**RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDEKİ**

**VARYASYONLARA DAİR YÖNETMELİK TASLAĞI**

**BİRİNCİ BÖLÜM**

**Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar**

**Amaç**

**MADDE 1 -** (1) Bu Yönetmeliğin amacı, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için yapılacak varyasyon başvurularında uygulanacak kuralları ve uygulama esaslarını belirlemektir.

**Kapsam**

**MADDE 2 -** (1) Bu Yönetmelik, 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamında ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerdeki varyasyonlar için ruhsat sahibi gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

(2) 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 25 inci maddesi kapsamındaki ruhsat devirleri bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

**Dayanak**

**MADDE 3 -** (1) Bu Yönetmelik; 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununa, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin birinci fıkrasının (k) bendine ve 11/10/2011 tarihli ve 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 27 nci maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

**Tanımlar**

**MADDE 4** **-** (1) Bu Yönetmelikte geçen;

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

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

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

 madde veya maddeler kombinasyonunu,

1. Çeşitleme: Ek-1’deki listede yer alan kriterlere uyan yeni ruhsat başvurusunu gerektiren değişikliği,
2. Varyasyon:

 1) 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8 inci, 9 uncu, 10 uncu ve 11 inci maddelerinde ve Ek-1’inde bahsedilen bilgilerin içeriklerinde veya,

2) Kısa Ürün Bilgisi ve beşeri tıbbi ürünün ruhsatını etkileyen koşullar, yükümlülükler veya kısıtlamalar ya da Kısa Ürün Bilgisinde yapılan değişiklikler ile bağlantılı olarak ambalaj bilgileri veya kullanma talimatında,

yapılan değişiklikleri,

1. Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,
2. Tip IA küçük varyasyon: İlgili beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ya da etkililiği üzerinde sıfır veya minimum etkisi olan varyasyonu,
3. Tip IB küçük varyasyon: Tip IA küçük varyasyon, Tip II büyük varyasyon veya çeşitleme kapsamına girmeyen varyasyonu,
4. Tip II büyük varyasyon: İlgili beşeri tıbbi ürünün kalitesini, güvenliliğini ya da etkililiğini önemli ölçüde etkileyebilecek olan ve çeşitleme niteliği taşımayan varyasyonu,

ifade eder.

**İKİNCİ BÖLÜM**

**Varyasyonların Türleri ve Prosedürleri**

**Varyasyonların sınıflandırılması**

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

a) Çeşitleme kapsamına girmeyen tüm varyasyonlar için ek-2’de belirtilen sınıflandırma geçerlidir.

b) Çeşitleme kapsamına girmeyen ve bu Yönetmelikte belirtilen hususlara göre sınıfı tespit edilemeyen bir varyasyon, bu Yönetmeliğin 17 nci maddesine istinaden hazırlanan kılavuzlar yardımıyla da belirlenemiyor ise; Tip IB küçük varyasyon sayılacaktır. Ancak, çeşitleme kapsamına girmeyen ve bu Yönetmelikte belirtilen hususlara göre sınıfı tespit edilemeyen bir varyasyon aşağıdaki durumlarda Tip II büyük varyasyon kabul edilir:

1) Varyasyon başvurusunda bulunurken ruhsat sahibinin talep etmesi,

2) Kurumun, bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesi doğrultusunda bildirimin geçerliliğinin değerlendirilmesini takiben, söz konusu varyasyonun ilgili beşeri tıbbi ürünün kalitesini, güvenliliğini veya etkililiğini önemli derecede etkileyebileceği sonucuna varması.

**Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatının yenilenmesine neden olan varyasyonlar**

**MADDE 6 -** (1) Kısa Ürün Bilgisi, ambalaj bilgileri veya kullanma talimatının yenilenmesine neden olan bir varyasyon durumunda, söz konusu düzenleme o varyasyonun bir parçası kabul edilir.

**Varyasyonların** **gruplandırılması**

**MADDE 7 -** (1) Birden çok varyasyon için bildirimde bulunulduğu veya başvuru yapıldığı durumlarda, bu Yönetmeliğin 8 inci, 9 uncu, 10 uncu veya 13 üncü maddelerine göre her bir varyasyon için ayrı bir bildirim veya başvuru yapılır.

