

İLAĊ RUHSATLANDIRMA
SÜREÇLERİNE İLİŞKİN
SIKÇA SORULAN SORULAR



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAĊ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

Değişiklik Geçmişi

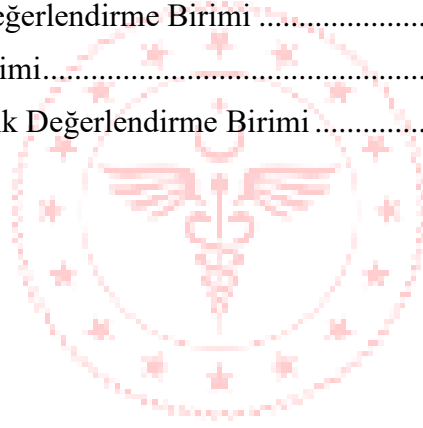
Versiyon No	Yürürlüğe Girdiği Tarih	Açıklama
-	04.11.2022	İlk Yayım



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

İÇİNDEKİLER

Kapsam.....	4
Kısaltmalar	4
Ön İnceleme Birimi	5
Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi	15
Farmakolojik Değerlendirme Birimi	18
Ruhsatlandırma Birimi	22
Ruhsatlı İlaçlar Birimi	26
Öncelik Değerlendirme Birimi	30
Klinik Değerlendirme Birimi	32
Ruhsat Öncesi Teknolojik Değerlendirme Birimi.....	35
Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimi	39
İleri Tedavi Tıbbi Ürünler Birimi.....	44
Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Değerlendirme Birimi	46



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE İLAÇ VE

TIBBİ CİHAZ KURUMU

KAPSAM

Söz konusu doküman paydaşlarımız tarafından sıklıkla iletilen soruları içermekte olup, cevaplar mevzuat ve teamüller doğrultusunda hazırlanmıştır. Paydaşlarımızı yönlendirme amaçlı bu dokümanın yasal olarak bağlayıcılığı bulunmamaktadır.

KISALTMALAR

ANDA: Abbreviated New Drug Application	GMP: Good Manufacturing Practices
API: Active Pharmaceutical Ingredient	ICH: International Council for Harmonisation
BY/BE: Biyoyararlanım / Biyoeşdeğerlik	KÜB: Kısa Ürün Bilgisi
CEP: Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia	KT: Kullanma Talimatı
CPP: Certificate of Pharmaceutical Product	LoA: Letter of Access
CTD: Common Technical Document	PIL: Patient Information Leaflet
EBYS: Elektronik Belge Yönetim Sistemi	PMF: Plasma Master File
EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines	RYP: Risk Yönetim Planı
EMA: European Medicines Agency	SPC: Summary of Product Characteristics
EMAD: Etkin Madde Ana Dosyası	SLOT: Süreç Bekleme Listesi
EPAR: European Public Assessment Report	TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
EUDRA: European Union Drug Regulatory Authorities	TSE: Transmissible Spongiform Encephalopathy
FDA: Food and Drug Administration	USP: United States Pharmacopeia
GDO: Genetiği Değiştirilmiş Organizma	VAMF: Vaccine Antigen Master File
GLP: Good Laboratory Practices	

ÖN İNCELEME BİRİMİ

Soru 1

Ruhsat başvurusu yapılırken talep edilen fiziksel evraklar nelerdir?

Cevap

Ruhsat başvurusu ve başvuru şekli, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 6 ıncı maddesinin 4.bendi gereği Kurum tarafından gerekli görüldüğü haller, mücbir sebepler veya zorunlu haller dışında; ruhsat başvuruları sadece elektronik olarak kabul edilir ve ruhsatlandırma sürecindeki tüm yazışmalar sadece elektronik ortamda gerçekleştirilir.

Soru 2

EUDRA GMP ve FDA resmi internet sayfasında yayınlanan üretim yeri izin belgesi ve GMP belgeleri için apostil gerekmekte midir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 8 inci maddesinin s bendinin 1 inci alt bendi uyarınca "Bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belgenin sunulması gerekmektedir." Bu ifade doğrultusunda EUDRA GMP ve FDA resmi internet sayfasında yayınlanan güncel üretim yeri izin belgesi ve GMP belgeleri için apostil gerekmemektedir.

Soru 3

Başvuru formunda reçete sınıfının hangi kritere göre seçilmesi gerekmektedir?

Cevap

İdari Bilgiler Başvuru Formunda yer aldığı şekilde yasal durumu önerilen dağıtım/sınıflandırma durumuna göre reçeteli ve reçetesiz olarak ikiye ayrılmıştır. Ürün reçeteli olarak ruhsat başvurusunda bulunuyor ise; Reçeteye tabi ürünler Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Yönetmelik doğrultusunda dört başlıkta değerlendirilir:

- 1- Yinelenebilir reçete ile verilen ürünler (uygulanıyorsa)*: genelde bu şık işaretlenir.*
- 2- Yinelenemez reçete ile verilen ürünler (uygulanıyorsa)*EMA ilgili mevzuata uyumlu olması açısından belirtilmiştir.*
- 3- Özel (renkli) reçeteye tabi ürünler*: Özel olarak belirlenen reçeteye yazılan, psikotrop ve narkotik maddeleri içeren ve bağımlılık yapma ihtimali bulunan ürünlerdir.*
- 4- Belirli özel alanlarda kullanılmak üzere kısıtlanmış reçeteye tabi ürünler*: Konunun uzmanı hekimler tarafından yazılan reçeteye tabi olan ve belirli hastalıklarda kullanılan, ciddi advers etkileri olabilecek ürünlerdir.*

Reçete sınıfı seçerken varsa ürünün ruhsatlandırıldığı diğer ülkeler tarafından yayımlanan değerlendirme raporlarında (Örn. EPAR) yer alan sınıf kullanılabilir, yoksa “Yenilenebilir Reçeteli İlaç” sınıfı seçilmelidir. Ruhsata esas reçete türü klinik değerlendirme sürecinde belirlenmektedir.

Soru 4

Başvuru formu "Ek-6.14 Ülkeler tarafından yapılmış Bilimsel Tavsiye" bölümünde EMA'da bilimsel tavsiye mevcut olmadığı durumda hangi sağlık otoritelerince sağlanan bilimsel tavsiye yazıları kabul edilmektedir?

Cevap

Bilimsel tavsiyenin verildiği ülke/sağlık otoritesine ilişkin bir sınırlama bulunmamaktadır.

Soru 5

Başvuru formu Ek 6.15 İthal/lisanslı imal üretilen ürünlerde diğer ülkelerden alınmış ruhsat/ruhsatların sureti konulmaktadır. Ayrıca ruhsat sureti dışında CPP sunulması gerekmektedir midir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 8 inci maddesi u bendi doğrultusunda Başvurusu yapılan ithal veya lisanslı üretilen ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülke/ülkelerin listesi ile Türkiye'de ruhsat düzenlenmeden önce listedeki ülkelerden birinin sağlık otoritesince onaylanmış ruhsat örneği veya Farmasötik Ürün Sertifikası veya bu belgelerin düzenlenmediği durumlarda, ürünün ilgili otorite tarafından ruhsatlandırılmasının onaylandığını gösteren ve Kurumca kabul edilen bilgi veya belge istenilir. Bilgi ve belgeler arasında ruhsat düzenleyen Kurumların resmi internet sayfalarında yer alan, ilgili ürünün ruhsatlı ve/veya piyasada olduğuna dair dokümanlar da kabul edilmektedir.

Soru 6

Ruhsat başvuru dosyası 3.2.S.6 bölümünde etkin madde ambalaj materyallerine ait analiz sertifikası sunulması gerekmektedir midir?

Cevap

Etkin maddeye ait CEP belgesi var ve belgede ambalaj materyali belirtiliyor ise analiz sertifikasının sunulmasına gerek yoktur. CEP belgesi olmaması veya mevcut CEP belgesinde ambalaj materyaline ait ibare bulunmaması durumunda etkin madde ambalaj materyallerine ait analiz sonuçlarının/ analiz sertifikasının sunulması gerekmektedir.

Soru 7

Referans ürün için 6 yıllık süre henüz dolmamasına karşın ruhsat başvuru formunda referans ürün ve ilk ruhsatlandırıldığı tarih (6 yıldan az ise) belirtilerek yine de Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9.1.a.4 - "Eşdeğer tıbbi ürün başvurusu" maddesi çerçevesinde eşdeğer tıbbi ürün başvurusu yapılabilir mi? Referans tıbbi ürünün 6 yıllık veri koruma süresinin dolmaması eşdeğer tıbbi ürün başvurusu yapılmasına engel teşkil eder mi?

Cevap

Referans tıbbi ürün Türkiye’de ruhsatlı ise, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9.1.a.4 - "Eşdeğer tıbbi ürün" başvurusu çerçevesinde veri imtiyaz süresi dolmamış bir referans tıbbi ürün referans gösterilerek başvuru yapılabilir. Bu durum Ön İnceleme Biriminden onay almasına engel teşkil etmez.

Soru 8

Apostilli sertifikalar ve resmî belgelerin üzerlerinde geçerlilik tarihi belirtilmiyorsa (örneğin LoA – Letter of Authorization gibi), bu belgeler apostil tarihinden itibaren ne kadar süre geçerlidir

Cevap

Geçerlilik tarihi belirtilmeyen GMP sertifikaları için denetim tarihi esas alınmakta olup geçerlilik süresi denetim tarihinden itibaren 3 yıl olarak kabul edilmektedir. Geçerlilik tarihi belirtilen resmi belgelerde ise belge üzerinde yer alan geçerlilik tarihi esas alınmaktadır.

Soru 9

Aşı ruhsat başvuruları için her koşulda VAMF (Aşı Ana Dosyası) sunulması gerekli midir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek I’inde belirtildiği üzere VAMF sunulması gerekmektedir.

Soru 10

Yurt dışından temin edilen ruhsat örneğinde farklı firma unvanı kullanılan durumlar için, merkez firma ile başvuru sahibi firma arasındaki bağlantıyı gösteren beyanın hangi bölüme konulması gerekmektedir?

Cevap

CTD Kılavuzu Modül 1, Ek 6.15’e konulması gerekmektedir.

Soru 11

Steril ürünlerin bileşiminde kullanılan enjeksiyonluk su yardımcı maddesi için analiz sertifikası sunulması gerekmekte midir?

Cevap

CTD Kılavuzu Modül 3, 3.2.P.4'de tüm yardımcı madde ile ilgili analiz sertifikalarının sunulması gerekmektedir.

Soru 12

Risk Yönetim Planı dosyanın hangi bölümüne eklenmelidir?

Cevap

CTD Kılavuzu Modül 1 İdari Bilgiler klasörü içinde, 1.8 Farmakovijilansa ilişkin Bilgi - 1.8.2 Risk Yönetim Sistemi klasörüne eklenmelidir.

