

Bu durumlarda, başvuru sahibi, ürünün etkinlik ve emniyetine ilişkin yayınlanmış literatür bilgilerini başvuru ekinde sunmak zorundadır.

#### **Ruhsatlandırılmış etkin maddeler için farklılandırılmış ürün başvuruları**

**Madde 10-** Ruhsat talep edilen ürünün, daha önce ruhsatlandırılmış bir diğer ürün ile aynı etkin maddeyi/maddeleri içermesine rağmen, bentzeri olduğu üründen farklı bir endikasyonda, farklı bir uygulama yoluyla ve farklı bir dozda kullanılması halinde, bu kullanıma uygun farmakolojik ve toksikolojik testlere ve/veya uygun klinik çalışmalara ait sonuçların başvuru ekinde sunulması zorunludur.

Bilin n, ancak   ana kadar tedavi amacıyla kullanılmamış olan etkin maddeleri içeren yeni tıbbi farmasötik ürünler için, bu kombinasyon ile yürütülmüş farmakolojik ve toksikolojik testler ile klinik araştırmalara ait sonuçların sunulması zorunludur. Ancak, her bir etkin madde için tek tek bu bilgilerin verilmesi gerekli olmayabilir.

### **Başvuru sahibinin sorumluluğu**

**Madde 11-** Bir tıbbi farmasötik ürün için yapılan ruhsat başvuru dilekçesi ekinde ürüne ilişkin olarak verilen bütün bilgiler doğru, denenmiş ve kesinleşmiş bilgiler olmalıdır. Başvuruyu yapan; verdiği bilgi ve belgelerin doğruluğundan, metodların uygulanabilir, tekrarlanabilir ve gerekli hassasiyette olmasından sorumludur.

### **Başvurunun iadesi**

**Madde 12-** Bir tıbbi farmasötik ürüne ruhsat almak üzere Bakanlığa yapılan başvuru eklerinin Bakanlığa yapılan ilk incelemesinde;

- a) Başvuru sahibinin Kanun ve bu Yönetmelik'te öngörülen vasıflara sahip olmaması,
- b) Başvuru eklerinin bu Yönetmelik'te öngörülen formata uygun hazırlanmamış ve/veya sunulmamış olması,
- c) Başvuru ekinde sunulan bilgi ve belgelerin eksik olması veya ürünle ilgili olmaması,
- d) İmalat yerinin, ürünün üretimini yapmaya uygun olmaması, durumlarının tesbiti halinde başvuru usulden reddedilerek sahibine iade edilir.

### **Ruhsatlandırma kriterleri**

**Madde 13-** Bir tıbbi farmasötik ürüne ruhsat verilir iken, ürünle ilgili olarak, Bakanlığa dikkate alınacak kriterler şunlardır:

- a)  ng r len kullanım şartlarındaki etkinliği kanıtlanmış olmalıdır.
- b) Farklı hasta grupları (yaş, cins gibi) dikkate alınarak, öngörülen kullanım şartlarındaki emniyeti kanıtlanmış olmalıdır.
- c) Ticarete sunulmasında fayda bulunmalıdır.
- d) Uygun teknik ve farmasötik özelliklere sahip olmalıdır.
- e) Fiyatı uygun olmalıdır.

### **Başvuruların değerlendirilmesi**

**Madde 14-** Bir tıbbi farmasötik ürünün etki, emniyet ve kalitesini kanıtlayan ve bilimsel ve teknolojik açıdan incelemeye esas teşkil edecek olan bilgi ve doküman değerlendirilirken řu hususlar gözetilir:

- a)  r n n etkinlik ve emniyetini belirlemek amacıyla tasarlanmış ve yapılmış klinik çalışmalar ve klinik- farmakolojik incelemeler, o ürünün kullanımı için öngörülen terapötik endikasyonda ve normal kullanma şartlarındaki etki ve emniyetini ortaya koymalıdır.
- b) İnsanlardaki farmakodinamik etkinin gösterilmiş olması, tek başına herhangi bir terapötik etki potansiyelini doğrulamaya yeterli değildir.
- c)  r n n normal kullanım şartlarındaki etki ve emniyeti hakkındaki beyanlar, eğer bilimsel olarak desteklenemiyorsa geçerli sayılmaz.
- d)  r n n terapötik etkinliği ve emniyeti konusundaki verilerin, değişik uzman araştırmacılar tarafından yapılan yayımlanmış çalışmalar ile desteklenmesinin ve doğrulanmasının değerlendirme açısından önemi vardır.
- e)  r ne ait formülasyonunun doğruluğu ve imalatçısı tarafından ürünün kontrolünde kullanılan yöntemlerin uygulanabilirliğinin tesbiti için gerekli laboratuvar analizleri Bakanlığa yapılır. Bakanlık, kendisi tarafından yapılması mümkün olmayan kontrollerin uygun bir yerde yaptırılmasını başvuru sahibinden talep eder.
- f)  r n n öngörülen raf ömrü süresince, belirlenen spesifikasyonlara uyduğu konusunda yeterli ve kanıtlayıcı çalışmaların yapılmış olması gerekir.

Başvuru ekindeki belgelerin ürün hakkında yeterli bilgiyi sağlamadığı durumlarda, başvuru sahibinden daha ileri çalışmalar veya güncel bilgiler talep edilir. Gerekli hallerde başvuru sahibinden s zli ve/veya yazılı görüş istenir.