(2) Ancak aşağıdaki durumlarda varyasyonlar gruplandırılarak bildirim veya başvuru yapılabilir:

a) Aynı ruhsat sahibi tarafından bir veya birden fazla ruhsata ait Tip IA türünde aynı küçük varyasyonların aynı anda Kuruma bildirildiği durumlarda, bu Yönetmeliğin 8 inci maddesine uygun olacak şekilde tüm varyasyonları kapsayan tek bir bildirim yapılabilir,

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

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

(3) Bu maddenin ikinci fıkrasının (b) ve (c) bentlerinde belirtilen bildirim veya başvurular için:

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

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

c) Varyasyonlardan en az birinin çeşitleme kapsamına girdiği durumlarda, bu Yönetmeliğin 13 üncü maddesi doğrultusunda tek bir başvuru,

yapılır.

**Tip IA küçük varyasyonlar için bildirim prosedürü**

**MADDE 8 -** (1) Ruhsat sahibi tarafından bu Yönetmeliğin 17 nci maddesine istinaden hazırlanan kılavuzlarda koşulları belirtilmiş olan Tip IA küçük varyasyon için ek-4’te liste halinde belirtilen belgeleri içeren bir bildirim söz konusu varyasyonun uygulamaya geçirilmesini takip eden on iki ay içerisinde Kuruma sunulur. Ancak, ilgili beşeri tıbbi ürünün gözetiminin kesintisiz devam edebilmesi için derhâl bildirim yapılması gereken Tip IA küçük varyasyon durumunda, bu bildirim söz konusu varyasyon uygulamaya geçirildikten hemen sonra Kuruma sunulur.

(2) Bildirim alındıktan sonra otuz gün içinde, bu Yönetmeliğin 11 inci maddesinde belirtilen prosedür uygulanır.

**Tip IB küçük varyasyonlar için bildirim prosedürü**

**MADDE 9 -** (1) Ruhsat sahibi tarafından bu Yönetmeliğin 17 nci maddesine istinaden hazırlanan kılavuzlarda koşulları belirtilmiş olan Tip IB küçük varyasyon için ek-4’te liste halinde belirtilen belgeleri içeren bir bildirim Kuruma sunulur. Bildirimin bu maddenin birinci fıkrasına göre olan gereklilikleri karşılaması halinde, Kurum tarafından geçerli bir bildirim alındığı ruhsat sahibine elektronik olarak bildirilir.

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

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

(4) Değiştirilmiş bir bildirimin sunulduğu durumlarda, Kurum bildirimi aldıktan sonra otuz gün içinde değerlendirir ve bu Yönetmeliğin 11 inci maddesinde belirtilen prosedür uygulanır.

(5) Çeşitleme içermeyen ve gruplandırmada Tip II varyasyon altına dâhil edilen Tip IB varyasyon durumunda bu madde geçerli olmayıp bu Yönetmeliğin 10 uncu maddesinde yer alan prosedür geçerli olur. Çeşitleme içeren bir gruplandırmada Tip IB değişiklik talebinin sunulduğu durumlarda bu madde geçerli olmayıp bu Yönetmeliğin 13 üncü maddesinde yer alan prosedür geçerli olur.

**Tip II büyük varyasyonların değerlendirilmesi**

**MADDE 10 -** (1) Ruhsat sahibi tarafından bu Yönetmeliğin 17 nci maddesine istinaden hazırlanan kılavuzlarda koşulları belirtilmiş olan Tip II büyük varyasyon için ek-4’te liste halinde belirtilen belgeleri içeren bir başvuru Kuruma sunulur. Başvurunun bu maddenin birinci fıkrasına göre olan gereklilikleri karşılaması halinde, Kurum tarafından geçerli bir başvuru alındığı elektronik olarak ruhsat sahibine bildirilir.