Soru 13

Modül 1'de sunulacak hangi belgelerin Türkçe çevirileri gerekmektedir? (Okunabilirlik testi, referans RYP, referans SPC-PIL gibi)

Cevap

8inci madde 2inci bendinde yer alan Yurt dışından temin edilen tüm resmî belgeler apostil şerhli veya konsolosluk onaylı olmalıdır. Tüm belgelerin Türkçe olarak sunulması esastır. Kurum tarafından uygun bulunan kısımları İngilizce olarak sunulabilir. Ancak İngilizce dışındaki dillerde hazırlanmış olanlarının yeminli Türkçe tercümesi ile birlikte sunulması şarttır. Yeminli tercümenin ülkemizde yapılamadığı durumlarda başka bir ülkede Türkçeye veya İngilizceye çevrilmiş olan yeminli tercüme belgesi kabul edilebilir. Bu doğrultuda Modül 1'de sunulacak tüm dokümanların noter onaylı yeminli tercüman tarafından yapılmış Türkçe tercümesinin olması gerekmektedir. Modül 2'de Klinik ve Klinik olmayan bölümlerin özet kısımları, Modül 3'de amaç yorum ve değerlendirme kısımları Türkçe, proses ve analik yöntem validasyonları, miktar tayini validasyonu, etkin madde ve bitmiş ürün stabilitesine dair tablolar, yardımcı maddelerin kontrol yöntemleri İngilizce verilebilir. Modül 4 ve Modül 5 İngilizce olabilir.

Soru 14

Ruhsat başvurularında etkin maddenin ara ürün üreticisine ait GMP belgesi sunulması gerekli midir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 8 inci madde s bendi gereğince uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürünün üretim yeri/yerleri için sırasıyla:

1) Bu yerlere yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren belge. Bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge.

2) Birinci alt bentte belirtilen belgelerin sunulmadığının kanıtlandığı durumlarda bitmiş ürün üretim yerinin mesul müdürü tarafından, etkin madde/maddeler için Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrasına uygun şekilde yapılan denetim sonucu düzenlenen denetim raporu ve Kurum tarafından kabul edilen beyanın sunulması gerekmektedir.

Soru 15

Hangi durumlarda ürünün geliştirilmesinde rol oynayan firmalar ile başvuru sahibi arasındaki ilişkiyi gösteren beyanların sunulması gerekmektedir?

Cevap

Başvuru Formunda belirtilmeyen ancak başvuru dosya bilgilerinde zikredilen her firma için ilgili firma ile başvuru sahibi arasındaki ilişkiyi belirten açıklama sunulmalıdır.

Soru 16

BY/BE çalışmalarından muaf olan ürünler için yapılan başvurularda in-vitro çözünme çalışmaları dosyanın hangi bölümünde sunulması gerekmektedir?

Cevap

CTD kılavuzu Modül 5 bölümünde de belirtildiği üzere BY/BE çalışmalarından muaf olan ürünler için yapılan başvurularda in-vitro çözünme çalışmaları dosyanın Modül 5.3.1.3 bölümünde sunulmalıdır.

Soru 17

EMAD'ın kapalı kısmının başvuru sırasında mutlaka sunulması gerekli midir?

Cevap

EMAD'ın kapalı kısmının başvuru sırasında sunulma zorunluluğu yoktur. Ancak EMAD açık bölümlerinin CTD Kılavuzu 3.2.S kısmında belirtilen formatta sunulması gerekmektedir. Kurum tarafından EMAD'ın kapalı kısmının talep edilmesi durumunda Modül 1 İdari Bilgiler

başvuru formu 6.10 ekinde sunulan EMAD erişim yazısı doğrultusunda ilgili kısımlar Kuruma posta yolu ile gönderilir.

Soru 18

Hastane ürünleri için okunabilirlik testi zorunlu mudur?

Cevap

Tüm başvurularda okunabilirlik testinin tamamlanacağına dair taahhüt ve protokol sunulması zorunludur.

Soru 19

Okunabilirlik testi ruhsatlandırma sürecinin hangi aşamasında sunulmalıdır?

Cevap

Resmi internet sayfamızda yayınlanan 25.08.2017 tarihli duyurumuzda "Ruhsat başvurusu yapılacak beşeri tıbbi ürünler için; başvurusu sırasında test yapılmadıysa Okunabilirlik Testinin, ilgili kılavuz doğrultusunda başvuru sahibi tarafından belirlenen protokolde planlandığına ve ruhsatlandırma sürecinde tamamlanarak Kurumumuza sunulacağına dair hazırlanan taahhüt ile ilgili kılavuz doğrultusunda hazırlanan test protokolünün, başvuru dosyası Modül 1.3.4 bölümünde sunulması halinde başvurunun CTD Ön İncelemesi tamamlanacaktır. Okunabilirlik Testi ruhsatlandırma süreci tamamlanmadan sunulmalıdır." denilmektedir. Bu sebeple CTD Ön İnceleme aşamasında Okunabilirlik Testi protokolü ve ilgili taahhütün sunulması yeterlidir. Ancak Okunabilirlik Testi tamamlanmadan ruhsat süreci tamamlanamaz.

Soru 20

Etkin madde isminin GMP sertifikalarında belirtilmediği durumlarda hangi yol izlenmelidir?

Cevap

Sunulan GMP sertifikasında etkin madde ismi ya da ilgili tesiste etkin madde üretiminin yapıldığını genel olarak ifade eden "API" ifadesi yer almıyorsa belgeyi düzenleyen yetkili otoritenin, düzenlenen belgelerde genel olarak etkin madde ismini belirtmediğine ilişkin beyanının sunulması gerekmektedir.

Soru 21

1.4 Uzmanlar hakkında bilgi bölümünde 1.4.2 ve 1.4.3 bölümlerini imzalaması gereken kişilerin uzmanlık alanları ne olmalıdır?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 11 inci maddesinde uzmanların nitelikleri belirtilmiştir. 1.4.1 kalite uzmanının AR-GE ya da kalite tecrübesinin, 1.4.2 klinik dışı uzmanın Farmakoloji, Farmakokinetik, Toksikoloji bölümlerinin herhangi birinden uzmanlığı ve 1.4.3 klinik uzmanın ise klinisyen olması gereklidir.

Soru 22

Tedavi paketi şeklindeki ürünler için CTD başvuru dosyasının tek bir dosya halinde sunulması mümkün müdür?

Cevap

Tedavi paketi ruhsat başvuruları tek dosya halinde sunulmalıdır. Tedavi paketinin içeriğine göre 3.2.S ve 3.2.P bölümleri tedavi paketinde yer alan her bitmiş ürün / etkin madde için ayrı olarak sunulmalıdır.

Soru 23

Modül 1.2 İdari Bilgiler Başvuru Formunda Referans tıbbi ürün: Gümrük Birliği alanında ruhsatlı referans tıbbi ürünler için bu bölüm, veri imtiyazı süresinin dolmuş tarihini belirlemek amacıyla seçilen referans tıbbi ürünü açıklar. Referans tıbbi ürün, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 8 inci maddesinin (k) ve (l) bentleri uyarınca tam dosya bazında ruhsatlandırılmış olmalıdır.” paragrafı hangi ürünlere göre doldurulmalıdır?

Cevap

Başvuru formunda yer alan “Referans Tıbbi Ürün” bölümünde Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde tanımlanan (Referans tıbbi ürün: Bilimsel olarak kabul edilebilir etkililik, kalite ve güvenliliğe sahip olduğu kanıtlanmış, etkin madde/maddeler açısından Kurum, ICH (Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri, Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesi (MHRA) tarafından idari, kalite, prelinik ve klinik veriler ile birlikte tam dosya ile ruhsatlandırılmış veya izin verilmiş beşeri tıbbi ürünü ifade eder.) ürünün doldurulması gerekmektedir.

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyodeşğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz'da yer aldığı şekilde Ülkemizde, ICH kurucu veya daimî üye ülkelerinden herhangi birinde, İngiltere'de veya Avustralya'da ruhsatlandırılarak piyasaya arz edilmiş olan referans tıbbi ürünün bulunmadığı durumlarda bu durumun kanıtlayıcı dokümanlarla gösterilmesi ve seçilmek istenen ürünün tercih edilme gerekçesinin destekleyici belgelerle sunulması şartıyla aynı bentte belirtilen ülkelerden temin edilen referans olarak önerilen ürün için Biyoyararlanım/Biyodeşğerlik Değerlendirme Birimine görüş sorma başvurusu yapılır ve Kurum onayı alındıktan sonra referans ürün olarak kullanılabilir.

Soru 24

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9.1.b - "Hibrit" başvurularında referans tıbbi ürüne göre farklılıklar mutlaka yer almalı mıdır?

Cevap

Modül 1.2 İdari Bilgiler Başvuru Formunda referans tıbbi ürüne göre farklılık olmadığı durumlar için bu alan "Geçerli değildir." şeklinde doldurulmalıdır. Başvuruda bulunan ürünün referans tıbbi ürün ile farklılığı olması durumunda bu farklılık mutlaka belirtilmelidir.

Soru 25

Pellet içeren ürünlerde 3.2.P bölümü nasıl sunulmalıdır?

Cevap

Hem pellet için hem de bitmiş ürün için iki ayrı 3.2.P bölümü sunulmalıdır.

Soru 26

Çeşitleme başvurularında nasıl bir prosedür uygulanmaktadır?

Cevap

Çeşitleme başvurusunda ürüne ilişkin tüm modüller ruhsat başvurusu gereklilikleri doğrultusunda sunulmalıdır.

Çeşitleme başvurusunda, başvuru sahibi tarafından ürünün mevcut ruhsatının iptalinin talep edilip edilmeyeceği başvurunun üst yazısında belirtilmesi gerekmektedir. Bu türde yapılan çeşitleme başvuruları için ruhsatlandırma süreci ön inceleme uygunluğunu takiben süreç bekleme listesine (SLOT) alınmaksızın başlatılır.

Başvuru sahibinin beyanı doğrultusunda mevcut ruhsatın iptalinin talep edildiği çeşitleme başvurularında başvurusu uygun bulunan ürünün ruhsatlandırma aşaması ile mevcut ruhsatın iptali eş zamanlı olarak gerçekleştirilir.

Başvuru sahibi beyanı doğrultusunda mevcut ruhsatın iptalinin talep edilmediği çeşitleme başvuruları, ön inceleme uygunluğunu takiben süreç bekleme listesine (SLOT) alınır.

Soru 27

TİTCK web sayfasında yayınlanan etkin madde listesi CTD başvurusu yapıldığında mı 210 gün süreç başlatıldığında mı güncellenmektedir?

Cevap

Etkin madde listesi ruhsatlandırma süreci başlayan beşeri tıbbi ürünlerin etkin maddelerini kapsamaktadır.

Soru 28

CTD Başvuru Formu Ek 6.5'te sunulması talep edilen farmakovijilans sistem özetine yönelik farmakovijilans sistem ana dosyası için sunulan beyan yeterli midir?