**Madde 15-**  zel terapötik endikasyona (nadir ve hayati önem taşıyan hastalıklar için etkiye) sahip tıbbi farmasötik ürün başvurularının değerlendirilmesinde;

- a) Kullanım endikasyonlarının çok nadir olması sebebiyle, ürünün etkinlik ve emniyetine ilişkin kapsamlı bir çalışmanın mümkün olmaması veya,
- b) Mevcut bilimsel imkanlar çerçevesinde kapsamlı bir bilginin sağlanamaması veya,
- c) Bu bilginin toplanmasının genel etik kurallara ters düşüyor olması,

sebepleriyle, başvuru sahibinin ürünün normal kullanım şartlarındaki etkinlik ve emniyeti konusunda kapsamlı bilgi sunmadığını kanıtlaması halinde, ruhsatın verilmesi aşağıdaki koşullarla kabul edilebilir:

- 1) Söz konusu tıbbi farmasötik ürünün sadece reçete ile kullanılabilir ve bazı durumlarda sadece tıbbi kontrol altında ve/veya hastanelerde uygulanır.
- 2) Ambalaj bilgileri ve her türlü tıbbi bilgilendirme, söz konusu ürün hakkında bazı konularda yeterli bilgi bulunmadığına dikkati çekecek tarzda olmalıdır.

### **Ruhsat talebinin reddi**

**Madde 16-** Bir tıbbi farmasötik ürünün ruhsatlandırılması için Bakanlığa yapılan başvurunun değerlendirilmesi sonucunda müstahzarın;

- a) Normal kullanma şartlarında zararlı etkisinin olduğu (potansiyel riskin tedavi etkisinden fazla olduğu),
- b) Terapötik etkisinin yetersiz olduğu veya bunun yeterli şekilde kanıtlanamadığı,
- c) Biyoyararlanımının yeterli olmadığı (gerekli görülen ürünler için),
- d) Ticarete sunulmasında fayda bulunmadığı,
- e) Kalitatif ve Kantitatif formülünün, başvuruda bildirilene uygun olmadığı,
- f) Bildirilen kontrol yöntemleri uygulandığında sonuç alınmadığı veya spesifikasyonlarının beyan edilen kabul edilebilir limitlerin dışında bulunduğu hususunda başvuru sahibinin ikaz edilmesine rağmen ikinci kez yapılan kontrollerde de uygunsuzluğun devam ettiği, tesbit edilirse başvuru reddedilir.

### **Bildirim ve itiraz**

**Madde 17-** Ruhsat başvurusunun reddi halinde karar gerekçeli olarak başvuruyu yapana bildirilir. Başvuru sahibinin karara itiraz hakkı vardır. İtirazın görüşülmesi sırasında, gerekli görülür ise, başvuru sahibine yazılı ve/veya sözlü açıklama ve savunma hakkı verilir.

### **Ruhsat verme ve ruhsatın muhtevası**

**Madde 18-** Başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgi ve belgelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi sonucunda, bu Yönetmelik'te öngörülen hususlara uygun olduğu tesbit edilen tıbbi farmasötik ürüne ruhsat düzenlenir.

Ruhsat; Bakanlıkça kabul edildiği üzere, ürünün adını, farmasötik şeklini, dozunu, ambalaj cinsini, ambalaj miktarını, kullanım yolunu, raf ömrünü, ürünü imal veya ithal etmekten ve/veya ticarete sunmaktan sorumlu kişiyi, imalatçısının adını, reçeteli/reçetesiz satışını, tescil tarihini ve tescil numarasını gösterir.

### **Kanuni satış şekli**

**Madde 19-** Bir tıbbi farmasötik ürüne ruhsat verilirken ürünün reçeteli veya reçetesiz satılacağına da karar verilir.

Aşağıda belirtilen kriterler içerisinde değerlendirilebilecek olan ürünlerden;

- a) Hekim tavsiye ve kontrolü olmadan kullanıldığında, doğru kullanılsa bile, doğrudan veya dolaylı olarak bir risk yaratma ihtimali taşıyanlar,
- b) Sıklıkla yanlış ve yanlış olarak kullanılan ve dolayısıyla sağlığa doğrudan veya dolaylı zarar vermesi muhtemel olanlar,
- c) Etkisi ve/veya yan etkileri sebebiyle takip edilmesi gerekli görülenler,
- d) Parenteral olarak uygulanacak olanlar,
- e) Uluslararası anlaşmalarla narkotik veya psikotropik olarak sınıflandırılmış bir maddeyi ihtiva edenler,
- f) Doğru kullanılmaması halinde bağımlılık oluşturma potansiyeli bulunan veya kanun dışı amaçlar için kullanılacak olanlar,
- g) Farmasötik özelliği veya yeni oluşu sebebiyle veya toplum sağlığı açısından sadece hastane şartlarında yapılabilecek tedaviye mahsus olanlar,

reçete ile satılması mecburi ürün olarak ruhsatlandırılır.

Bu değerlendirmeler sırasında, ürünün maksimum tek dozu, maksimum günlük dozu, dozajı, farmasötik formu gibi unsurlar da dikkate alınır.

### **Hastanede kullanılacak ürünler**

**Madde 20-** Reçeteye tabi ürünlerden, kullanımı hastane şartlarını gerektirenlerin ambalajları üzerinde bu konuda bir uyarı yer almalıdır.

### **Satış şeklinin değiştirilmesi**

**Madde 21-** Bakanlık, ortaya çıkan yeni sonuçların değerlendirilmesi ve uygun görülmesi halinde, evvelce reçeteli veya reçetesiz satılmak üzere ruhsat verdiği ürünün kanuni satış şeklini değiştirebilir. Değişiklik, ürün ruhsatının yenilenmesi sırasında yapılabileceği gibi, uygun veri veya kanıtlar elde edildiği takdirde, her zaman yapılabilir.

### **Özel reçeteye tabi ürünler**

**Madde 22-** Uluslararası anlaşmalar ile narkotik ve/veya psikotropik olduğu belirlenen bir maddeyi ihtiva eden ürünlerin, Bakanlıkça uygulamaya konulmuş bulunan özel reçetelere tabi olup.

olmayacağı, bağımlılık potansiyeli ve suistimal riski yanısıra, formülasyonu, birim dozajdaki ve ambalajdaki madde miktarı dikkate alınarak belirlenir.