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

(3) Bu maddenin ikinci fıkrasında belirtilen süre içerisinde ruhsat sahibinden ek belge istenebilir. Bu ek belgeler Kuruma gönderilinceye kadar prosedür askıya alınır. Bu durumda Kurum tarafından, bu maddenin ikinci fıkrasında belirtilen süre uzatılabilir.

(4) Değerlendirme sonuçlandırıldıktan sonra otuz gün içinde, bu Yönetmeliğin 11 inci maddesinde belirtilen prosedür uygulanır.

(5) Çeşitleme olan ve gruplandırmada bu başvuruya dahil edilen Tip II varyasyon durumunda bu Yönetmeliğin 13 üncü maddesinde yer alan prosedür geçerli olur.

**Başvuruların sonuçlandırılması**

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

1. Varyasyonun kabul edilip edilmediği ruhsat sahibine bildirilir,
2. Varyasyonun reddedildiği durumlarda, bu reddin gerekçeleri ruhsat sahibine bildirilir.

**Grip aşıları**

**MADDE 12 -** (1) Bu Yönetmeliğin 10 uncu maddesindeki hükümlerin istisnası olarak, yıllık güncelleme amacıyla bir grip aşısının etkin maddesinde yapılan değişikliklere ilişkin varyasyonların incelenmesinde bu maddenin ikinci, üçüncü ve dördüncü fıkralarındaki prosedür uygulanır:

(2) Ruhsat sahibi tarafından bu Yönetmeliğin 17 nci maddesine istinaden hazırlanan kılavuzlarda koşulları belirtilmiş olan ve ek-4’te listelenen belgeleri içeren başvuru Kuruma gönderilir. Başvurunun bu maddenin birinci fıkrasına göre olan gereklilikleri karşılaması halinde, Kurum tarafından geçerli bir başvuru alındığı ruhsat sahibine bildirilir.

(3) Gerektiğinde, Kurum tarafından, değerlendirmenin tamamlanması için ruhsat sahibinden ek belgeler talep edilebilir.

(4) Geçerli bir başvuru alındığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra kırk beş gün içerisinde değerlendirilerek bu Yönetmeliğin 11 inci maddesinde belirtilen prosedür uygulanır. Kırk beş günlük süre, ek belgelerin talep edildiği tarihten bu verilerin Kuruma sunulduğu tarihe kadar askıya alınır.

**ÜÇÜNCÜ BÖLÜM**

**Özel Prosedürler**

**Çeşitleme başvurularının değerlendirilmesi**

**MADDE 13 -** (1) Çeşitleme kapsamına giren başvurular, ilgili olduğu ruhsat için ruhsat başvurusu gibi değerlendirilir.

(2) Çeşitleme kapsamına giren başvurular için, baştaki ruhsat verilirken izlenen aynı prosedüre uygun olarak ayrı bir ruhsat verilir.

**İnfluenza (grip) ile ilgili pandemik durum**

**MADDE 14 -** (1) Grip virüsü ile ilgili salgın durumunun Dünya Sağlık Örgütü veya Türkiye veya Avrupa Birliği tarafından kabul edilmesi halinde, bir grip aşısının ruhsatına ait varyasyon, klinik dışı veya klinik verilerin eksik olmasına rağmen istisnai ve geçici olarak Kurum tarafından kabul edilebilir.

(2) Varyasyonun bu maddenin birinci fıkrasına göre kabul edilmesi durumunda, eksik olan klinik dışı ve klinik verilerin ruhsat sahibi tarafından Kurumun belirlediği süre içerisinde sunulması gerekir.

**Acil güvenlilik kısıtlamaları**

**MADDE 15** **-** (1) Ruhsat sahibi tarafından, acil güvenlilik kısıtlamalarının alınmasını gerektirecek, halk sağlığı açısından risk bulunması durumunda kendi inisiyatifiyle acil güvenlilik kısıtlamaları uygulamaya koyulur ve derhâl Kurum bilgilendirilir. Kurum tarafından, bilgilerin alınmasından itibaren yirmi dört saat içerisinde herhangi bir geri bildirimde bulunulmaz ise acil güvenlilik kısıtlamaları kabul edilmiş sayılır.