Cevap

Başvuru formu eklerinden Ek 6.5 ve Modül 1.8'e eklenen beyan aynıdır. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde 15/4/2014 tarihli ve 28973 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik doğrultusunda ruhsat başvurusu sırasında sunulması gereken farmakovijilansla ilgili belgeler arasında vekil bilgileri de yer almaktadır. Bu sebeple Modül 1.8'in yanı sıra Ek 6.5'te sunulması zorunludur.

Soru 29

CTD Başvuru Formu "2.5 İmalatçılar" bölümünde yer alan yurtiçi tesisler için, ek 6.9'da GMP belgesi sunulması istenmekte midir?

Cevap

Kurum tarafından Üretim Yeri İzin Belgesi düzenlenen üretim yerleri için ayrıca GMP belgesi talep edilmemektedir.

Soru 30

Modül 1 için gerekli olan, Yetkilendirme Belgesi gibi dokümanlarda ıslak imza yerine e-imza ile ilerlenebilir mi?

Cevap

İlgili dokümanlar e-imza veya ıslak imzalı olarak sunulabilir.

Soru 31

İthal ruhsat başvurularında CPP ya da başka ülkede onaylı olduğunu gösteren ruhsat örneği ruhsat başvurusu esnasında sunulması zorunlu mudur?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 8 inci maddesinin birinci fıkrasının u bendi gereğince başvuru esnasında ruhsat örneği, CPP ya da yetkili sağlık otoritesi tarafından ruhsatlı olduğunu gösteren kanıt dokümanların (Resmi internet sitesi linki ve görüntüsü vb..) sunulmalıdır.

Soru 32

Bazı ülkelerin otoriteleri tarafından ıslak imzalı orijinal üretim yeri izin belgesi/GMP belgesi düzenlenememektedir. Bu doğrultuda ruhsat başvuru dosyasında Modül 1- 6.9 ekinde sunulacak olan “FDA” tarafından düzenlenen “GMP denetim raporlarının”, Modül 1- 6.6/6.9 ekinde sunulacak EUDRA GMP sisteminden online olarak paylaşılan üretim yeri izin belgesi/GMP sertifikalarının apostilli olarak mı sunulması gerekmektedir?

Cevap

FDA ve EUDRA, resmi internet sitesinde GMP uygunluğunu verdiği üretim yerlerini yayımlamaktadır. Bu gibi kanıt dokümanların sunulması halinde apostil işlemi gerekliliği bulunmamaktadır.

Soru 33

Bulk ürün bekletme ve transport stabilitesine ait verilerin ruhsat başvuru dosyasında ön değerlendirme sürecinde sunulması gerekmekte midir?

Cevap

Ön inceleme sürecinde etkin madde ve bitmiş ürün stabilite verilerinin bulunup bulunmadığı kontrol edilmekte olup, bulk ürün bekletme ve transport stabilitesine ait veriler ön inceleme değerlendirmesi sonrasında gerektiği durumlarda kalite değerlendirme aşamasında kontrol edilmektedir.

Soru 34

Bir tıbbi ürünü tatbik etme amaçlı tıbbi cihaz, yalnızca belirtilen kombinasyonda ve tekrar kullanılmayacak şekilde kullanımı amaçlanan bütünlük tek bir ürün (Tıbbi Cihaz Yönetmeliği 1 inci madde yedinci fıkrasının ikinci ve üçüncü cümleleri) ise AB Uygunluk Beyanı veya EC Sertifikası talep edilir mi?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek 1, Bölüm I, 3.2'si uyarınca, tıbbi cihazın Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek 1'inde belirtilen genel güvenilirlik ve performans gerekliliklerine uygunluğu, uygulanabildiği hallerde, imalatçının AB uygunluk beyanı, bir onaylanmış kuruluş tarafından düzenlenmiş EC Sertifikası veya bir onaylanmış kuruluş görüşü sunularak gösterilmelidir.

11.12.2021 tarih ve 31686 sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8 inci Geçici Maddesi gereği uygun olarak ruhsat başvurusunda bulunulan veya ruhsatlandırılan, bütünlük bir tıbbi cihaz ihtiva eden beşeri tıbbi ürünler için 26/5/2024'e kadar Ek-1'de belirtilen şekilde onaylanmış kuruluş görüşü veya CE belgesinin sunulması zorunlu olması sebebiyle, söz konusu belgelerin 26/5/2024'e kadar sunulacağına taahhüt edilmesi halinde, ruhsatlandırma süreci başlatılabilecek ve ruhsatname düzenlenebilecektir.

BİYOLOJİK VE BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLER BİRİMİ

Soru 1

Biyobenzer ürünlerde bir üretim yerinden diğer bir üretim yerine teknoloji transferi yapılırken proses validasyonu pilot ölçekli seriler üzerinde mi yoksa ticari seriler üzerinde mi yapılmalıdır? Gereklilikler ruhsatlandırılmış ve ruhsat alma aşamasında olan ürünler için farklılık göstermekte midir?

Cevap

EMA “Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions” kılavuzuna göre biyolojik ürünler için “Proses validasyon çalışmaları aksi gereçlendirilmedikçe en az 3 ardışık ticari seri üzerinden yapılmalıdır. Pilot serilerle desteklendiği sürece 1 ya da 2 ticari seriye ait veri de yeterli olabilir. Bu ifade ruhsatlandırma süreci devam eden ürünler için geçerli olup ruhsatlı ürünler için ise Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz doğrultusunda işlem yapılmalıdır.

Soru 2

Biyobenzer ürünlerle ilgili olarak yapılan kapsamlı karşılaştırılabilirlik çalışmalarında kaç seri analiz edilmelidir?

Cevap

Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz 9 uncu maddesinde yer aldığı üzere biyobenzer ürünlerle ilgili olarak yapılan karşılaştırılabilirlik çalışmalarında referans tıbbi ürünün farklı yaşlarda en az 3 farklı serisi kullanılmalıdır.

Soru 3

Biyobenzer ürünlerin klinik olmayan değerlendirilmeleri için hangi in-vitro çalışmalar yapılmalıdır?

Cevap

Bu çalışmalar ürün özelinde değişebileceği için aday biyobenzere özgü planlama yapılmalı genel ve varsa ürüne özgü kılavuzlar (örn; EMA biyobenzer ürün gruplarına yönelik kılavuzları) ve farmakopelerden yararlanılarak analitik ve biyolojik in-vitro çalışmalar planlanmalıdır.

Soru 4

Plazma Ana Dosyası (PMF) güncellemesi ne kadar sıklıkla yapılmalıdır?

Cevap

“Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek 1-Bölüm III-1.Biyolojik Tıbbi Ürünler” ve “Guideline on Requirements for Plasma Master File (PMF) Certification”da yer aldığı üzere PMF güncellemeleri her yıl düzenli olarak yapılmalıdır. Ancak yıl içerisinde ayrıca güncelleme yapılırsa bu güncellemelerin de Kurumumuza sunulması gerekmektedir. Bu başvurular Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz doğrultusunda Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimine yapılır.

Soru 5

Kan ürünlerini ihtiva eden ürünler için ruhsatnamede yer alan etkin madde tedarikçileri neye göre belirlenmektedir?

Cevap

Kan ürünleri için ruhsatnamede yer alan etkin madde tedarikçileri Güncel PMF’de yer alan plazmanın temin edildiği ülkeler esas alınarak belirlenmektedir. Kan ürünü ihtiva eden (yardımcı madde olarak kan ürünlerini içeren diğer beşeri tıbbi ürünler) ürünler için ruhsatnamede etkin madde tedarikçileri bölümü bulunmamaktadır.

Soru 6

Etkin madde üretim yeri değişikliği başvurularında önerilen tesiste üretilen etkin madde ile üretilmiş bitmiş ürüne ait en az kaç aylık stabilite çalışma sonuçlarının sunulması gerekmektedir?

Cevap

Varyasyon kılavuzunda söz konusu değişiklik Tip II kapsamında olup sunulması gereken stabilite süresi için özel bir bilgi yer almamaktadır. Ancak ICH Q5C kılavuzunda da yer aldığı üzere etkin madde ve bitmiş ürün için uzun dönem stabilite çalışmaları en az 6 ay olarak sunulmalıdır.

Soru 7

Biyolojik ürünler için mevcut onaylı üretim tesisine aynı tesiste yeni bir bina/kat eklenmesi durumunda Kurum GMP belgesi gerekli midir?

Cevap

Evet gereklidir. Kurum tarafından düzenlenen GMP sertifikasında eklenen bina/kat hakkında bilgi yer almıyor ise, yapılan denetim kapsamında bahsi geçen bina/kat için de denetim yapıldığına ve sunulan GMP sertifikasının söz konusu değişikliği kapsadığına ilişkin Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlanan 08.08.2017 tarihli duyurumuz gereği İlaç Denetim Dairesi’nden yazı alınarak ilgili başvuruya eklenmesi gereklidir.

Söz konusu duyuru metni aşağıdaki linkte yer almaktadır.

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-27122018173846>

Soru 8

Farklı ürünler için aynı konudaki varyasyon başvurularının farklı tarihlerde yapılması mümkün müdür?

Cevap

Farklı ürünler için aynı konudaki varyasyon başvurularının eşzamanlı yapılması önerilmektedir.

Soru 9

Grip aşılarda suş değişikliği olduğunda bilimsel değerlendirme süreci ne şekilde ilerlemektedir?

Cevap

Öncelikle kalite yönünden değerlendirilmek üzere Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuzu Tip II başvurusunun Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimine yapılması gerekmektedir. Başvurunun değerlendirilmesi sırasında gerekli görülmesi halinde klinik değerlendirme görüşü alınarak değerlendirme süreci sonuçlandırılır.

Soru 10

Biyolojik/Biyoteknolojik ürünlerde ruhsatlandırma süresince başvuru yapılması gerekliliği meydana getiren zorunlu bir hal olduğunda, ilgili varyasyon tipi için EMA'ya başvurunun yapılmış olması veya EMA onayının olması şart mıdır?

Cevap

Böyle bir zorunluluk bulunmamaktadır.

FARMAKOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Klinik Değerlendirme Birimi veya Farmakolojik Değerlendirme Birimi'nde KÜB-KT değerlendirme süreci devam eden bir başvuru varken, yeni bir KÜB-KT güncelleme gerekliliği olduğunda bu iki başvurunun birlikte değerlendirilebilmesi mümkün müdür?

Cevap

Başvuruda bulunulan ürün için Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ndeki değerlendirmelerden önce; ürünlerin Klinik Değerlendirme Birimi'nde veya Farmakolojik Değerlendirme Birimi'nde başka güncel bir başvurusu olup olmadığı kontrol edilmektedir. Buna göre değerlendirme en güncel evrak üzerinden yapılmaktadır.

Farmakolojik Değerlendirme Biriminde süreci devam eden başvuru varken yeni bir başvuru yapılması gerektiğinde, süreci devam eden başvuru ilgi tutularak yeni bir başvuru yapılmalıdır.