Bir tıbbi farmasötik ürünün özel reçete ile saulmasına karar verilmesi halinde, bu husus ruhsatında yer alır.

### **Ruhsatın geçerlik süresi**

**Madde 23-** Bir tıbbi farmasötik ürün için Bakanlıkça verilen ruhsatın geçerlik süresi beş yıldır. Bakanlık tarafından 24 öncü maddeye göre yapılacak inceleme sonucunda, uygun görülmesi halinde, bu süre beş yıllık aralarla yenilenir.

Ruhsat sahibi süre bitiminden en az altı ay önce yenileme işlemi için Bakanlığa başvurmak zorundadır. Bakanlıkça incelemenin süresi içinde bitirilemediği durumlarda, aksine bir duyuru olmadıkça, ruhsat sahibi ürünün ticarete verilmesine devam eder.

Süresi içinde başvurusu yapılmayarak yenilenmeyen ruhsat Bakanlıkça iptal edilir.

### **Ruhsatlı ürünlerin yeniden değerlendirilmesi**

**Madde 24-** Ruhsatlı tıbbi farmasötik ürünlere ait kısa ürün bilgileri (KÜB) güncel literatür bilgileri, uluslararası ve ulusal otoritelerin duyuruları, bilimsel çalışma sonuçları ve sağlık otoritelerinin almış olduğu tedbirler çerçevesinde etki ve emniyet açısından yeniden değerlendirilmeye alınır. Bu değerlendirme sonucunda Bakanlık;

- a) Ürünün satışına devam edilmesine izin verebilir.
- b) KÜB'ün yeniden düzenlenmesini veya değişiklik yapmasını ruhsat sahibinden ister.
- c) Ürünün ruhsatını iptal etme yoluna gider.

### **Ruhsatın askıya alınması**

**Madde 25-** Ruhsatlı tıbbi farmasötik ürün ile ilgili olarak aşağıdaki durumlardan birinin tesbiti halinde, ürüne ait ruhsat Bakanlıkça askıya alınır:

- 1) Normal kullanım şartlarında zararlı etkilerinin ortaya çıkması,
- 2) Terapötik etkisinin olmadığının tesbiti (tedaviden sonuç alınamaması),
- 3) Ruhsata esas olandan farklı bir formülasyon ile üretim yapılması,
- 4) Ruhsata esas formül, doz, farmasötik form, ambalaj ve prospektüs bilgilerinde Bakanlığın bilgisi ve/veya onayı dışında değişiklik yapılması,
- 5) Bitmiş ürün üzerinde yapılması gereken ve ruhsata esas başvuruda belirtilmiş olan kontrollerin yapılmıyor olması,
- 6) Kontrol metodlarının kabul edilen teknik ve standartlara göre güncelleştirilmemiş olması,
- 7) Hatalı üretimin tekrarlanması,
- 8) Ruhsat sahibinin ürünle ilgili olarak Bakanlık talimatlarına ve uyarılarına cevap vermemesi,
- 9) Ruhsat sahibinin adresinin tesbit edilememesi,
- 10) Üretim yeri ve ürünle ilgili olarak kanun ve yönetmelikler ile belirlenmiş diğer hükümlere uygunsuzluğun tesbit edilmiş olması.

### **Ruhsatın iptali**

**Madde 26-** Aşağıda belirtilen durumlardan birinin mevcudiyeti halinde tıbbi farmasötik ürün için verilmiş bulunan ruhsat iptal edilir:

- 1) Normal kullanım şartlarında zararlı olduğunun kanıtlanması,
- 2) Terapötik etkisinin olmadığının kanıtlanması,
- 3) Ruhsat sahibinin kendi arzusu ile üretimden vazgeçmesi,
- 4) Ruhsatın geçerlik süresinin dolmuş olmasına rağmen yenilenme başvurusunun yapılmamış olması,
- 5) Diğer sebeplerle ruhsatı askıya alınan ürünler hakkında ruhsat sahibi tarafından en geç altı ay içinde cevap verilmemiş olması.

### **Üretimin durdurulması**

**Madde 27-** Ruhsatı askıya alınan ve/veya iptal edilen bir tıbbi farmasötik ürünün üretimi durdurulur. Dağıtımda ve satışta olanlar hakkındaki karar, ruhsatın askıya alınma ve/veya iptali gerekçesi dikkate alınarak, Bakanlıkça yapılır.

### **Ruhsat sahibinin sorumluluğu**

**Madde 28-** Ruhsat sahibi, ruhsatına sahip olduğu ürünle ilgili olarak aşağıdaki hususlarda Bakanlığa karşı sorumludur:

- a) Ürünün, başvuru ekinde verilen ve Bakanlıkça kabul edilen spesifikasyonlara uygun olarak üretilmesi,
- b) Üreticinin, ürün üzerinde yapılması gereken kontrolleri uygun şekilde ve düzenli olarak uygulamasının garanti altına alınması,
- c) Teknik ve bilimsel gelişmeleri takip ederek ürünün herkesçe kabul edilen bilimsel metodlarla test edilmesine imkan verecek düzenlemelerin yapılması,
- d) Ürünün doğru ve emniyetli kullanımını sağlayacak şekilde müstahzar bilgilerinin güncelleştirilmesi,

e) Ürünün terkib, farmasötik form, raf ömrü, ambalaj ve prospektüsü gibi konularda yapılacak değişikliklerin gerekçeli olarak ve kanıtlayıcı doküman ile öncelikli olarak Bakanlığa bildirilmesi,  
f) İmalat prosesi ve test metodlarında yapılacak değişikliğin, gerektiğinde validasyon çalışmalarına ilişkin sonuçlar ile birlikte, gerekçeli olarak Bakanlığa bildirilmesi,

g) Ürün hakkında Bakanlıkça talep edilen hususlara cevap verilmesi (makul sürede),

h) Ürünün piyasaya verilmesini müteakip etki, emniyet ve kalite yönünden izlenmesi ve bulguların değerlendirilmesi,

i) Tıbbi farmasötik ürünlerle ilgili olarak Bakanlıkça uygulamaya konulan düzenleyici mevzuatın gereklerinin yerine getirilmesi.