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

(3) Acil güvenlilik kısıtlamasının ruhsat sahibi veya Kurum tarafından uygulanması durumunda, ruhsat sahibi tarafından bu doğrultuda varyasyon başvurusu acil güvenlilik kısıtlamasının başlangıç tarihini takiben on beş gün içerisinde sunulur.

**DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

**Varyasyonların Uygulamaya Geçilmesi**

**Varyasyonların uygulamaya geçilmesi**

**MADDE 16 -** (1) Tip IA küçük varyasyonlar için, bu Yönetmeliğin 8 inci maddesinde belirtilen prosedürler tamamlanmadan önce uygulamaya geçilebilir. Bir veya birden çok Tip IA küçük varyasyonla ilgili bir bildirimin reddedildiği durumlarda, ruhsat sahibi Kurum tarafından varyasyonun reddedildiği bilgisini aldıktan sonra ilgili varyasyonu uygulamayı derhâl durdurur.

(2) Bu Yönetmeliğin ikinci bölümünde yer alan prosedürlere göre bildirilen Tip IB küçük varyasyonlar için, sadece bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesine göre bildirimin kabul edildiği ruhsat sahibine bildirildikten sonra veya 9 uncu maddesinin ikinci fıkrasına göre bildirim kabul edildikten sonra uygulamaya geçilebilir.

(3) Bu Yönetmeliğin ikinci bölümünde yer alan prosedürlere göre başvurulan Tip II büyük varyasyonlar için, yalnızca bu Yönetmeliğin 10 uncu maddesine göre başvurunun kabul edildiği ruhsat sahibine bildirildikten sonra uygulamaya geçilebilir.

(4) Güvenlilik sorunlarıyla ilişkili acil güvenlilik kısıtlamaları ve varyasyonlar, ruhsat sahibi ve Kurum tarafından kararlaştırılan bir süre içerisinde uygulamaya geçilir.

**BEŞİNCİ BÖLÜM**

**Çeşitli ve Son Hükümler**

**Kılavuz**

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

a) Varyasyonlar için başvuru şartları ve sunulması gereken belgeler,

b) Çeşitleme başvuruları ile varyasyon başvurularının karşılaştırılarak sınıflandırılması,

hakkında uyulacak genel ilkeleri kılavuz halinde yayımlar.

(2) Kurum bu Yönetmelikte sayılmayan hallerde ve gerekli gördüğü durumlarda Yönetmeliğin uygulanmasına yönelik ek kılavuz veya tebliğler yayımlar.

**Barkod değişikliğine neden olan varyasyonlar**

**MADDE 18** **-** (1) Barkod değişikliğine neden olan varyasyonlarda ruhsat sahibinin talebi olması halinde; ruhsat durumunun güncellendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski barkodlu ürünlerin piyasaya sunulmasına izin verilir. Bu ürünler, miatları doluncaya kadar piyasada bulunabilir.  İthal edilen ürünler için ithalat işlemi durdurulur ancak ithal edilmiş ürünlerin üretim bildirimi yapılabilir.

**Gizlilik**

**MADDE 19** **-** (1) Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak varyasyon başvurularında ruhsat sahibi tarafından Kuruma sunulan bilgiler gizlidir. Bu gizlilik Kurumca korunur.

**Cezai müeyyideler**

**MADDE 20** **-** (1) Bu Yönetmelik hükümlerine uymayanlar hakkında Türk Ceza Kanunu ve ilgili diğer mevzuat hükümleri uygulanır.

**Mevcut başvuruların durumu**

**GEÇİCİ MADDE 1 -** (1) Bu Yönetmelik yürürlüğe girmeden önce yapılan beşeri tıbbi ürünlerdeki varyasyonlara dair başvurular başvurunun yapıldığı tarihte yürürlükte olan mevzuat hükümlerine göre değerlendirilir.