Klinik Değerlendirme Biriminde süreci devam eden başvuru varsa süreç tamamlandıktan sonra Farmakolojik Değerlendirme Birimine başvuru yapılmalıdır. Ancak KÜB-KT güncelleme gerekliliği olduğunda Klinik Değerlendirme Biriminde süreci devam eden değişiklik uygulanmadan, son onaylı KÜB-KT metinleri üzerine yeni güncellemeler eklenerek başvuru yapılmalıdır.

Soru 2

KÜB-KT başvurularımızın incelenmesinde esas alınan format/versiyon hangisidir?

Cevap

KÜB-KT incelemeleri değişikliklerin gösterildiği pdf formatındaki renkli KÜB-KT metinleri üzerinden yapılmaktadır. Onay verilmesi durumunda temiz kopya tekrar incelenmektedir. KÜB- KT metinleri KÜB standart değerlendirme prosedürü, KT standart değerlendirme prosedürü ve KÜB kılavuzuna uygun olarak sunulmalıdır.

Soru 3

Eşdeğer ürünlerde referans ürüne bağlı olarak endikasyon güncellemesi olması durumunda Klinik Değerlendirme Birimi yerine Farmakolojik Değerlendirme Birimine mi başvuru yapılmalıdır? Sistem üzerinde Tip II endikasyon yerine Tip II KÜB-KT seçilerek mi ilerlenmelidir?

Cevap

Eşdeğer ürünler Türkiye'deki ruhsatlı referans ürüne göre endikasyon güncellemesi yapacak ise Farmakoloji Değerlendirme Birimine KÜB-KT eşdeğer ilaç güncelleme başvurusu yapmaları yeterlidir. Ancak Türkiye'deki ruhsatlı referans üründen farklı olarak yurt dışındaki

referans ürüne göre endikasyon güncellemesi yapılacak ise Klinik Değerlendirme Birimine Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuzu Tip II – Endikasyon-Pozoloji Değişikliği başvurusu yapılmalıdır.

Soru 4

Eşdeğer ürünlerin KÜB-KT metinlerindeki hangi değişiklikler için Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne Tip II varyasyon başvurusu yapılmalıdır?

Cevap

Eşdeğer ürünlerin prospektüsten KÜB-KT'ye ilk geçiş başvurularında ve Türkiye'deki ruhsatlı referans üründen farklı olarak yurt dışındaki referans ürüne göre KÜB-KT güncellemesi yapılması durumunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuzu doğrultusunda Tip II varyasyon başvurusu yapılmalıdır.

Soru 5

KÜB-KT metinleri için Kuruma yapılan güncelleme başvurusu inceleme sürecindeyken, referans doküman güncellenmesi olursa nasıl bir yol izlenmelidir?

Cevap

Bu gibi durumlarda eğer yeni güncelleme başvurusu yapılmamışsa ve eski güncelleme başvurusu inceleme sonucunda uygun bulunmuşsa tarafımızca “KÜB ve KT kayıt altına alınmıştır” ifadesi ile KÜB-KT'nin onaylandığı bilgisi resmi olarak bildirilmekte ve aynı resmi yazı ile yeni güncelleme için başvuru yapılması gerektiği bildirilmektedir. Yapılan ilk başvurunun sonucu beklenmeksizin Kuruma KÜB-KT güncelleme başvurusu yapılacaksa üst yazıda bir önceki başvuru ilgi tutulmalıdır. Bu durumda inceleme güncel başvuru üzerinden yapılmaktadır.

Soru 6

KÜB' ün 4.6 Gebelik ve laktasyon ana başlığı altında bulunan “Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)” başlığı altına hangi bilgilerin yazılması gerekmektedir?

Cevap

KÜB'ün “Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)” başlığı altında doğum kontrolünün gerekli olup olmadığı hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir.

Soru 7

Bitmiş ürünün bileşiminde (yardımcı maddeler) değişikliklerde Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz gereği uyarı gerektiren yardımcı maddeler ve uyarıları tanımlı olduğundan, ilgili yönetmelik gereklilikleri yerine getirilen KÜB-KT'ler ile Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne başvuru yapılmasına gerek olmaksızın varyasyon onay tarihinden sonra KÜB-KT metinlerine yansıtılması mümkün müdür?

Cevap

26.09.2019 tarihli duyurumuzda da belirtildiği üzere formülasyon değişikliği için Farmakoloji Değerlendirme Birimi'ne başvuru yapılması gerekmektedir.

Hangi durumlarda Farmakolojik Değerlendirme Birimine KÜB-KT güncelleme başvurusunda bulunulabileceği hakkındaki bilgileri içeren duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/3609>

Soru 8

Referans ürünü çeşitli nedenlerle (ithal edilmeme, üretilmeme, pasifte olma) piyasada bulunmayan eşdeğer ürünlerin uluslararası veri tabanında SPC-PIL güncellemesi mevcut ise bu ürünlerin KÜB-KT güncellemesi nasıl yapılmaktadır?

Cevap

06.05.2020 tarihli resmi internet sitemizde yayımlanan referans seçimi ile ilgili duyuru kapsamında ülkemizde ilk ruhsat alan eşdeğer ürünün KÜB ve KT metinleri en güncel uluslararası referans dokümanlar doğrultusunda hazırlanmalıdır. Diğer eşdeğer ürünler bu ürünün güncellemelerini takip etmelidir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/3816>

Soru 9

KÜB-KT metinlerindeki güvenilirlik güncellemesi için hangi referanslar kaynak olarak alınmalıdır?

Cevap

06.05.2020 tarihli resmi internet sitemizde yayımlanan referans seçimi ile ilgili duyuruda belirtilen referanslar kaynak olarak alınmalıdır.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/3816>

Soru 10

Eşdeğer ürün KÜB-KT'lerine eklenmesi gereken güvenlik uyarılarını eklemek için referans ürünün güncelleme yapması beklenmeli midir?

Cevap

Standardizasyonun sağlanabilmesi için güncellemelerin referans ürünlere yansıtıldıktan sonra eşdeğer ürünlerin referans ürün KÜB-KT'sine göre güncelleme yapması gerekmektedir.

Soru 11

Biyobenzer ürünlerin KÜB-KT güncellemeleri hem referans ürün hem de kendi güncel SPC-PIL'leri doğrultusunda istendiğinden özellikle güvenlik güncellemelerinde hangisinin referans alınması gerektiği bilinmemektedir. Bu nedenle; tek bir referans seçilmesi mümkün müdür?

Cevap

Biyobenzer ürünlerin KÜB-KT güncellemelerinde söz konusu güncel güvenlik uyarılarının ilgili metinlere yansıtılması için hem referans ürün hem de kendi SPC-PIL'lerin incelenmesi gerekmektedir.

Soru 12

Eksik yazısına cevap verirken KÜB-KT Değerlendirme Formu'nun dahil edilmesi zorunlu mudur? Yoksa yalnızca ilk başvurular (varyasyon KÜB-KT güncelleme) için mi zorunludur?

Cevap

KÜB-KT değerlendirme formu Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne yapılacak her başvuruya eklenmesi zorunludur.

RUHSATLANDIRMA BİRİMİ

Soru 1

Pandemi döneminde GMP sertifikası gibi Yurt dışından temin edilen tüm resmî belgeler apostilli sunulmak zorunda mıdır?

Cevap

Kurumumuz resmi internet adresinde yayımlı 22.04.2020 tarihli duyuru doğrultusunda (bkz. <https://www.titck.gov.tr/duyuru/3802>) apostilli veya konsolosluk onaylı belge sunulmadığında, apostil tasdiki veya konsolosluk onayı olmadan ilgili belgeler pandemi süresince firma taahhüdü ile kabul edilecektir. Başvuru üst yazısında, Apostil veya Konsolosluk onaylı belgenin firma tarafından daha sonra sunulacağına dair taahhüdün verilmesi gerekmektedir.

Söz konusu taahhüdün sunulmadığı durumlarda ise yurt dışından temin edilen tüm resmî belgeler için apostil/konsolosluk onayı talep edilmektedir.

Soru 2

Ruhsatlandırma süreçlerindeki ürünler için fiziksel evrak girişi yapabilir miyiz?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 6 ıncı maddesinin 4.bendi gereği Kurum tarafından gerekli görüldüğü haller, mücbir sebepler veya zorunlu haller dışında; ruhsat başvuruları sadece elektronik olarak kabul edilir ve ruhsatlandırma sürecindeki tüm yazışmalar sadece elektronik ortamda gerçekleştirilir. Bu doğrultuda ruhsat kesimi öncesi fiziksel evrak talep edilmemektedir.

Soru 3

Ruhsat süreci başlatılan bir ürün için ruhsat değerlendirme süreci içerisinde endikasyon ilavesi yapılması mümkün müdür?

Cevap

24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda “Zorunlu haller kapsamında değerlendirilmek üzere CTD ilgili bölüm/bölmelerinde değişiklik talebi” doküman tipi seçilerek başvuru yapılır, gerekçe değerlendirilerek karar verilir.

Gerekçenin uygun bulunması durumunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz referans alınarak sunulacak evrakların “Ruhsat sürecinde Kurum talebi doğrultusunda sunulan cevap dokümanları/değişiklik/düzenlemelere ait ilgili CTD dokümanları” doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine sunulması gerekmektedir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

Soru 4

Ruhsat kesim aşamasında bir ülkenin ruhsat sertifikasını sunarken o ülkedeki ruhsat sahibinin ticari ünvanı ile şirketin global merkezi arasındaki ilişkiyi gösteren deklarasyon talep edilmektedir. Her ülkedeki ticari ünvan farklı olabildiğinden bu tür taleplere nasıl yanıt verilmelidir?

Cevap

İthal/Lisanslı ürünler için ruhsat sahibi firmanın lisansör firma tarafından yetkilendirilmiş olması gerekmektedir. Yurtdışı ruhsat örneğindeki ya da Farmasötik Ürün Sertifikasındaki ruhsat sahibi firma ile lisansör firma farklı firmalar ise iki firma arasındaki ilişkiyi gösterir belgenin sunulması gerekmektedir.

Soru 5

Bitmiş ürün seri analizlerinin başka bir laboratuvarında yapılacak olması durumunda, ruhsat dosyasında sunulması gereken evraklar nelerdir? Bu laboratuvarın değişmesi durumunda, nasıl ilerlenmelidir?

Cevap

Ruhsat süreci devam eden ürünler için seri analizlerinin yapıldığı mevcut laboratuvarın değişmesi durumunda Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlı 24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda “Zorunlu haller kapsamında değerlendirilmek üzere CTD ilgili bölüm/bölmelerinde değişiklik talebi” doküman tipi seçilerek başvuru yapılır, gerekçe değerlendirilerek karar verilir. Gerekçenin uygun bulunması durumunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz referans alınarak sunulacak evrakların “Ruhsat sürecinde Kurum talebi doğrultusunda sunulan cevap dokümanları/değişiklik/düzenlemelere ait ilgili CTD dokümanları” doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine sunulması gerekmektedir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

Soru 6

Ruhsatlandırma sürecinde KÜB-KT’si Farmakolojik Değerlendirme tarafından uygunluk almış ürünler için klinik değerlendirme uygunluğu da almış olarak mı kabul edilmelidir?