#### **İlan**

**Madde 29-** Bakanlıkça ruhsat verilen veya ruhsatları iptal edilen tıbbi farmasötik ürünlerin isimleri, ruhsat sahibinin adı ve ruhsat numaraları Resmî Gazete'de ilan olunur.

## **ÜÇÜNCÜ BÖLÜM**

### **Üretim ve Satış**

#### **Üretim yerleri**

**Madde 30-** Tıbbi farmasötik ürünlerin üretimi, ancak Bakanlıkça imalat izni verilmiş yerlerde yapılır. Ayrıca söz konusu müstahzarın farmasötik formu dikkate alındığında, imalatçının, bu formdaki ürünleri "İyi İmalat Uygulamaları" (GMP) doğrultusunda üretebilecek ve kontrolünü yapacak yeterli kapasitede tesise, teçhizata ve personel ile uygun teknolojiye ve laboratuvar imkanlarına sahip olduğu Bakanlıkça tesbit edilmiş ve onaylanmış olmalıdır.

İmalatı bir başka ülkede yapılan ürünler için;

a) İmalatçı firmanın kendi ülkesinde söz konusu tıbbi ürünü üretmeye yetkili olduğuna,

b) İyi İmalat Uygulamalarına (GMP) uygun üretim yaptığına ve bu doğrultuda teftiş edildiğine dair, üretildiği ülke resmi sağlık otoritesince onaylı belgenin, ruhsat başvurusu ekinde sunulması zorunludur.

Bakanlık, ürünün kalitesi açısından gerekli görürse, yurt dışı üretimin yapıldığı tesisleri ziyaret ederek, üretim ve kontrol faaliyetlerini yerinde denetleyebilir. Bu denetimin yapılacağı hem imalatçıya hem de imalatçının bulunduğu ülkenin ilgili resmi mercilerine önceden bildirilir.

#### **Fason üretim ve kontrol**

**Madde 31-** Başvuru sahibinin imalatçı olmama... durumunda, başvuru sahibi 30 uncu maddede öngörülen şartlara sahip bir imalatçı ile yaptığı fason üretim sözleşmesini başvurusuna eklemek durumundadır.

Üretimin belirli basamaklarının veya kontrol işlemlerinin bir bölümünün farklı yerlerde yapılması halinde, bu durum başvuruda bildirilmelidir. Bu yerlerin Bakanlıkça onaylı olması zorunludur. İşlemleri yapacak olan üretim ve/veya kontrol yerleri ile başvuru sahibi arasında düzenlenen ve sorumlulukları belirleyen sözleşme başvuru ekinde sunulmalıdır.

#### **Lisans altında üretim**

**Madde 32-** Yurt dışındaki bir firmanın ürettiği ve ticarete sunduğu bir tıbbi farmasötik ürünün lisans altında imal etmek üzere ruhsat almak isteyen başvuru sahipleri, bu Yönetmelik ile öngörülen bilgi ve belgelerin yanı sıra, orijin firma tarafından kendi adlarına düzenlenmiş ve söz konusu ürünü Türkiye'de üreterek satabileceklerine rıza gösteren bir belgeyi de başvuru ekinde Bakanlığa sunmak zorundadırlar. Bakanlık, başvuru sahibine bu suretle verdiği ruhsatta, ürünün lisans altında üretilerek olduğunu belirtir.

#### **Yurt dışında üretilen ürünlerin Türkiye'de satışı**

**Madde 33-** Yurt dışında üretilen bir tıbbi farmasötik ürünün Türkiye'de ticarete sunulması amacıyla ruhsat almak isteyen kişiler, bu Yönetmelik ile öngörülen bilgi ve belgelerin yanı sıra, orijin firmanın kendisine verdiği ve söz konusu ürünün Türkiye'ye ithaline ve satışına rıza gösterdiklerini beyan eden bir belgeyi de Bakanlığa sunmak zorundadırlar.

#### **Ruhsat sahibi değişikliği**

**Madde 34-** Herhangi bir ruhsatlı tıbbi farmasötik ürünü kendi adına üretmek/ürettirmek ve ticarete sunmak isteyen üçüncü kişiler, aşağıdaki belgelerle birlikte Bakanlığa başvurarak kendileri adına ruhsat talep etmek zorundadırlar:

1) Söz konusu ürün için evvelce verilmiş olan ruhsat,

2) Noter huzurunda düzenlenmiş ve taraflar arasında hak devrini gösteren belge,

3) Yeni başvuru sahibi tarafından düzenlenmiş başvuru dosyası ( 9 uncu maddeye göre ).

Bakanlık bu konudaki başvuruyu Kanun ve bu Yönetmelik çerçevesinde değerlendirerek, uygun bulması halinde, yeni başvuru sahibi adına ruhsat düzenler.

**Madde 15-** Ruhsatı alınan bir tıbbi farmasötik ürün için, ilk kez piyasaya verilmesinden önce, satışa sunulacak şekilde iki adet numunenin Bakanlığa sunulması ve satış izni alınması zorunludur. Satış izni alınması zorunluluğu, ürünün ruhsata esas ambalaj ve etiket bilgilerinin ve/veya özelliklerinin değişmesine yol açan işlemler için de geçerlidir.

**Bakanlık**, ürün numunelerini prospektüs ve ambalaj bilgileri, ambalaj türü ve miktarı ile satış fiyatı açısından inceleyerek, Bakanlıkça kabul edilen özelliklere ve bilgilere uygunluğunu belirler. Uygun bulunan ürüne, satışa sunulabileceğine dair izin verir.

## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### Çeşitli ve Son Hükümler

#### Gizlilik

**Madde 36-** Bir tıbbi farmasötik ürüne ruhsat almak üzere başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgiler gizli olup, bu gizliliğin korunması Bakanlığın sorumluluğundadır.