**Avrupa Birliği mevzuatına uyum**

**MADDE 21 -** (1) Bu Yönetmelik, 24/11/2008 tarihli ve 1234/2008 AT sayılı Beşeri tıbbi ürünlerin ve veteriner tıbbi ürünlerinin ruhsat koşullarında yapılan varyasyonların incelenmesine dair Tüzük, 3/8/2012 tarihli ve 712/2012 AT sayılı Veterinerlik ve insanlarda kullanıma yönelik tıbbi ürünler için ruhsat koşullarında yapılan varyasyonların incelenmesine dair Tüzük ve 6/11/2001 tarihli ve 2001/83/AT sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkında Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi dikkate alınarak Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır.

**Yürürlük**

**MADDE 22** **-** (1) Bu Yönetmelik, yayımı tarihinden itibaren yürürlüğe girer.

**Yürütme**

**MADDE 23** **-** (1) Bu Yönetmelik hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

**EK 1**

**Çeşitleme Başvuruları**

(1) Etkin madde(ler)de değişiklikler:

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

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

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

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

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

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

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

a) Biyoyararlanımda değişiklik,

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

c) Yeni yitilik veya potens ilavesi veya değişikliği,

ç) Yeni farmasötik şekil ilavesi veya değişikliği,

d) Yeni uygulama yolu\* ilavesi veya değişikliği

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

**EK 2**

**Varyasyonların sınıflandırılması**

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

a) Aşağıda belirtilen gerçek veya tüzel kişilerin kimliği veya irtibat bilgileri ile ilgili, tamamen idari nitelikte varyasyonlar:

1) Ruhsat sahibi,

2) Üretim işlemi veya bitmiş üründe kullanılan herhangi bir başlangıç maddesi, reaktif, ara madde veya etkin maddenin üreticisi veya tedarikçisi.

b) Bir etkin madde, ara madde veya bitmiş ürün için olanlar da dâhil üretim yerlerinden herhangi birinin, bir ambalajlama tesisinin, seri serbest bırakma işleminden sorumlu bir üreticinin, seri kontrolünün gerçekleştiği bir tesisin çıkarılması ile ilgili olan varyasyonlar,

c) Onaylanmış bir fizikokimyasal test prosedüründe küçük değişiklik yapılmasıyla ilgili olan ve güncellenen prosedürün eski test prosedürüne en az eşdeğer olduğunun gösterildiği, uygun validasyon çalışmalarının gerçekleştirildiği ve sonuçların, güncellenen test prosedürünün eski prosedüre en az eşdeğer olduğunun gösterildiği varyasyonlar,

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

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

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

(2) Aşağıdaki varyasyonlar Tip II varyasyon olarak sınıflandırılır:

a) Yeni bir terapötik endikasyonun ilave edilmesiyle veya mevcut endikasyonlardan birinde modifikasyonla ilgili varyasyonlar,

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

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

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

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

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

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

**EK 3**

**Bu Yönetmeliğin 7 inci maddesinin ikinci fıkrasının (b) bendinde atıfta bulunulan varyasyonların** **gruplandırılabileceği durumlar**

(1) Grubu oluşturan varyasyonlardan birinin çeşitleme olması.

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

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

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

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

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

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

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

(9) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, bir acil güvenlilik kısıtlamasından kaynaklanması ve bu Yönetmeliğin 14 üncü maddesine göre sunuluyor olması.

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

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

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

(13) Grubu oluşturan varyasyonların hepsinin, 19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 10 uncu maddesi kapsamında gerçekleştirilen belli bir spesifik yükümlülük, prosedür veya koşuldan kaynaklanması.

**EK 4**

**Sunulacak belgeler**

(1) Bildirim veya başvuruya konu tüm ruhsatların listesi.

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

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

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

(3) Bu Yönetmeliğin 17 nci maddesinde atıfta bulunulan kılavuzlarda belirtilen gerekli belgelerin tümü.

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

(5) Biyolojik / biyoteknolojik tıbbi ürünler için beşeri tıbbi ürüne ilişkin varyasyonun kabul edildiği ülkelerin listesi ve kararları.

(6) İthal ve lisanslı imal ürünlerde varyasyonun yapıldığı ülkelerin listesi ve durumu.

(6) Yapılacak başvurulara ait ücret makbuzları.

**EK 5**

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