Cevap

Evet. Ruhsatlandırma sürecindeki eşdeğer tıbbi ürünler dışındaki beşeri tıbbi ürünlere(ait KÜB-KT metinleri önce klinik açıdan Klinik Değerlendirme Birimi tarafından

değerlendirilmektedir. Klinik açıdan onaylandıktan sonra farmakolojik değerlendirme açısından Farmakolojik Değerlendirme Birimi tarafından değerlendirilmektedir.

Soru 7

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 8 (s) doğrultusunda istenen etkin madde beyanı nasıl olmalıdır?

Cevap

Etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak sunulacak beyan örneği aşağıdaki gibidir:

«Ruhsat başvurusunda bulunulan isimli ürünün(ad/adres)... nde yer alan etkin madde üretim tesisinde iyi imalat uygulamaları ve iyi dağıtım uygulamaları kapsamında faaliyet gösterildiğini taahhüt ederim.» şeklinde beyanın; üretim yeri izin sahibi/ruhsat sahibi tarafından sunulması gerekmektedir.

Soru 8

İlk satış izni başvurularında depolama yerine ait hangi belgelerin sunulması gerekmektedir?

Cevap

Depolama yerine ait bilgi ve Kurumumuzca düzenlenen güncel belgeyi (üretim yeri izin belgesi veya ecza deposu ruhsatnamesi), gerekli olduğu durumda taraflar arasında ürünün depolanmasına yönelik olarak imzalanmış belgeyi ve taraflara ait ticari sicil tasdiknamelerinin sunulması satış izni başvurusunun ekine eklenmesi gerekmektedir.

Soru 9

Ruhsatlandırma sürecinde istenen eksikliklerin (örneğin kalite eksikliklerinin) tamamlandıktan sonra başvurularda sunulması uygun mudur?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin on üçüncü maddesi c bendi doğrultusunda; ön değerlendirme süreci haricinde tarafımızca talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyile birlikte, bu bilgi ve belgelerin sunulamadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde sunulması gerekmektedir:

Talep edilen bilgi ve belgelerin tümünün sunulabileceği durumda otuz gün içinde başvuru yapılması,

Talep edilen bilgi ve belgelerin tümünün otuz gün içinde sunulamadığı durumda sunulacak taahhütte bu bilgi ve belgelerin Kuruma sunulacağı tarih bilgisinin net olarak belirtilmesi gerekmektedir. Tüm belgelerin “tamamlandığında sunulacağına” dair tarih bilgisi belirtmeksizin düzenlenen taahhütler kabul edilmemektedir. Talep edilen bilgi ve belgelerin tümünün tek başvuru ile sunulması gerekmektedir.

Soru 10

Etkin madde veya bitmiş ürün üretim tesisi isim değişikliği olması durumunda, ruhsat kesim sürecinde ilgili tesislerin güncel GMP sertifikaları sunulduğunda uyumsuzluk yaratacağı için, ruhsat öncesi değişiklik başvurusu olarak sunulabilir mi?

Cevap

Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlı 24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda “Zorunlu haller kapsamında değerlendirilmek üzere CTD ilgili bölüm/bölümlerinde değişiklik talebi” doküman tipi seçilerek başvuru yapılır, gerekçe değerlendirilerek karar verilir. Gerekçenin uygun bulunması durumunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz referans alınarak sunulacak evrakların “Ruhsat sürecinde Kurum talebi doğrultusunda sunulan cevap dokümanları/değişiklik/düzenlemelere ait ilgili CTD dokümanları” doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine sunulması gerekmektedir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-24122021204759>



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

RUHSATLI İLAÇLAR BİRİMİ

Soru 1

İlacın nasıl uygulanacağını gösterecek videolara yönlendirmek üzere kutu üzerine QR kodu eklenmesi uygun mudur?

Cevap

Ambalaj üzerinde yer alacak QR kodlarına ilişkin Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği Kılavuzları güncelleme çalışmaları devam etmektedir. Kılavuzun güncellemesini müteakip ilgili başvurular kabul edilecektir.

Soru 2

Ürün isminde yapılan değişikliklerin dış ambalajda Braille baskısına yansıtılması gerekmekte midir?

Cevap

Kurumca onaylanan isim değişikliğinin Braille baskısına da yansıtılması zorunludur. Ancak Braille baskısı uygulamaya geçişi için Ruhsatlı İlaçlar Birimine ayrı bir başvuru yapılması gerekli değildir. Braille baskılı ambalaj örneği Kurumumuzca talep edildiği takdirde sunulmalıdır.

Soru 3

İthalden imale veya imalden ithale geçişi varyasyon başvuruları ile onaylanan KÜB-KT metinlerinin uygulamaya geçişi ile ilgili prosedür nasıldır?

Cevap

KÜB-KT'si Kurumca onaylanan ürünlerin eski KT ile üretilmesi ve piyasaya sunulması uygun değildir. Ancak onay tarihi öncesinde eski KT ile üretilmiş ve İlaç Takip Sistemine bildirim yapılmış olan ürünlerin eski KT ile piyasaya sunulmasında sakınca bulunmamaktadır.

Soru 4

Ruhsat devri başvurusu sırasında varyasyon başvurusu yapılması talep edilmektedir. “Varyasyon başvurusu ekle” denildiğinde ürün adı seçilmesi gerektiğinden ve söz konusu ürün ilgili firma tarafından henüz devir alınmadığından, ürün adı o bölümde yer almamaktadır. Bu durumda ürün devir alınmadan önce varyasyon başvurularının nasıl yapılması gerekmektedir?

Cevap

Ruhsat devri öncesinde ürüne ilişkin tüm varyasyonların ilgili tarih itibari ile sonuçlanmış olması esastır. Ancak devir başvurusu sonrasında güncellenmediği tespit edilen hususlara

ilişkin varyasyon başvurusu yapılması gerektiği Kurum tarafından bildirilen ürünler için Kurum ile iletişime geçilmesi gerekmektedir.

Soru 5

Kurum talebi ile uyarı gerektirmesi/uyarı gerektirmediği için yardımcı maddelerin veya araç uyarılarının eklenmesi/çıkarılması ile iç/dış ambalajın değişmesi durumunda, dizayn değişikliği başvurusu gerekli midir?

Cevap

25.04.2017 tarihli “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği” ve 18.04.2020 tarihli “Beşeri ve Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz” doğrultusunda gerekli bilgilerin ambalaja uygulandığı durumlarda dizayn değişikliği kapsamında değerlendirilmemektedir. Bu başvurular için Ruhsatlı İlaçlar Birimi’ne “İç- dış ambalajda değişiklik başvurusu (dizayn değişikliği kapsamına girmeyen)” doküman tipi ile başvuru yapılmalıdır.

Soru 6

Satış izni onayı olan bir ürün farklı ambalaj formu ile pazara çıkarsa, satış izni onayı sadece artwork ile kabul edilebilmekte midir?

Cevap

Güncellenen Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’nin 28inci maddesi gereği beşeri tıbbi ürüne ilişkin ambalaj ve kullanma talimatı örnekleri elektronik olarak kabul edilmekte olup, satış izni numunesinin sunulmasına gerek yoktur.

Soru 7

KÜB-KT güncelleme başvurularının onaylanmasının ardından eski KÜB-KT metinleri ile üretilmiş ürünler için stok bildirim başvurusu yapılması mümkün müdür?

Cevap

KÜB-KT güncellemesi gerektiren başvurulardan stok bildirilmesi halinde değişikliğin ne ile ilgili olduğuna göre (örneğin isim değişikliği gibi) stok kullanımı uygunluğu değerlendirilmektedir. Raf ömrü değişikliği, üretim yeri değişikliği, formül değişikliği gibi durumlarda stok kullanılmasına izin verilmemektedir.

KÜB-KT onay tarihinden sonra yapılacak yeni üretimlerin yeni KT ile yapılması gerekmektedir.

Soru 8

Revizyon işlemlerinde ruhsatname ve sertifika aslının beraberce sunulması gerekmekte midir?

Cevap

Revizyon başvurularında sadece sertifika aslının sunulması gerekmektedir.

Soru 9

Varyasyon onayı sonrası eski tip ruhsatnameye şerh düşülmesi gerekiyorsa hangi doküman tipinden başvuru yapılması gerekir?

Cevap

Eğer ürün eski tip sertifikasız ruhsatnameye sahip ise 26/04/2022 tarihli “Şerh-revizyon işlemleri ve yeni tip ruhsatnamelere geçiş” hakkındaki duyuruya göre hareket edilmeli ve sertifikalı ruhsata geçiş için “Sertifikalı ruhsata geçiş başvurusu” doküman tipi üzerinden ruhsatname aslı, maliye harç makbuzu ve sertifikalı ruhsata geçiş bilgileri tablosu beraberinde ilgili birime başvuru yapılmalıdır.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/4231>

Soru 10

Ruhsatnameye esas bilgilerin ESY’de güncellenmesi/hatalı bilgilerin düzeltilmesi için nasıl bir yol izlenmelidir?

Cevap

elektronikveri@titck.gov.tr adresine talep ile le birlikte ürüne ait ruhsatname örneği, talep edilen düzeltmeye ilişkin Kurum tarafından düzenlenen onay yazıları ve ruhsat dosyasının ilgili bilgilerin gönderilmesi gerekmektedir.

Soru 11

Ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünlerin KÜB/KT güncellemesi yapılmasının gerekli midir?

Cevap

Ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünler için yasal yükümlülükler Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda ruhsatı askıda olmayan beşeri tıbbi ürünlerle aynıdır. Bu nedenle ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünler için KÜB-KT güncellemeleri yapılmalıdır.

Soru 12

Beşeri tıbbi ürünler için “Nitrozaminler Hakkında Bilgilendirme” başvuruları hangi birime yapılmalıdır?

Cevap

02.09.2022 - İlaç Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı'nın NİTROZAMİN SAFSIZLIKLARI HAKKINDA BİLGİLENDİRME duyurusu doğrultusunda ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için “Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimi” ne, ruhsatlandırma süreçleri devam eden beşeri tıbbi ürünler için ise “Ruhsatlandırma Birimi”ne başvuru yapılması gerekmektedir.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

ÖNCELİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Kurum tarafından önceliklendirilen ürünler için ruhsat/GMP başvurusunun ne kadar süre içerisinde yapılması gerekmektedir?

Cevap

Kurumumuz resmi internet sitesinde 20.03.2018 tarihinde yayımlanan duyuru doğrultusunda karar bildirim yazısının tarihi itibari ile 3 ay içerisinde ruhsat/GMP başvurusunun yapılmış olması gerekmektedir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://titck.gov.tr/duyuru/oncelik-degerlendirme-kurul-karari-hakkinda-27122018174102>

Soru 2

“Kod-I: Ar-Ge teşvik” kapsamında yapılan başvurularda teşvik onayının ve alınan ilk ödeme önceliklendirme başvurusu için yeterli midir?