#### Milletlerarası kurallar

**Madde 37-** Ticarete sunulacak tıbbi farmasötik ürünlere verilecek ticari isimlerin seçiminde, Dünya Sağlık Teşkilatı'na belirlenen ve INN (International Non-proprietary Names) isimlerinin korunmasını öngören kuralların dikkate alınması zorunludur.

#### Diğer mevzuat

**Madde 38-** Ruhsatlandırılmak üzere başvurusu yapılan ve/veya ruhsat düzenlenen tıbbi farmasötik ürünler; ambalaj ve etiketleme, tıbbi tanıtım, geri çekme, biyoyararlık ve biyoesdeğerlik konularında, yürürlükte olan yönetmelikler hükümlerine tabidirler.

#### Ek düzenleyici işlemler

**Madde 39-** Bakanlık; 181 sayılı Kanun Hükmünde Kararname'nin 43 üncü maddesinin verdiği yetkiye dayanarak, toplum sağlığının korunması maksadıyla tıbbi farmasötik ürünlerin ruhsatlandırılmasına ilişkin olarak bu Yönetmeliğe ek düzenlemelerde bulunabilir.

#### Üretici değişikliği

**Madde 40-** Ruhsat verilen bir tıbbi farmasötik ürünün imalatçısının değişmesi Bakanlığın onayına bağlıdır. Yeni imalatçının bu Yönetmelik ile belirtilen şartları sağlaması zorunludur.

İmal yeri değişikliği için Bakanlığa yapılacak başvuru dilekçesi ekinde, ürüne ait bütün kimyasal, farmasötik ve biyolojik doküman ile yeni üretici tarafından yürütülmüş validasyon çalışmalarına ilişkin dokümanın, üretim yeri sorumlu müdürünce imzalanmış olarak verilmesi gereklidir.

#### Yerinde denetim ve yükümlülük

**Madde 41-** Bakanlık, ruhsatı talep edilen ürünle ilgili olarak; başvuru sahibinin, depolama alanlarını ve/veya üretim alanlarını, personel imkanlarını ve dağıtım sistemlerini yerinde denetler. Bu denetim sırasında yetkililer, gerekli bilgi ve belgeleri Bakanlığa sağlamak ve göstermek ile yükümlüdür.

**Geçici Madde 1-** Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce ruhsatlandırılmış bulunan tıbbi farmasötik ürünlerin ruhsatının geçerlik süresine ilişkin olarak;

1) Ruhsatlarında beş yıllık inceleme süresine dair şerh verilmiş bulunanlar, bu süre aşılmamış ise ilk yenilenme için Yönetmeliğe uygun olarak süresi içinde,

2) Ruhsatlarında beş yıllık inceleme süresine dair şerh verilmiş olup da yenilenme süresini aşmış olanlar, şerhin verildiği tarihten itibaren 10 uncu yıl içindeki herhangi bir zamanda,

3) Ruhsatlarında bu süreye dair şerh bulunmayanlar ise, Yönetmeliğin yürürlük tarihinden itibaren iki yıl içinde,

Bakanlığa başvurmak zorundadır.

**Geçici Madde 2-** Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce ruhsatlandırılmış bulunan tıbbi farmasötik ürünler için; yürürlük tarihinden itibaren üç yıl içinde, kimyasal, farmasötik ve biyolojik doküman ile KÜB (Kısa Ürün Bilgileri) bu Yönetmeliğe uygun olarak hazırlanır ve ruhsat sahibi tarafından Bakanlığa sunulur.

#### Yürürlük

**Madde 42-** Bu Yönetmelik, yayımı tarihinden bir yıl sonra yürürlüğe girer.

#### Yürütme

**Madde 43-** Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

EK

**Tıbbi Farmasötik Ürünlerin Ruhsatlandırılmaları Amacıyla Bakanlığa  
Sunulacak Dosyalarda Yer Alacak Bilgi ve Belgeler**

## **Bölüm I - DOSYA ÖZETİ**

### **A- İdari Bilgiler**

1. Tıbbi farmasötik ürünün:
  - adı,
  - etkin madde/maddelerin adı ve dozu,
  - farmasötik formu,
  - uygulama yolu,
  - ambalaj miktarı,
2. Farmakoterapötik klasifikasyonu (WHO'nun ATC klasifikasyonu dikkate alınarak)
3. Ambalajın:
  - türü,
  - takdim şekli,
  - uygulamada yardımcı diğer materyal,
4. Başvuru sahibinin adı , adresi, tel-fax numaraları
5. Yetkili kişinin adı, adresi, tel-fax numaraları
6. Üretim yerinin adı, adresi, tel-fax numaraları
7. İthal edilmesi halinde:
  - Orijinal ruhsat sahibinin adı, adresi, tel-fax numaraları
  - Üreticinin adı, adresi, tel-fax numaraları
8. Depolama ve dağıtım yerinin adı, adresi, tel-fax numaraları
9. Ruhsat aldığı ülkeler (ilk kez başvuru yapılan bir ürün için ruhsat aldığı ülkeler ve bu ülkelerde ruhsatlandırılan dozu, farmasötik formu, ticari isimleri reçeteli- reçetesiz temini, herhangi bir kısıtlama olup olmadığı).
10. Başvurunun türü (Yeni ürün, benzer ürün, yeni doz, yeni farmasötik form v.d),
11. Talep edilen ruhsatın türü (imal, ithal, vs),
12. Başvuru ekinde verilen bölümlerin sayısını ve içeriğini belirten liste (Bölüm adı, Sayfa no.),
13. Başvuru sahibinin adı, sıfatı, imzası ve tarih,

### **B- Kısa Ürün Bilgileri (KÜB)**

1. Tıbbi farmasötik ürünün adı,
2. Kalitatif ve kantitatif terkihi (varsa ekseks dozlar ayrı olarak belirtilmeli)
3. Farmasötik formu,
4. Klinik bilgiler,
  - 4.1. Terapötik Endikasyonu,
  - 4.2. Posoloji ve kullanım şekli,
  - 4.3. Kontrendikasyonlar,
  - 4.4. Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri,
  - 4.5. Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri,
  - 4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanım,
  - 4.7. Araç ve makina kullanmaya etkisi,
  - 4.8. İstenmeyen etkiler (sıklık ve şiddet),
  - 4.9. Doz aşımı (semptomlar, acil önlem, antidot),
5. Farmakolojik özellikler,
  - 5.1. Farmakodinamik özellikler,
  - 5.2. Farmakokinetik özellikler,
  - 5.3. Preklinik erüniyet verileri,
6. Farmasötik bilgiler
  - 6.1. Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif miktarı,
  - 6.2. Üretimdeki temel proseslerin tanımı,
  - 6.3. Bitmiş ürün spesifikasyonları,
  - 6.4. Geçimsizlik
  - 6.5. Raf ömrü, rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi,



- 6.6. Özel muhafaza şartları,
- 6.7. Ambalajın türü ve yapısı
- 6.8. Kullanma talimatı,
7. Reçeteli- Reçetesiz satış şekli
8. Ruhsat sahibinin adı, adresi , tel ve faks no
9. Ruhsat tarih - no,
10. Üretici adı- adresi , tel - fax no

### C- Ekler

1. Ürünün kalitatif ve kantitatif terkibi -5 adet
2. Prospektüs- 5 adet
3. Piyasaya verilecek boyut ve dizaynda ambalaj ve etiket taslak örnekleri - 5 adet,
4. Orijin firma tarafından düzenlenen ve geçerlik süresini de gösteren, yetki belgesi ve Türkçe tercümesi (İthal/lisans)
5. Resmî Sağlık Otoritesi tarafından düzenlenmiş ve onaylanmış GMP sertifikası (İthal)
6. Orijin ülkedeki halka satış fiyatı (İthal)
7. Minimum ihrac fiyatı (FOB) (İthal)
8. Orijinal ambalaj ve prospektüs örnekleri (İthal/Lisanslı üretim)

## Bölüm II- KİMYASAL, FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK BİLGİLER

### A- Terkib

1. Müstahzarın terkibi
  - Etkin madde (ler) in adı, miktarı, formüldeki fonksiyonu ve referansı
  - Yardımcı maddelerin adı, miktarı, formüldeki fonksiyonu ve referansı
2. Ambalajın tanımı
  - Ambalaj materyalinin cinsi
  - Kalitatif kompozisyonu
  - Kapak sistemi
  - Açılma metodu
3. Müstahzarın farmasötik gelişimi
  - Formülasyonun seçimi
  - Terkibe giren maddelerin seçimi
  - Ambalajın seçimi
  - Terkipte yer alan maddelerin stabilite ve diğer karakterler üzerine etkileri
4. Klinik araştırma formüllü (gerektiğinde)

### B- Üretim metodu

1. İmalat formülü (seri ölçüsüne ilişkin detaylarla)
2. İmalat işlemi (başlangıç maddelerinden itibaren tüm aşamalar)
3. İmalat akış şeması
4. İn-proses kontroller

### C- Başlangıç Maddelerinin Kontrolü

#### 1. Etkin maddeler

- 1.1. Spesifikasyonlar ve rutin testler
  - 1.1.1. Farmakopelerde mevcut etkin maddeler
  - 1.1.2. Farmakopelerde bulunmayan etkin maddeler
    - Özellikleri
    - Tanıma testleri (teşhis)
    - Saflık testleri (bilinen tek ve toplam impuritelere ait kabul limitleri ile birlikte)
      - . Fiziksel saflık
      - . Kimyasal saflık
      - . Biyolojik/ immunolojik saflık\*
      - . Mikroorganizmalarla potansiyel kontaminasyon, mikroorganizma ürünleri, pestisid, toksik metaller, radyoaktivite, fumigantlar v.s.\*\*
    - Diğer testler
      - Miktar tayini ve/veya diğer potens belirleme yöntemleri\*
- Bitkisel drog veya bitkisel drog preparatlarında bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin miktar tayini\*\*
- Bitkisel drog preparatlarında, bitkisel droga ait bir monograf\*\*

## 1.2. Bilimsel Veriler

### 1.2.1. İsmilendirme

- INN isim
- Kimyasal isim
- Diğer isimler
- Laboratuvar kodu
- Bitkisel preparat için\*\*
  - . Bitkinin bilimsel adı, cins, tür, varyete ve kemotipi
  - . Bitkinin kullanılan kısımları
  - . Preparatın adı

### 1.2.2. Tanım

- Fiziksel form
- Yapısal formül (makro moleküller için konfarmasyon verileri)\*\*\*
- Moleküler formül
- Relatif molekül ağırlığı
- Kiralite
- Bitkisel drogların temel maddeleri hakkında yeni bilimsel veriler\*\*

### 1.2.3. Üretim

- Üretim kaynağının adı ve adresi\*\*\*
- Bitkisel drogun coğrafi kaynağı\*\*
- Sentez veya elde ediliş yolu
- Kültür ortamı ve diğer katkıları \*
- Üretim prosesinin açıklanması\*\*\*
- Solventler, reaktifler, diğer bileşenler\*\*
- Katalizörler\*\*\*
- Saflaştırma işlemleri\*\*\*

### 1.2.4. Üretim sırasında kalite kontrolü\*\*\*

- Başlangıç maddeleri
- Ara ürün kontrolü (gerekliyorsa)
- Tohum lotu\* (master ve çalışma)
- Kültür ortamının bileşenleri ve diğer katkıları\*
- Saflaştırma yönteminde kullanılan materyallerin spesifikasyonları\*