Cevap

Projenin tamamlanmış olması ve destekleyen kuruluş tarafından projenin bittiğine dair resmi yazının tarafımıza sunulması gerekmektedir.

Soru 3

Ruhsat başvurusu Ön İnceleme Birimi tarafından iade/ret edilen başvurulara ilişkin ürünlerin mevcut öncelik kararları da iptal edilmekte midir?

Cevap

Hayır iptal edilmemektedir. Verilen Öncelik kararı Kurumumuz resmi internet sitesinde 20.03.2018 tarihinde yayımlanan duyurumuz doğrultusunda karar bildirim tarihinden itibaren 3 ay geçmesine rağmen ruhsat veya denetim başvurusu yapılmadığında yine Kurul kararı ile iptal olmaktadır.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://titck.gov.tr/duyuru/oncelik-degerlendirme-kurul-karari-hakkinda-27122018174102>

Soru 4

Önceliklendirilmiş bir ürün ruhsatlandırıldıktan sonra yapılan iş ve işlemlerde de öncelik statüsü devam etmekte midir?

Cevap

Hayır. Ürün ruhsatlandırıldıktan sonra öncelik statüsü sona ermektedir.

Soru 5

İtiraz başvuruları ne zaman ve nasıl yapılmaktadır?

Cevap

Başvuru sahibinin ret kararını içeren resmi yazının tarihinden itibaren 20 gün içinde yazılı olarak, gerekçeleri ile beraber karara itiraz etme hakkı vardır. Yapılan itirazlar Kurul tarafından değerlendirilerek sonuç başvuru sahibine bildirilir. Bu bildirimden sonra kararı değiştirebilecek nitelikte yeni bilgi ve belgeler sunulmadıkça yeni bir itiraz başvurusunda bulunulamaz.

Soru 6

Yenilikçi ürünler için 2 yıllık mali projeksiyon sunulması gerekmekte midir?

Cevap

Evet gerekmektedir.

Soru 7

Aynı anda iki koddan başvuruda bulunulması mümkün müdür?

Cevap

Hayır. Aynı anda tek koddan başvuru yapılabilir. Ancak başvurunun Kurum tarafından değerlendirilmesi sonrasında sonucun resmi olarak başvuru sahibine bildirilmesi ardından başka bir koddan yeni başvuru yapılabilir.

KLİNİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Klinik Değerlendirme Birimi veya Farmakolojik Değerlendirme Birimi'nde KÜB-KT değerlendirme süreci devam eden bir başvuru varken, yeni bir KÜB-KT güncelleme gerekliliği olduğunda bu iki başvurunun birlikte değerlendirilmesi mümkün müdür?

Cevap

Klinik Değerlendirme Biriminde KÜB-KT değerlendirmesi varken ikinci başvuru yapılması tercih edilmemelidir.

Klinik Değerlendirme Biriminde süreci devam eden başvuru varken yeni bir başvuru yapılması gerektiğinde, süreci devam eden başvuru ilgi tutularak yeni bir başvuru yapılmalıdır. Klinik Değerlendirme Birimi tarafından KÜB-KT ile ilgili başvuru onaylanmadan Farmakolojik Değerlendirme Birimine başvurulmamalıdır.

Soru 2

Reçeteye tabi olmayan ürünlerin ön başvurusu nasıl yapılmalıdır?

Cevap

Güncellenen Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamında reçeteye tabi olmayan ürünlerin ön başvuru yapılma zorunluluğu kaldırılmıştır. Başvuruda bulunulacak beşeri tıbbi ürünler için Modül 1.2 İdari Bilgiler Başvuru formunda belirtilen reçete durumu ruhsatlandırma süreci içerisinde başvurusu Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Yönetmeliği doğrultusunda değerlendirilecektir.

Soru 3

Referans alınan ürüne ait orijinal SPC-PIL veya KÜB-KT sunulmalı mıdır?

Cevap

Ruhsat başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürünler için referans alınan ürüne ait güncel orijinal SPC,PIL veya KÜB/KT CTD kılavuzunun 1.2 başvuru formu ekler bölümünde yer alan 6.23 ekinde ve 1.3.5 Halen Üye Devletlerde Onaylanmış Olan Küb bölümünde sunulmalıdır. Ruhsatlı ürünler içinse Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzu doğrultusunda ilgili maddelerden yapılacak başvuruların ekinde güncel SPC-PIL sunulmalıdır.

Soru 4

Sendika Dernek duyurusu yayımlama süreci nasıl yürütülmektedir?

Cevap

Güncel veriler ışığında bir ürün grubuna yönelik o gruptaki tüm ürünleri ilgilendiren bir karar alınması gerektiğinde Kurum tarafından yapılan değerlendirme doğrultusunda Sendika-Dernek duyurusu hazırlanır. Öncelikle söz konusu metne ilişkin varsa görüşlerin Kurumumuz **Klinik Değerlendirme Birimi'ne** sunulması amacıyla Sendika ve Derneklere resmi yazı ile bildirilir. Aynı zamanda Kurumumuz resmi internet sitesinde de yayımlanır. Duyuruda yer alan tarihe kadar ruhsatlı ürünler için Klinik değerlendirme Birimine Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz C.I.1 Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliliği ile ilgili yapılan değerlendirmeler sonucunda kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı veya ambalaj bilgilerinde uygulanacak etkililik ve güvenlilik hakkındaki değişiklikler maddesinin b veya c bentlerine göre, ruhsat süreci devam eden ürünler için Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlı 24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda “Ruhsat sürecinde Kurum talebi doğrultusunda sunulan cevap dokümanları/değişiklik/düzenlemelere ait ilgili CTD dokümanları” doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine sunulan görüşlerin değerlendirilmesi sonucu nihai metin Kurumumuz resmi internet sitesinde yeni bir duyuru olarak yayımlanır. Bu doğrultuda ruhsatlandırma süreci devam eden ürünler için Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlı 24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda yine aynı doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine, ruhsatlı beşeri tıbbi ürün içinler ise Farmakoloji Değerlendirme Birimi'ne başvuru yapılır. Ruhsat başvurusu planlanan ürünlerin KÜB-KT'leri ise Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlanan duyurular doğrultusunda hazırlanmalıdır.

Soru 5

Klinik Değerlendirme Birimine yapılacak bitmiş ürünün ambalaj büyüklüğünde değişiklik başvurusu kılavuzun hangi maddesine göre yapılmalıdır?

Cevap

Talep edilen ambalaj büyüklüğü ülkemiz ve dünyada ruhsatlı ürünlerin ambalaj büyüklüğü dışında ise yeni ambalaj büyüklüğü değişikliği için, ürünün onaylı KÜB'ünde yer alan kullanım şekli, dozu ve tedavi süresi ile uyumlu olmak kaydı ile Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuz B.II.e.5 Bitmiş ürün ambalaj büyüklüğündeki değişiklik a2,b,c,d,z göre göre Klinik Değerlendirme Birimine başvuru yapılması gerekmektedir. Başvuru ekinde verilen KÜB-KT'de ambalaj büyüklüğü renkli olarak belirtilmelidir.

Soru 6

EBS'de Genel Evrak Başvurusu bölümü altında Klinik Değerlendirme Birimi seçildiğinde, Farmakolojik Değerlendirme Birimi'nde hali hazırda olduğu gibi ücretli KÜB/KT güncelleme başvuru tipi bulunmadığından, Klinik Değerlendirme Birimi'nde değerlendirmesi devam eden başvurumuza ilave bir güncelleme yapılması gerektiğinde birimden çıkan eksiklik yazısının evrak numarası girilemediğinden her iki başvuru birbiriyle ilişkilendirilememektedir.

Farmakolojik Değerlendirme Birimi bölümü altında olduğu gibi, Klinik Değerlendirme Birimi'ne de ücretli KÜB/KT güncelleme başvuru tipinin eklenmesi mümkün müdür?

Cevap

Her bir endikasyon pozoloji bölümlerinde yapılan değişiklikler Klinik Değerlendirme Birimine Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz C.1.5 Terapötik endikasyon/endikasyonlarda veya pozolojide değişiklikler kapsamında Tip II varyasyon başvuru ile kabul edilmektedir. KÜB KT'deki güncelleme C.1.5 Terapötik endikasyon/endikasyonlarda veya pozolojide değişiklikler kapsamında çıkan eksikliğe göre olmalıdır. Farklı bir güncelleme, söz konusu kılavuzun ilgili maddesine göre Tip II varyasyon doğrutusunda yapılmalıdır.



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

RUHSAT ÖNCESİ TEKNOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Ruhsat başvurusunda tedarikçi bilgisinin yer almadığı durumlarda da yardımcı madde tedarikçi değişikliği için başvuru yapılmalı mıdır?

Cevap

Ruhsat sürecinde 20.12.2021 tarihinden itibaren Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuz doğrultusunda varyasyon firma talebi ile değişiklik yapılmamaktadır. Gerekli olduğu durumlarda zorunlu hal kapsamında yapılan başvurular değerlendirmeye alınmaktadır.

Soru 2

Ruhsat dosyasında yer alan stabilite/seri analiz/proses validasyonda kullanılan serilerin aynı olması zorunlu mudur?

Cevap

Ruhsat dosyasında yer alan stabilite/seri analiz/proses validasyonda kullanılan serilerin aynı olması zorunlu değildir. Ancak farklı seriler ile çalışılması durumunda, serilere ait ayrıntılı bilgi verilerek ilgili hususta serilerin seçim nedenleri ve uygunlukları ilgili kılavuzlar göz önünde bulundurularak gerekçelendirilmesi gerekir. (Örneğin; Etkin Maddelerin Ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz; 2.1.3. Serilerin Seçimi Bölümü, Guideline on Process Validation for Finished Products)

Soru 3

CEP belgesi bulunan bir etkin madde için stabilite ve seri analizi verileri sunulmalı mıdır?

Cevap

“TİTCK Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz” doğrultusunda;

- *Etkin madde CEP belgesinde re-test süresi yer almakta ise etkin madde için stabilite verileri sunulmayabilir. Ancak seri analiz verileri sunulmalıdır.*
- *Etkin madde CEP belgesinde re-test süresi yer almıyor ise etkin madde için stabilite verileri ve seri analizi verileri sunulmalıdır.*

Soru 4

Bitmiş ürün spesifikasyonlarında Amerikan Farmakopesi (USP) bitmiş ürün monografi referans gösterildiğinde ve impüriteler monografıda yer almadığında İmpürite ve limitlerinin belirlenmesinde hangi kılavuz göz önünde bulundurulmaktadır?

Cevap

Amerikan farmakopesi bitmiş ürün monografı referans gösterildiğinde bitmiş ürün impüriteleri “ANDAs: Impurities in Drug Products – FDA” kılavuzu göz önünde bulundurularak belirlenebilir.

Soru 5

Referans üründen farklı in-use (kullanım) tavsiyeleri/stabilite çalışmaları belirlenmesi mümkün müdür?

Cevap

Prensip olarak, her ürün kendi özelliklerine göre değerlendirilecektir ve farklılıklar olabilir. Ancak referans ürünlerden farklı kullanımın tıbbi hatalara neden olabileceği durumlarda referanstan farklı uygulamalar kabul edilmemektedir. Söz konusu durum için gerekçelendirme sunulduğunda olası riskler ve yararlar ürün bazında değerlendirilecektir.

Soru 6

Bulk ürün saklama ve taşınması ile ilgili hangi verilerin sunulması gerekmektedir?

Cevap

Ruhsat sahibi tarafından maksimum bulk ürün saklama süresini veya serinin primer ambalajlama işlemi tamamlanana kadar üretimin başlangıcından itibaren geçen maksimum süreyi belirtilmesi gerekmektedir. Saklama süresi uzadığında (katı oral dozaj formları için 30 günden fazla- Guideline on Process Validation for Finished Products; steril ürünler için 24 saatten fazla-Guideline on The Sterilisation of the Medicinal Product, Active Substance, Excipient and Primary Container), önerilen maksimum bulk ürün saklama süresi, ambalajlama veya nakliye düzenlemelerinin uygunluğu çalışmalar ile kanıtlanarak ruhsat dosyasına dahil edilmelidir.

Soru 7

TSE ve GDO Beyanı ile yardımcı maddeler için analiz sertifikalarının hammadde tedarikçileri tarafından sunulması gerekmekte midir?

Cevap

TSE ve GDO beyanları hususunda ruhsat başvuru sahibinin Modül 1.2 İdari Bilgiler Başvuru Formunda yer alan beyanı esastır. Ancak gerekli olduğu durumlarda (TSE veya GDO riski teşkil eden yardımcı maddeler) tedarikçi beyanı gerekebilmektedir.

Soru 8

Formülasyonda antimikrobiyal ajan yer aldığı stabilite çalışmalarında takip edilmesi gerekir mi ve ne zaman antimikrobiyal etkinlik çalışmalarının sunulması gerekir?

Cevap

Formülasyonda yer alan antimikrobiyal ajan miktar tayini bitmiş ürün stabilite çalışmalarında takip edilerek bitmiş ürün spesifikasyonlarına eklenmesi gerekir (ICH Q6A). Gerekli olduğu durumlarda in-use stabilite çalışmalarında aynı zamanda etkinlik çalışmalarının sunulması gerekmektedir(Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of A Medicinal Product). Ürünün raf ömrü sonunda antimikrobiyal etkinlik testi yapılacağına ve sonuçlarının tarafımıza sunulacağına dair taahhüt gönderilmesi gerekmektedir(Note for Guidance on Excipients, Antioxidants and Antimicrobial Preservatives In The Dossier for Application For Marketing Authorisation of a Medicinal Product). Bitmiş ürün spesifikasyonlarında farmakopelerden (USP 341 Antimicrobial Agent Content) geniş limitlendirme (%80-120'den daha geniş aralık) yapıldığında alt limit antimikrobiyal etkinlik çalışmaları (5.1.3. Efficacy of Antimicrobial Preservation) ile ilgili limitin doğrulanması gerekir.

Antimikrobiyal ajan kullanıldığı durumlarda ilgili kılavuzlar ve Farmakope monografları doğrultusunda söz konusu yardımcı madde seçimi, güvenliliği ve miktarı için ayrıca çalışmaların ve literatürlerin sunulması gerekmektedir.

Soru 9

Kullanım (in-use) stabilite çalışmaları ne zaman sunulmalıdır?

Cevap

WHO-Stabilite Kılavuzu doğrultusunda; kullanım stabilite çalışmaları en az iki seride, serilerden en az biri ile raf ömrü sonunda çalışılacak şekilde sunulmalıdır. Eğer raf ömrü sonu verileri elde edilmediyse (kestirim yapılarak raf ömrü belirlendiyse) stabilite çalışmalarının tarafımıza sunulması gereken son zaman noktasında kullanım stabilite çalışmalarına ait sonuçlar sunulmalıdır.

Soru 10

Bitmiş ürün ve etkin madde spesifikasyonlarında safsızlıkların değerlendirilmesinde hangi kılavuzlardan yararlanması gerekmektedir?

Cevap

Ruhsat başvurusunda safsızlıklar ilgili ICH Q3A, ICH Q3B, ICH Q3C, ICH Q3D ve ICH M7 kılavuzları temelde esas alınarak değerlendirilmektedir. Güvenlilik açısından ICH S9 kılavuzu prensipleri kapsamında sunulan uygulamalar da değerlendirmelerimizde göz önünde bulundurulmaktadır.

Bunun dışında bilinen etkin maddeler için, sunulan limitlendirmeler uygulanabilir olduğunda USP, BP, WHO ve EP bitmiş ürün ve etkin madde monografları ile geçerli olarak değerlendirilebilmektedir. Aynı şekilde FDA- Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products, EMA- Guideline on Setting Specifications for Related Impurities in Antibiotics kılavuzları göz önünde bulundurulmalıdır.

Soru 11

Bitmiş ürün serbest bırakma spesifikasyonlarında etken madde miktar tayini limitleri nasıl belirlenir?

Cevap

Bitmiş ürün serbest bırakma spesifikasyonlarında etken madde miktar tayini limitleri gerekçelendirilmedikçe Specifications and Control Tests on the Finished Product doğrultusunda etiket değerinin $\pm\%5$ olacak şekilde limitlendirilmesi gerekmektedir.

Soru 12

Ruhsat başvuru dosyalarının Modül 3.2.p.5.3. Analitik prosedürlerin validasyonunda kullanılan tüm numunelere (blank, numune, standart, spiked numune) ait cihaz, tarih, dalga boyu, alan vs. bilgilerinin bulunduğu birer kromatogram sunulmalı mıdır?

Cevap

Seçicilik çalışmasına ait cihaz, tarih, dalga boyu, alan vs. bilgilerinin bulunduğu kromatogramların sunulması değerlendirme açısından önem taşımaktadır. Dosya bazında gerekli durumlarda diğer parametrelere ait kromatogramlar da istenebilmektedir.

RUHSATLI İLAÇLAR TEKNOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

CEP belgesine sahip olmayan yardımcı maddeler için tedarikçi değişikliği başvurusu varyasyon kılavuzunun hangi maddesine göre yapılmalıdır?

Cevap

CEP belgesine sahip olmayan yardımcı maddeler için tedarikçi değişikliği ya da alternatif tedarikçi eklenmesi talebi Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz B.II.c.1.z diğer başlığı altından yapılabilmektedir.

Soru 2

Grup varyasyon başvurularının bir arada yapılması mümkün müdür?

Cevap

Elektronik sistem ile ilgili olarak güncelleme çalışmaları devam etmekte olup mevcut durumda “Ruhsatlandırılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlar İçin Bildirim/Başvuru Formu”nda bulunan “gruplandırılmış varyasyon” seçiminin yapılması ve bu bildirim/başvurulara ilişkin bilgilerin net bir şekilde başvuru formunda verilmesi gruplandırılmış değerlendirme için yeterlidir.

Soru 3

Varyasyon başvurularında “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilitate Testlerine İlişkin Kılavuz” esas alınacak mıdır? Etkin madde üreticisi sunulması durumunda bu kılavuza uygun şekilde etkin maddenin 6 aylık uzun süreli stabilite verileri ile başvuru yapılması mümkün müdür?

Cevap

Ruhsatlı ürünler için varyasyon başvurularında “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilitate Testlerine İlişkin Kılavuza” uygun olan veriler kabul edilmektedir. Etkin madde üreticisinin sunulması için yapılan bildirim/başvurularda normal şartlarda 12 aylık verinin sunulması gerekmekte olup, uygun şekilde gerekçelendirildiği takdirde 6 aylık veri (hızlandırılmış ve uzun süreli olarak) sunulması uygundur.

Soru 4

CEP belgesinin düzenlenmiş olduğu firmanın adının "any pharmaceutical company" olarak belirtilmesi kabul edilmekte midir? Bu uygulama hem etkin madde hem yardımcı madde sertifikaları için geçerli midir?

Cevap

Bu ifade yardımcı madde tedarikçileri için (özellikle jelatin tedarikçisi için) CEP belgesi sunulduğu durumlarda kabul edilmekte olup etkin madde tedarikçileri için kabul edilmemektedir.

Soru 5

Sunulan CEP belgelerinin son sayfalarında isim, unvan, şirket adı ve kaşesi gerekliliği devam etmekte midir?

Cevap

CEP belgelerinin son sayfasında isim, unvan ve şirket adı gerekmekte olup, şirket kaşesi zorunluluğu yoktur.

Soru 6

Varyasyon başvurularında sunulan seri analizi ve validasyon verilerinin elde edildiği serilerin aynı olması gerekli midir?

Cevap

Varyasyon başvurularında sunulan seri analizi ve validasyon verilerinin elde edildiği serilerin aynı olması hususunda özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Ancak bu konuda verilerin üretildiği tarihler açısından uyumsuzluk tespit edilen durumlarda açıklama talep edilebilmektedir.

Soru 7

Üretim yeri değişikliği varyasyon başvurularında stabilite çalışmalarının sunulmasına gerek var mıdır?

Cevap

Bitmiş ürün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim tesisinde değişiklik veya yeni bir üretim tesisinin ilave edilmesi, Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz B.II.b.1 varyasyon kodu altında ele alınan bir bildirim/başvuru olup bu varyasyonlarda kılavuz doğrultusunda stabilite verisinin sunulma gerekliliği bulunmamaktadır. Ancak bu varyasyonun yanı sıra ek olarak farklı varyasyonlar da sunuluyorsa (örn. üretim yöntem değişikliği ya da birim formül değişikliği gibi) bu varyasyonların kapsamında Kurum tarafından gerekli görülmesi halinde stabilite verisi istenebilir.

Soru 8

Raf ömrü uzatma başvurularında in-use stabilitesi nasıl sunulmalıdır?

Cevap

Talep edilen raf ömrü sonunda ya da sonuna yakın serilerde olmak üzere tercihen 2 seride gerçekleştirilmiş, ürünün KÜB-KT'sinde mevcut açıldıktan sonra kullanım ile ilgili bilgilerle uyumlu koşullarda gerçekleştirilmiş olmalıdır.

Soru 9

Kurumdan gelen eksik cevabına yanıt için 30 günlük süre yeterli olmadığı, (ilave çalışma yapılması, yurtdışından belge beklenmesi, yeni veri üretilmesi gibi) 30 gün içinde geri dönüş yapılamayacak olan durumlarda taahhüt sunulması kabul edilebilir mi?

Cevap

Cevabın istenilen sürede sunulamayacağı durumlarda gerekçe ve cevabın sunulacağı tarih bilgisi ile birlikte belirtilen tarihte sunulacağına taahhüt edilmesi ve taahhüt edilen süre içinde de eksikliklerin sunulması sonrasında varyasyon başvurusuna ilişkin değerlendirme devam edecektir.