### 1.2.5. (A) Kimyasal Etkin Maddeler İçin Geliştirme Kimyası\*\*\*

- Kimyasal yapının kanıtlanması (sentez yolu, temel ara ürünler, elementel analiz, Mass Spektrum NMR, IR, UV ve diğer)
- Muhtemel izomerizm
- Fiziko - kimyasal özellikler (çözünürlük, fizik karakterler, polimorfizm, pKa ve PH değerleri ve diğer)
- Primer referans materyalin tüm spesifikasyonları
- Analitik validasyon ve rutin testlerin ve standartların (örneğin çalışma standardı) seçimine ilişkin yorum

### (B) Biyolojik/ biyoteknolojik etkin maddeler için geliştirme\*

- Ekspresyon vektörü, konakçı hücre, vektörün konakçı hücreye girişi ve durumu.
- Tekrarlama tayini ve klonlanmış genlerin stabilitesi ve onların kontrol bölgeleri
- Ekspresyon stratejisi
- Master (ana) tohum bankası
- Konakçı hücre/vektör karakterlerinin stabilitesi (üretim prosesinin bitimi dahil)
- Dönüşüm sonrası modifikasyonlar
- Etkin maddenin yapısının kanıtlanması
- Biyolojik ve fiziko- kimyasal kriterler
- Normların ve rutin deneylerin seçimi, bunların validasyonu ve analitik geliştirme

### (C) Bitkisel kaynaklı etkin maddeler için geliştirme\*\*

1. Bitkisel drog
  - Bitkisel drogun tanımı
    - . Makroskopik
    - . Mikroskopik

- Bilinen toksik maddelerle tahşişanın incelenmesi
- Analitik geliştirme ve validasyon, rutin testlerin ve spesifikasyonların seçimine ilişkin yorum.

## 2. Bitkisel drog preparatları (örnek toz, ekstre)

- Kimyasal analitik profil (kalitatif ve kantitatif)
- Toksik bileşenler/ tağşiş maddelerinin tesbiti
- Analitik geliştirme ve validasyon, rutin test ve spesifikasyonların seçimine ilişkin yorum.

### 1.2.6. Safsızlıklar

- Sentez metodundan kaynaklanan potansiyel safsızlıklar
- Saptanan safsızlıklar ve yapısal farklılık gösteren maddeler
- Vektör (taşıyıcı) - konakçı hücre sisteminden kaynaklanan potansiyel safsızlıklar
- Üretim ve saflaştırma sırasında ortaya çıkan safsızlıklar
- Taşıma, dönüşüm veya dönüşüm sonrası oluşan ve yapısal değişiklik gösteren safsızlıklar\*
- Bitkisel droglarda mikroorganizmaların veya bunların ürünlerinin, pestisitlerin, fumigantların, toksik metallerin, radyoaktivitenin v.s tesbitine ilişkin metodlar\*\*
- Bitkisel droglarda potansiyel tağşiş\*\*

### 1.2.7. Seri Analizler\*\*\*

- Test edilen seriler (üretim tarihi, üretim yeri, seri ölçüsü, klinik araştırmalarda kullanılan seriler.
- Test sonuçları
- Referans materyal (analitik sonuçlar)

## 2- Diğer Maddeler

### 2.1. Spesifikasyon ve rutin testler

#### 2.1.1. Farmakopede tanımlanan maddeler

#### 2.1.2. Farmakopede tanımlanmayan maddeler

- Özellikler
- Tanımlama testleri
- Saflık testleri (bilinen tek ve total safsızlık limitleri ile bilinmeyen tek ve total safsızlıkların limitleri)
  - . Fiziksel saflık
  - . Kimyasal saflık
  - . Biyolojik/immuno lojik saflık\*
- Diğer testler
- Miktar tayini ve/veya değerlendirme(gerekliyorsa)

### 2.2. Bilimsel veriler

Farmasövik ürünlerin terkinde ilk kez yer alacak bir yardımcı madde için (etkin madde bölümündeki gibi)

## 3- Ambalaj malzemesi (Primer Ambalaj)

### 3.1. Spesifikasyonlar ve rutin testler

- Malzemenin türü
- Yapısı
- Kalite spesifikasyonları, rutin testler ve test metodları

### 3.2. Bilimsel veriler\*\*\*

- Ambalaj materyalinin geliştirme çalışmaları
- Seri analizleri, analitik sonuçlar.

## D- Ara Ürün Kontrol Testleri (Gerekliyorsa)

Ara ürün kontrolleri ile in-proses kontrol arasında bir ayırım yapılmalıdır.

## E- Bitmiş Ürün Kontrolleri

### 1- Spesifikasyonlar ve rutin testler

1.1. Ürün spesifikasyonları ve serbest bırakma testleri (üretim anında)

#### 1.2. Kontrol Metodları

##### 1.2.1. Etkin maddelerin

- Tanıma testleri

- Miktar tayin metodları (gerektiğinde biyolojik ve mikrobiyolojik metodlar dahil), bitkisel droglar ve preparatları için bilinen terapötik aktiviteye sahip

bileşenin kantitatif tayin metodu

- Saflık testleri

##### 1.2.2. Farmasötik testler (örn. dissolüsyon)

##### 1.2.3. Mikrobiyolojik kontroller- pirojen kontrolü (gerektiğinde)

##### 1.2.4. Yardımcı maddelerin tanımı ve miktar tayini

- Boyar maddelerin tanımı

- Antimikrobiyal ve koruyucuların tayini (limitleri)

### 2. Bilimsel veriler

2.1. Bitmiş ürün kontrollerinde kullanılan rutin testlerin ve standartların seçimi hakkında

#### 2.2. Seri analizleri

- Test edilen seriler (üretim tarihi, üretim yeri, seri ölçüsü v.b)

- Elde edilen sonuçlar

- Primer ve diğer referans materyali

## F- Stabilite

### 1. Etkin maddelerin stabilite testleri

- Test edilen seriler

- Genel test metodolojisi

. Hızlandırılmış test şartları

. Normal test şartları

- Analitik test metodları

. Miktar tayini

. Degredasyon ürünlerinin tesbiti

- Test metodlarının validasyonu, tesbit limitleri

- Test sonuçları

- Yorum ve sonuç

### 2. Bitmiş ürünün stabilite testleri

- Öngörülen raf ömrü kalite özellikleri

- Test edilen seri sayısı- ambalajları

- Çalışma metodu

. Gerçek süre çalışmaları

. Diğer şartlardaki (hızlandırılmış) çalışmalar

- İncelenen özellikler

. Fiziksel özellikler

. Mikrobiyolojik özellikler

. Kimyasal özellikler

. Kromatografik özellikler

. Ambalaj özellikler (Kapak/kap sisteminin ürünle etkileşimi)

- Test metodlarının tanımı

. Test metodlarının tanımı

. Test metodlarının validasyon

- Test sonuçları (başlangıç değerleri ve değredasyon ürünlerinin belirtilmesi)

- Sonuç

. Raf ömrü ve muhafaza şartları

. Rekonsitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki raf ömrü

. Devam eden stabilite çalışmaları

## BÖLÜM III. TOKSİKOLOJİK VE FARMAKOLOJİK BİLGİLER

Her testle ilgili olarak aşağıdaki bilginin verilmesi gerekmektedir.

1. Kullanılan hayvanlar (tür, seks, yaş, ağırlık v.s.)

2. Kullanılan ürün (seri no, kalite v.s)
3. Deney şartları (diyet, bakım v.s)
4. Sonuçlar

#### A. Tek doz toksisitesi

#### B. Mükerrer doz toksisitesi

1. Subakut toksisite denemeleri (üç aya kadar)
2. Kronik toksisite denemeleri (üç aydan sonra)

#### C. Üreme Üstüne Çalışmalar

1. Doğurganlık ve genel üremeye etkisi
2. Embriyotoksosite
3. Perinatal/postnatal toksisite

#### D. Mutajenik Potansiyel

1. İn vitro
2. İn vivo

#### E. Onkojenik/karsinojenik potansiyel

#### F. Farmakodinamik Bilgiler

1. Önerilen endikasyonlara ilişkin farmakodinamik etkiler
2. Genel farmakodinami
3. İlaç etkileşimleri

#### G. Farmakokinetik Bilgiler

1. Tek doz sonrası farmakokinetik
2. Mükerrer uygulamadan sonra farmakokinetik
3. Normal ve gebe hayvanlarda dağılım (örneğin otoradyografi)
4. Biyotransformasyon

#### H. Lokal Tolerans (Toksosite) (Gereken Durumlarda)

#### I. Başka bilgiler

Bu kısım yukarıdaki kısımlara konamayacak olası bilgiler için ayrılmıştır.

## BÖLÜM IV. KLİNİK DÖKÜMANTASYON

### A. Klinik Farmakoloji

#### 1. Farmakodinamik

Her çalışmayla ilgili olarak aşağıdakiler sağlanmalıdır,

- 1.1. Bir özet
- 1.2. Ayrıntılı bir araştırma planı (protokol)
- 1.3. Aşağıdakiler dahil bulgular;
  - İncelenen nüfusun karakteristikleri
  - Etkinlik açısından bulgular
  - Güvenirliliğe ilişkin klinik ve biyolojik bulgular (bu bulguların yararlı olduğunu gösteren cetveller)
  - Bulguların analizleri
- 1.4. Varılan sonuçlar
- 1.5. Şayet varsa kaynakça

#### 2. Farmakokinetik

İncelenen gruplar açısından araştırmaların bulguları verilmelidir.

- Sağlık gönüllüleri
- Hastalar
- Özel hasta grupları/özel patolojik koşullar (yaşlılar, karaciğer ya da böbrek yetmezliği vb.)

Her çalışmayla ilgili olarak aşağıdakiler sağlanmalıdır;

- 2.1. Bir özet
- 2.2. Ayrıntılı bir araştırma planı (protokol)
- 2.3. Bulgular
- 2.4. Varılan sonuçlar
- 2.5. Gerekiyorsa kaynakça

## **B. Klinik Değerlendirme**

### **1. Klinik denemeler**

Klinik denemelerin her biri için aşağıdakilerin sunulması gerekir:

- 1.1. Bir özet
- 1.2. Araştırma planındaki (protokol) belli başlı noktaların ve analitik yöntemlerin ayrıntılı bir tanımlaması (ya da protokolün kendisi)
- 1.3. Aşağıdakiler dahil olmak üzere son (ya da ara) rapor.
  - İncelenen grupların karakteristikleri
  - Etkinlik açısından bulgular
  - . Klinik ve biyolojik gözlemler
  - . Temel etkinlik ölçütü
  - . Başka ölçütler
  - Güvenilirliğe ilişkin klinik ve biyolojik bulgular
  - Bulguların istatistiksel değerlendirmesi
  - Tek tek hastalara ilişkin veriler
  - . Klinik ve laboratuvar gözlemleri dahil hastalara ilişkin cetvelleştirilmiş veriler.
- 1.4. Yorum
- 1.5. Sonuç

### **2. Pazarlama sonrası deneyim**

- 2.1. Advers reaksiyonlar ve izlenen olaylar ve raporlar
- 2.2. Uygulamaya tabi tutulan hasta sayısı

### **3. Yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalar ( 1. dekilere başka )**

- 3.1. Devam eden ve tamamlanmamış olan çalışmalar hakkında kısa bilgi
- 3.2. Diğer başka bilgiler

**NOT :** (\*) işaretini taşıyan bilgi ve belgeler sadece biyolojik veya biyoteknolojik ürünler için verilecektir.

(\*\*) işaretini taşıyan bilgi ve belgeler sadece bitkisel ürünler için verilecektir.

(\*\*\*) işaretini taşıyan belgeler kısaltılmış başvurularda istenmesi halinde verilir.