Soru 10

EMAD güncelleme başvuruları için önceki kılavuza göre Tip II ile olarak yapılan başvurular için yeni kılavuz kapsamında nasıl bir yol izlenecektir?

Cevap

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz kapsamında yapılabilecek değişikliklerin kılavuz çerçevesinde yapılması önerilmektedir. Ancak azımsanamayacak kadar fazla sayıda ya da önemli değişiklikler olması durumunda ise Tip II kapsamında başvuru yapılabilir. EMAD güncellenmesi için bu şekilde yapılacak başvurular “etkin madde” kalite kısmında diğer varyasyon (Tip II) kapsamında sunulabilir.

Soru 11

Tip IA varyasyonlar için bildirim süreci nasıl yürütülmektedir?

Cevap

Tip IA varyasyonlar için bildirimler 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. Tip IA varyasyonlar ilgili beşeri tıbbi ürünün kalitesi, etkililiği ve güvenliliği üzerinde çok az etkisi olan veya hiç olmayan varyasyonlardır. Bu nedenle varyasyonun bu kapsama girebilmesi için Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz'da ilgili Tip IA varyasyon için verilmiş tüm şartların karşılanması gerekmektedir. Bu nedenle şartların karşılanmadığı veya belgelerin sunulmadığı durumlarda varyasyon reddedilir.

Soru 12

Alternatif üretim yeri başvurularında Metot Transfer Raporu kabul edilmekte midir?

Cevap

Metod transferleri alternatif üretim yeri (ya da üretim yeri değişikliği) kapsamında değil seri kontrol analizinin yapıldığı yerin değiştirilmesi kapsamında istenebilmektedir. Yeni kılavuzda ilgili varyasyon B.II.b.2 maddesidir. Buna göre istenen belgeler "3. Uluslararası kabul görmüş kılavuzlar doğrultusunda analitik yöntemlerin valide edildiğine ya da uygun istatistiksel analizlerle birlikte analitik yöntemlerin başarıyla transfer ve dokümanite edildiğine ilişkin ruhsat sahibi ve mesul müdür beyanı. " ve "4. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde)." olarak belirtilmiştir. Bu kapsamda analitik yöntemin transferinin dokümanite edilmiş olma gerekliliğinin kontrolü açısından transfer raporu istenebilmektedir.

Soru 13

Ruhsatlı ürünler için raf ömrü değişikliği kapsamında yapılan varyasyon başvurularında gerçek zamanlı stabilite verilerinin sunulması zorunlu mudur yoksa 24 aylık veriler ile 36 aylık raf ömrü uygunluğu alınabilir mi?

Cevap

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz doğrultusunda ilgili madde olan B.II.f.1 kapsamında başvurular değerlendirilmekte ve bu kapsamda belgeler talep edilmektedir. Kılavuzun ilgili maddesi belgelerinde "onaylı ambalaj materyali içindeki veya ilk kez açıldıktan veya rekonstitüsyondan sonra bitmiş ürünün en az iki pilot ölçekli serisi üzerinde ilgili stabilite kılavuzlarına uygun yürütülen gerçek zamanlı stabilite çalışmalarının (tüm raf ömrünü kapsayan) sonuçları dâhil edilmelidir." denilmektedir. Bu nedenle talep edilen tüm raf ömrünü kapsayan çalışmaların sunulması gerekmektedir.

Soru 14

Varyasyon başvuruları esnasında "3.2.P.4 Yardımcı malzemeler" ve "3.2.P.7 Kap Kapak Sistemi" dokümanlarına ilave olarak tedarikçiye ait analiz sertifikaları da sunulmaktadır. Destekleyici doküman olarak sunulan bu sertifikalar üzerinde ya da tedarikçi değişikliği durumları için varyasyon kılavuzunda ilgili bir madde yer almadığından, bu tarz durumlar varyasyon başvurusu yerine bildirim şeklinde mi iletlenmelidir?

Cevap

Yardımcı maddelerin tedarikçilerinde değişiklik olduğunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz B.II.c.1.z -diğer varyasyon başlığı altından yapılabilir. B.II.e.7. maddesi ise direkt olarak ambalaj bileşenlerinin tedarikçisindeki değişiklik için varyasyondur. Analiz sertifikaları dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölümleri kapsamında talep edilmektedir.

Soru 15

“Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik”in 18 inci maddesinde belirtilen “Güven (Reliance)” kapsamındaki varyasyonlar nasıl sunulabilir?

Cevap

Bu kapsamda “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz”da da belirtildiği üzere Kurumumuza yapılacak bildirimlerde ya da başvurularda varyasyon gerekliliklerine ek olarak aşağıdaki belgelerin sunulması gereklidir.

- Varyasyonla ilgili Avrupa Birliği Ülkeleri ilgili İlaç Otoritesi veya Avrupa İlaç Ajansından temin edilen onay yazısı,

- Varyasyona ilişkin gizli bilgilerin çıkarılmadığı değerlendirme raporu,

- Yapılan başvuruların kapsamının tümüyle aynı olduğuna dair ruhsat sahibinin beyanı.

Yukarıda belirtilen açıklamalar doğrultusunda ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için “Güven” kapsamında yapılacak bildirim/varyasyon başvurularında, başvuru üst yazısında başvurunun “güven” kapsamında sunulduğumun belirtilmesi ve yukarıda belirtilen bilgi ve belgelerin sağlanması halinde ilgili bildirim/başvurular “Güven” kapsamında değerlendirilmektedir.

Soru 16

Kuruma sunulan Tip IB ya da Tip II varyasyonlar için “Ön değerlendirme” sürecinin tamamlanarak sunulan bildirim/başvurunun “geçerli bir bildirim/başvuru” olarak değerlendirmeye alındığını nasıl anlarım?

Cevap

Kuruma sunulan Tip IB ya da Tip II varyasyonlar için ön değerlendirme sürecinin “geçerli bir bildirim alınması” olarak sonuçlandığı firmalara resmi yazı yoluyla (“...geçerli bir bildirimdir” ya da “...geçerli bir Tip II büyük varyasyon başvurusudur” şeklinde) ya da elektronik sistem üzerinden evrak durumunun “ön değerlendirme onay” haline dönüşmesi ile bildirilmektedir.

İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLER BİRİMİ

Soru 1

İleri tedavi tıbbi ürünlerin sınıfları nelerdir?

Cevap

Gen tedavisi tıbbi ürünleri, doku mühendisliği ürünleri, somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve kombine ileri tedavi tıbbi ürünler.

Soru 2

İleri tedavi tıbbi ürünleri sınıflandırma ve ruhsatlandırma mevzuat çalışmaları hakkında bilgi verebilir misiniz?

Cevap

Gelen görüşlerin değerlendirilmesi süreci devam etmektedir. Değerlendirme süreci tamamlanınca yayım ile ilgili Kurumumuz web sayfasında ayrıca duyuru yapılacaktır.

Soru 3

Biriminizin Kurum organizasyon şemasındaki yeri nedir?

Cevap

İleri Tedavi Tıbbi Ürünler Birimi Kurumumuz İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığına bağlı bulunan İlaç Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı bünyesinde yer almaktadır.

Soru 4

Konvansiyonel doku ve hücreler (Allogreftler) ile ilgili süreçler Kurumunuzda mı yürütülmektedir?

Cevap

Hayır. 15 Eylül 2017 tarihi itibarıyla Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü uhdesine devredilmiştir. İlgili tarih itibarıyla konvansiyonel doku ve hücrelere ilişkin başvuru Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından değerlendirilmektedir.

Soru 5

Tedavi amaçlı deneme kapsamında hücresel tedavi uygulamalarına ilişkin başvurular Kurumunuzda mı değerlendiriliyor?

Cevap

Hayır. 23 Mayıs 2016 tarihi itibarıyla Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü uhdesine devredilmiştir. İlgili tarih itibarı ile tedavi amaçlı deneme kapsamında hücresel tedavi uygulamalara ilişkin başvuru Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından değerlendirilmektedir.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

BİYOYARARLANIM/BİYOEŞDEĞERLİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Know How başvurularında sunulması gereken çözünme hızı çalışmaları nelerdir?

Cevap

Test biyoseri ve referans biyoseri arasında yapılan çözünme hızı çalışmaları, Türkiye'de üretilen 2 seri ile test biyoseri arasındaki çözünme hızı çalışmaları ve Türkiye'de üretilen 2 seri ile referans biyoseri arasındaki çözünme hızı çalışmalarının sunulması gerekmektedir.

Soru 2

Referans ürün temin belgesi olarak hangi bilgi/belgeler gereklidir?

Cevap

Referans ürüne ait son kullanma tarihi ve seri numarasını içeren, referans ürünün temin edildiğini gösteren belgenin sunulması gerekmektedir. (Eczane faturası, referans ürünün ticari satışı mevcut değilse ilgili ülke otoritesinin resmi üst yazısıvb temin belgesi olarak sunulabilir.) Referans ürün temin belgesinde son kullanma tarihi ve seri numarası yer almıyorsa referans ürün temin belgesinin yanında son kullanma tarihi ve seri numarasını içeren ambalaj görsellerinin de sunulması gerekmektedir.

Soru 3

Ruhsat başvurusunda BY/BE için zorunlu olarak istenilen 3 pH'da dissolüsyon çalışması, etkin madde pH hassaslığından dolayı bazı durumlarda gerçekleştirilememektedir. Bu gibi durumlarda deklarasyon ile ilerlenebilir mi?

Cevap

28.04.2022 tarihli Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz kapsamında, biyodeşdeğerlik çalışmalarının tamamlayıcısı olan in vitro çözünme testleri üç farklı tamponda (normal olarak pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8) ve bitmiş ürün salımı için istenen ortamda (kalite kontrol ortamı) gerçekleştirilerek sunulmalıdır. Çözünme problemi veya stabilite problemi ile karşılaşılması gibi durumlarda, bu durumu kanıtlayan bilimsel gerekçelerin ve verilerin sunulması (ilgili pH larda etkin maddenin stabil olmadığının veya yeterli düzeyde çözünmediğinin destekleyici çalışmalarla ya da literatür bilgisiyle gösterilmesi) beklenmektedir.

Soru 4

Değiştirilmiş salımlı enjeksiyon (steril süspansiyon) formlarına ait ruhsat başvurularında BE çalışması talep edilmekte midir?

Cevap

Evet, talep edilmektedir. 28.04.2022 tarihli Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz doğrultusunda, değiştirilmiş salım sağlayan farmasötik dozaj şekilleri için yapılacak çalışmalarda EMA tarafından yayınlanan “Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms-EMA/CPMP/EWP/280/96” isimli kılavuzdaki genel prensipler dikkate alınmalıdır. Bu kılavuz kapsamında enjeksiyonluk süspansiyonlar için biyoeşdeğerlik çalışmaları gerekmektedir.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU