

Kan Ürünlerinin Ruhsatlandırılmasına Dair Yönetmelik

R.G. Tarihi:20.05.2002 R.G. Sayısı:24760

RESMÎ GAZETE 20 Mayıs 2002 - Sayı : 24760

Sağlık Bakanlığından:

Birinci Bölüm

Amaç, Kapsam, Hukukî Dayanak ve Tanımlar

Amaç

Madde 1- Bu Yönetmeliğin amacı; insanda kullanılmak üzere yurtiçinde üretilerek veya yurtdışından ithal edilerek piyasaya arz olunmak istenilen kan ürünlerinin, yeterli etkiye, gerekli emniyete ve uygun kaliteye sahip olmalarının temini için bu ürünlerin ruhsatlandırılmaları ve reçetelendirilmelerine dair esas ve usûlleri ve piyasada bulunan ruhsatlı ürünler ile ilgili uygulamaları belirlemektir.

Kapsam

Madde 2- Bu Yönetmelik, yurtiçinde üretilen veya yurtdışından ithal edilen kan ürünlerini ve bu ürünlerle ilgili faaliyetlerde bulunan gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

Hukukî Dayanak

Madde 3- Bu Yönetmelik; 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbî Müstahzarlar Kanununa, 2857 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanununun 3 üncü ve 4 üncü maddelerine, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin (k) bendine ve 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnâmenin 43 üncü maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

Madde 4- Bu Yönetmelikte geçen;

- a) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,
- b) Kanun: 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbî Müstahzarlar Kanununu,
- c) Genel Müdürlük: İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünü,
- d) Komisyon: Kan Ürünlerinin Ruhsatlandırma Danışma Komisyonunu,
- e) Ruhsatlı Kan Ürünü: Bu Yönetmeliğe göre Bakanlıkça ruhsatlandırılmış, kullanıma hazır şekilde, özel bir ambalajda ve belirli bir ticarî isim ile piyasaya arz edilecek kan ürününü,
- f) Kan Ürünleri: Tedavide kullanılmak üzere, plazmadan ayrıştırılarak saflaştırılmış olan çeşitli koagülasyon faktörlerini, albümin, immünoglobulin ile fibrin yapıştırıcılar ve benzeri plazma ürünlerini,
- g) Plazma: Kanın, hücrelerinden ayrıldığı ve içinde sadece kan proteinleri bulunan sıvı kısmını,
- h) Plazma Fraksinasyonu: Kan ürünlerinin plazmadan ayrıştırılarak saflaştırılması esasına dayanan üretimi,
- ı) Mikrobiyolojik Tarama Testleri: Donörün kanında transfüzyonla bulaşan enfeksiyonları araştırmak için yapılan serolojik testleri,

- i) Viral İnaktivasyon Metodları: Kan ürünlerinin üretimi safhasında, üründen kan yoluyla geçen virüsleri inaktive etmek için uygulanan metodları,
- j) Ambalaj Malzemesi: Bir kan ürününün ambalajlanmasında kullanılan ve sevk ve dağıtım malzemeleri dışındaki her türlü malzemeyi,
- k) Satış İzin Belgesi: Bu Yönetmelik uyarınca ruhsatlandırılan kan ürününün piyasaya arz edilebilmesi amacıyla her bir serisi için Bakanlıkça düzenlenen satış belgesini,
- l) Farmakope: Sağlık hizmeti verenler tarafından kullanılmak üzere; ilaçların güvenli kullanımını temin etme temelinde ilaçların kalitesini belirleyen tanımlanmış genel standartları halkın sağlığını korumak amacıyla hazırlanmış bir kitabı, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Ruhsat Müracaatı, Değerlendirme ve Ruhsatın Verilmesi

Ruhsat Müracaatı ve Müracaatta Bulunabilecek Kişiler

Madde 5- Kan ürünlerini üretmek veya ithal etmek isteyen gerçek veya tüzel kişiler, bu Yönetmeliğin 7 nci maddesine göre, EK-1'de yeralan bilgi ve belgeleri hazırlayarak bir müracaat dilekçesi ekinde Genel Müdürlüğe sunmak mecburiyetindedir.

Kan ürünleri için ruhsat alabilecek ve bunun için müracaatta bulunabilecek kişiler;

- a) Tıp doktoru veya eczacı veyahut biyoloji bilim dallarında meslek mensubu olan ve Türkiye'de meslek icra etme yetkisini haiz bulunan gerçek kişiler,
- b) Bu maddenin ikinci fıkrasının (a) bendinde öngörülen vasıfları haiz ve ruhsat alınmak istenilen ürünler hakkında Bakanlığın talep edeceği hususlara cevap verebilecek bilgi birikimi ve konu ile ilgili tecrübesi olan birini mesul müdür olarak istihdam eden özel hukuk tüzel kişileridir.

Personel ve Tesis Şartı

Madde 6- Bu Yönetmeliğin 24 üncü maddesindeki mükellefiyetlerin yerine getirilmesi amacıyla, ruhsatlı kan ürününü veya ürünlerini piyasaya arz edecek kişiler, bu Yönetmeliğin 5 inci maddesinin (a) bendinde belirtilen nitelikteki personelin mesul müdürlüğü altında, kan ürünleri konusunda bilgi ve tecrübesi bulunan personel istihdam etmek ve depolanmasını ve dağıtımını sağlayacak tesis kurmak mecburiyetindedirler.

Bu Yönetmeliğin 5 inci maddesinin (a) bendindeki nitelikleri haiz olan gerçek kişiler, mesul müdürlük vazifesini kendileri yürütebilirler.

Müracaat Dosyasının Kapsamı

Madde 7- Kan ürünü için ruhsat almak üzere yapılacak müracaatta, dilekçe ekinde hazırlanacak dosya kapsamında, aşağıda belirtilen ve EK-1'de teferruatlı olarak yer verilen bilgilere dair dokümanlarının bulunması gerekir:

A) Dosya Özeti:

- (1). İdarî bilgiler,
 - (2). Kısa ürün bilgileri,
 - (3). Ürün ve üreticiye ait ek bilgiler,
- B) Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler;
- (1). Terkibi,
 - (2). Üretim metodu,
 - (3). Başlangıç bileşenlerinin kontrolü,
 - (4). Ara ürün kontrolleri,
 - (5). Bitmiş ürün kontrolleri (batch/lot release),
 - (6). Stabilité,
 - (7). Biyoyararlılık/Biyoeşdeğerlilik,

- (8). Bu husustaki diğer bilgiler.
C) Farmakolojik, Toksikolojik Doküman:
(1). Tek doz/tekrarlanan doz toksisitesi,
(2). Üreme fonksiyonlarına etkileri,
(3). Embriyofetal ve perinatal toksisite,
(4). Mutajenik potansiyel,
(5). Karsinojenik potansiyel,
(6). Farmakodinami,
(7). Farmakokinetik,
(8). Lokal tolerans (toksisite),
(9). Bu husustaki diğer bilgiler.
D) Klinik Doküman:
(1). Klinik farmakoloji,
(2). Klinik çalışmalar,
(3). Bu husustaki diğer bilgiler.

Ruhsatlandırılmış Etkin Maddeler İçin Farklılandırılmış Ürün Müracaatı

Madde 8- Ruhsatlandırılmış bir kan ürününün, daha önce ruhsatlandırılmış bir diğer ürün ile aynı etkin madde/maddeleri içermesine rağmen, benzeri olduğu üründen farklı bir endikasyonda, daha farklı bir uygulama yoluyla ve farklı dozda kullanılmak istenmesi halinde, bu kullanıma uygun ruhsat alabilmek için, farmakolojik ve toksikolojik testlere ve/veya uygun klinik çalışmalara ait neticelerin müracaat dilekçesi ekinde sunulması gerekir.

Bilinen ve fakat, tedavi amacıyla kombinasyon halinde kullanılmamış olan kan ürünleri için de yeniden ruhsat alınması gerekir ve bu kombinasyon ile yürütülmüş farmakolojik ve toksikolojik testler ile klinik çalışmalara ait neticeler Bakanlığa sunulur.

Müracaat Sahibinin Sorumluluğu

Madde 9- Kan ürünü için yapılan ruhsat müracaatında, dilekçe ekinde yer alan ve bu Yönetmeliğin 7 nci maddesine ve EK-1'e uygun olarak hazırlanan dosyada ürünle ilgili verilen bilgilerin tamamı, doğru, denenmiş ve kesinleşmiş olmalıdır.

Müracaat sahibi, verdiği bilgilerin doğruluğundan; metodların uygulanabilir, tekrarlanabilir ve gerekli hassasiyette olmasından; bu ürünlerden bulaşabilecek enfeksiyonların önlenmesi için Farmakopelerin veya Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyelerine uygun tedbirlerin alınması için gerekli hassasiyeti gösterilmesinden veya gösterilmesinin temininden sorumludur.

İthal Ürünler İçin Yetki Belgesi

Madde 10- Yurtdışında üretilen bir kan ürününü, Türkiye'de piyasaya arz etmek amacıyla ruhsat almak isteyen kişi, bu Yönetmeliğin 7 nci maddesinde sırasıyla belirtilen ve EK-1'de teferruatlı olarak yerverilen bilgi ve belgelerin yanı sıra, orijin firma tarafından kendisine verilen ve sözkonusu ürünün Türkiye'ye ithaline, piyasaya arzına rıza gösterildiğini ve bu firmanın ürününün Türkiye'deki tek yetkili temsilcisi olduğunu beyan eden belgenin, aslını veya noter onaylı suretini Bakanlığa sunmak mecburiyetindedir.

Uygun Olmayan veya Eksik Bulunan Müracaat Dosyasının İadesi

Madde 11- Kan ürünlerine ruhsat almak üzere yapılacak müracaatlarda dilekçe ve ekleri, Bakanlıkça incelenir ve ön inceleme neticesinde, bu Yönetmelikte belirlenen usule uygun düzenlenmediği tespit edilen müracaat, gerekçesi de belirtilerek reddedilir ve dosya sahibine iade edilir.

Dosyanın usule uygun olarak tanzim edilmesine rağmen, kan ürününe ruhsat verilebilmesi için bu Yönetmeliğin 12 nci maddesi uyarınca yapılacak değerlendirmeye esas olarak müracaat dosyasında bulunması gereken bilgi ve belgelerde eksiklik olması halinde, eksik belgenin mahiyetine göre Genel Müdürlükçe belirlenecek makul süre içerisinde tamamlanması gerektiği müracaat sahibine bildirilir. Dosyadaki eksiklik, Genel Müdürlüğün bu yöndeki yazısının tebellüğü tarihinden itibaren belirlenen süre içerisinde tamamlanmaz ise, müracaat dosyası sahibine iade edilir.

Müracaatın Değerlendirilmesi

Madde 12- Kan ürünlerinin etkisini, emniyetini, kalitesini kanıtlayan ve bilimsel ve teknolojik açıdan incelemeye esas teşkil edecek olan bilgi ve doküman değerlendirilirken aşağıdaki hususlar dikkate alınır:

- a) Ürünün etkinlik ve emniyetini belirlemek amacıyla tasarlanmış ve yapılmış klinik çalışmalar ve klinik-farmakolojik incelemeler, o ürünün kullanımı için öngörülen terapötik endikasyonda ve normal kullanma şartlarındaki etki ve emniyetini ortaya koymalıdır.
- b) Üründe viral kontaminasyon olup olmadığını belirlemek için yapılmış olan kontrol testleri, ürünün güvenilir olduğunu göstermelidir.
- c) Ürünün insanlardaki farmakodinamik etkisinin gösterilmiş olması, tek başına herhangi bir terapötik etki potansiyelini doğrulamaya yeterli değildir.
- d) Ürünün normal kullanım şartlarındaki etki ve emniyeti hakkındaki beyanlar, eğer bilimsel olarak desteklenmiyor ise geçerli sayılmaz.
- e) Ürünün terapötik etkinliği ve emniyeti konusundaki verilerin, değişik uzman araştırmacılar tarafından yapılan ve yayınlanmış olan çalışmalar ile desteklenmesinin ve doğrulanmasının değerlendirme açısından önemi vardır.
- f) Ürüne ait formülasyonun doğruluğu ve üreticisi tarafından ürünün kontrolünde kullanılan metodların uygulanabilirliğinin tespiti için gerekli laboratuvar kontrolleri, Bakanlıkça yapılır. Bakanlık; masrafları müracaat sahibinden olmak üzere, kendisi tarafından yapılması mümkün olmayan kontrollerin, Bakanlıkça tanınmış ve uluslararası standartlara uygun bir yerde yaptırılmasını müracaat sahibinden talep eder.
- g) Ürünün öngörülen raf ömrü süresince, belirlenen spesifikasyonlara uyduğu konusunda yeterli ve ispatlayıcı stabilite çalışmalarının yapılmış olması gerekir.
- h) Ürünün hazırlanmasında kullanılan plazmanın, temin edildiği kaynağın bildirilmesi zaruridir. Müracaat dosyasındaki belgelerin, kan ürünü hakkında yeterli bilgiyi sağlayamadığı hallerde, müracaat sahibinden, daha ileri çalışmaların veya güncel bilgilerin veyahut ürünle ilgili gerekli diğer bilgilerin yazılı olarak bildirilmesi istenir.

Ruhsatlandırma Kriterleri

Madde 13- Kan ürünlerine ruhsat verilirken, kan ürünü ile ilgili olarak Bakanlıkça dikkate alınacak kriterler şunlardır:

- a) Öngörülen kullanım şartlarındaki etkinliği kanıtlanmış olmalıdır.
- b) Farklı hasta grupları (yaş, cins gibi) dikkate alınarak, öngörülen kullanım şartlarındaki emniyeti kanıtlanmış olmalıdır.
- c) Piyasaya arz edilmesinde fayda bulunmalıdır.
- d) Her seri bakımından, uygun teknik ve farmasötik özelliklere sahip ve kan yoluyla geçen virüslerden arındırılmış olmalıdır.

Ruhsat Talebinin Reddi

Madde 14- Ruhsat için Bakanlığa yapılan müracaatın değerlendirilmesi neticesinde kan ürününün;

- a) Normal kullanma şartlarında zararlı etkisinin, yani muhtemel riskinin, tedavideki etkisinden fazla olduğu,
- b) Terapötik etkisinin yetersiz olduğu veya bunun yeterli şekilde kanıtlanmadığı,
- c) Piyasaya arz edilmesinde fayda bulunmadığı,
- d) Kalitatif ve kantitatif formülünün, müracaatta bildirilen formüle uygun olmadığı,
- e) Bildirilen kontrol metodları uygulandığında netice alınmadığı veya spesifikasyonlarının beyan edilen kabul edilebilir limitlerin dışında bulunduğu hususunda başvuru sahibinin ikaz edilmesine rağmen, ikinci kez yapılan kontroller de uygunsuzluğun devam ettiği, tespit edilir ise, müracaat reddedilir.

Bildirim ve İtiraz

Madde 15- Ruhsat başvurusunun reddi halinde bu karar, gerekçeli olarak müracaat sahibine

bildirilir. Red kararına karşı müracaat sahibinin, 60 gün içerisinde yazılı olarak itiraz hakkı vardır. İtiraz, Komisyonun görüşleri de alınarak Genel Müdürlükçe 60 gün içerisinde incelenerek karara bağlanır ve bu karar kesindir.

Ruhsatın Verilmesi ve Muhtevası

Madde 16- Müracaat sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgi ve belgelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi neticesinde uygun olduğunun tespit edilmesi halinde, kan ürününe ruhsat düzenlenir.

Ruhsat; ürünün adını, farmasötik şeklini, dozunu, ambalaj cinsini, ambalaj miktarını, kullanım yolunu, raf ömrünü, ürünü üreten veya ithal ve/veya piyasaya arz eden sorumlu kişiyi, reçeteli satışını, tescil tarihini ve tescil numarasını gösterecek şekilde düzenlenir.

Özel Terapötik Endikasyona Sahip Ürünler ve Ruhsat

Madde 17- Özel terapötik endikasyona, yani, nadir görülen veya hayatî risk taşıyan hastalıklar için etkiye sahip kan ürünlerinin;

- Kullanım endikasyonlarının çok nadir olması sebebiyle, ürünün etkinlik ve emniyetine ilişkin kapsamlı bir çalışmanın mümkün olmaması,
 - Mevcut bilimsel imkanlar çerçevesinde kapsamlı bir bilginin sağlanmaması,
 - Bu bilginin toplatılmasının genel etik kurallara ters düşüyor olması,
 - Müracaat sahibinin ürünün normal kullanım şartlarındaki etkinlik ve emniyeti konusunda kapsamlı bilgi sunamayacağına ispatlanması,
- hallerinde ruhsatın verilmesi, bu maddenin ikinci ve üçüncü fıkrasında öngörülen şartlarla kabul edilebilir.

Özel terapötik endikasyona sahip kan ürünleri, sadece reçete ile kullanılabilir ve tıbben gerekli görülen hallerde, ancak yetkili sağlık personelinin kontrolü altında ve/veya hastanelerde hastaya tatbik edilir.

Ambalaj bilgileri ve her türlü tıbbî bilgilendirme, özel terapötik endikasyona sahip kan ürünü hakkında bazı konularda yeterli bilgi bulunmadığına dikkati çekecek tarzda olmalıdır.

Ruhsatın Geçerlilik Süresi

Madde 18- Her bir kan ürünü için Bakanlıkça verilen ruhsatın geçerlilik süresi beş yıldır. Bakanlık tarafından 19 uncu maddeye göre yapılacak inceleme neticesinde uygun görülmesi halinde ruhsat beş yıllık süreler için yenilenir.

Ruhsat sahibi, beş yıllık sürenin bitmesinden en az üç ay önce yenileme işlemi için Bakanlığa müracaat eder. Bu müracaat üzerine, ruhsatın süresinin beş yıl daha uzatılabilmesi açısından Bakanlıkça yapılacak inceleme, ruhsatın süresinin sona ermesinden önce bitirilemediği hallerde, aksine bir karar olmadıkça, ruhsat geçerliliğini sürdürür ve bu incelemenin tamamlanmasını müteakiben ruhsat, beş yıl için yenilenir.

Yukarıda belirlenen süre içerisinde ruhsatın yenilenmesi için müracaat edilmemesi halinde ruhsat, Bakanlıkça iptal edilir.

Ruhsatlı Ürünlerin Yeniden Değerlendirilmesi

Madde 19- Ruhsatlı bir kan ürününe ait kısa ürün bilgileri; güncel literatür bilgileri, millî ve uluslararası otoritelerin duyuruları, bilimsel çalışmaların neticeleri ve Komisyonun tavsiye kararları üzerine alınan tedbirler çerçevesinde yeniden değerlendirilmeye alınır. Kısa ürün bilgilerinin etki ve emniyet açısından yapılacak değerlendirme neticesinde Bakanlık duruma göre;

- Ürünün, üretimine veya ithaline ve piyasaya arzına devam edilmesine karar verir veya,
- Ruhsat sahibinden, kısa ürün bilgilerinin yeniden düzenlenmesini veya bunlarda değişiklik yapılmasını ister veya,
- Ürün ruhsatının iptali yoluna gider.

Ruhsatın Askıya Alınması

Madde 20- Ruhsatlı kan ürünü için;

- a) Normal kullanım şartlarında zararlı etkilerin ortaya çıkması,
 - b) Terapötik etkisinin olmadığı, yani, tedavide kullanılmasına rağmen olumlu bir netice alınmadığının tespiti,
 - c) Ruhsata esas olandan farklı bir formülasyon ile üretim veya ithalatın yapılması,
 - d) Ruhsata esas olan formül, doz, farmasötik form, ambalaj ve prospektüs bilgilerinde Bakanlığın bilgisi ve/veya onayı dışında değişiklik yapılması,
 - e) Bitmiş ürün üzerinde yapılması gereken ve ruhsata esas müracaatta belirtilmiş olan kontrollerin gerçekleştirilemiyor olması,
 - f) Kontrol metodlarının, kabul edilen teknik ve standartlara göre güncelleştirilmemiş olması,
 - g) Ruhsat sahibinin kan ürünü ile ilgili olarak Bakanlık talimatlarına ve uyarılarına cevap vermemesi,
 - h) Ruhsat sahibinin adresinin tespit edilememesi,
 - i) Kan ürünü ile ilgili olarak Kanuna, 2857 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanununa ve bu Yönetmeliğe aykırılığın tespit edilmiş olması,
- hallerinden birinin tespiti halinde kan ürününe ait ruhsat, aksi ispatlanıncaya kadar Bakanlıkça askıya alınır.

Ruhsatın İptali

Madde 21- Aşağıda belirtilen durumlardan birinin mevcudiyeti halinde, kan ürünü için verilmiş bulunan ruhsat iptal edilir:

- a) Normal kullanım şartlarında, beklenmedik bir şekilde zararlı olduğunun ispatı,
- b) Terapötik etkisinin kesin olarak bulunmadığının ispatı,
- c) Ruhsat sahibinin, ürünün üretim ve ithalatından vazgeçmesi,
- d) Ruhsatın geçerlilik süresinin dolmuş olmasına rağmen, 18 inci madde uyarınca yenilenmesi için süresinde müracaatta bulunulmaması,
- e) Bu Yönetmeliğin 20 inci maddesinde sayılan hallerden biri veya birkaçı sebebiyle ruhsatın askıya alınmasına rağmen, ruhsat sahibi tarafından, bu yöndeki yazının tebliğinden itibaren altı ay içinde askıya alınma gerekçesinin aksini ispatlayan bilgi ve belgelerin Genel Müdürlüğe sunulmaması.

Üretici ve Üretim Yeri Değişikliği

Madde 22- Ruhsat verilen kan ürününün üreticisinin herhangi bir sebeple değişmesi halinde, bu ürün ile ilgili hakları devralan üreticinin, Bakanlığa müracaat etmesi ve Kanunda ve bu Yönetmelikte öngörülen şartları yerine getirmesi mecburidir.

Üretim yerinin değişmesi halinde de Bakanlığa sunulacak müracaat dilekçesi ekinde, 7 nci maddede belirtilen ve ürüne ait EK-1’de yer verilen kimyasal, farmasötik ve biyolojik dokümanın tamamı ile yeni üretici tarafından yürütülmüş validasyon çalışmalarına ilişkin dokümanın, üretim yeri mesul müdürünce imzalanmış olarak verilmesi gerekir.

İthal Ürünlerde Ruhsat Sahibi Değişikliği

Madde 23- Bakanlıkça ruhsatlandırılan ürünün, ruhsat sahibinden ürünle ilgili hak ve mükellefiyetleri devralan üçüncü kişiler, ruhsatlı herhangi bir kan ürününü ithal edebilmek için, aşağıdaki belgelerle birlikte Bakanlığa müracaat ederek, kendileri adına ruhsat talep etmek mecburiyetindedirler:

- a) Söz konusu ürün için evvelce devreden kişiye verilmiş olan ruhsat,
- b) Noter huzurunda düzenlenmiş ve taraflar arasında hak devrini gösteren belge,
- c) Devralan tarafından, 7 nci maddeye uygun olarak düzenlenmiş müracaat dosyası.

Bakanlık, bu konudaki müracaatı, Kanun ve bu Yönetmelik çerçevesinde değerlendirir ve uygun bulunması halinde, ürünle ilgili hakları devralan kişi adına ruhsat düzenler.

Ruhsat Sahibinin Sorumluluğu

Madde 24- Ruhsat sahibi, ruhsatına sahip olduğu ürünle ilgili olarak aşağıdaki hususlarda;

- a) Ürünün, müracaat dilekçesi ekinde verilen ve Bakanlıkça kabul edilen spesifikasyonlara uygun

- olarak üretilmesinden,
- b) Ürün üzerinde yapılması gereken kontrolleri uygun şekilde ve düzenli olarak uygulamasının garanti altına alınmasından,
- c) Bu ürünlerden bulaşabilecek enfeksiyonların önlenmesi için tedbirlerin alınmasında gerekli hassasiyeti gösterilmesinden veya gösterilmesinin temininden,
- d) Teknik ve bilimsel gelişmeleri takip ederek, ürünün, bilimsel kabulü olan metodlarla test edilmesine imkan verecek düzenlemelerin yapılmasından,
- e) Ürünün doğru ve emniyetli kullanımını sağlayacak şekilde müstahzar bilgilerinin güncelleştirilmesinden,
- f) Ürünün terkihi, farmasötik formu, raf ömrü, ambalajı ve prospektüsü gibi konularda yapılacak değişikliklerin gerekçeli olarak ve ispatlayıcı doküman ile öncelikli olarak Bakanlığa bildirilmesinden ve ruhsatta bunlarla ilgili Bakanlıkça değişiklik yapılabilmesinin temininden,
- g) İmalat prosesi ve test metodlarında yapılacak değişikliğin, gerektiğinde validasyon çalışmalarına ilişkin neticeler ile birlikte, gerekçeli olarak Bakanlığa bildirilmesinden,
- h) Ürün hakkında Bakanlıkça talep edilen hususlara, makul olan en kısa sürede cevap verilmesinden,
- ı) Ürünün piyasaya verilmesini müteakiben, etki, emniyet ve kalite yönünden izlenmesinden ve bunlarla ilgili bulguların değerlendirilmesinden,
- i) Kan ürünü ile ilgili olarak Bakanlıkça uygulamaya konulan mevzuattaki gereklerin yerine getirilmesinden,
- j) Ruhsatına sahip olduğu ürünün, piyasada bulunabilirliğinin sağlanmasından, Bakanlığa karşı sorumludur.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Komisyon, İlân, Kanunî Satış Şekli, Satış İzni Alınması ve Denetleme

Komisyon

Madde 25- Kan ürünlerinin ruhsatlandırılmasında, ruhsatların iptali konusunda ve gerekli görülen diğer hususlarda, 6/2/1990 tarihli ve 20425 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İlaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonunun Kuruluş ve Görevleri Hakkında Yönetmelik uyarınca Genel Müdürlük nezdinde teşkil olunan İlaç Ruhsatlandırma Danışma Komisyonunun görüşleri ve tavsiyeleri alınmak suretiyle işlem tesis edilir.

İlân

Madde 26- Bakanlıkça ruhsat verilen veya ruhsatları iptal edilen kan ürünlerinin isimleri, ruhsat sahibinin adı ve ruhsat numaraları, Resmî Gazete’de ilân olunur.

Kanunî Satış Şekli

Madde 27- Kan ürünleri, reçete ile satılır ve her seri için, 29 uncu madde uyarınca Satış İzin Belgesi düzenlenir.

Ayrıca, kan ürünlerinin reçetelendirilmelerinde, bu hususdaki esas ve usulleri belirleyen ve Yönetmeliğin yayımından itibaren 6 ay içinde yürürlüğe konulacak olan Kan Ürünlerinin Reçetelendirilmesi Kılavuzuna uyulur.

Hastanede Kullanılabilecek Kan Ürünleri

Madde 28- İlgili mevzuatı uyarınca faaliyette bulunan veya sadece, gerekli teçhizata ve alt yapıyı haiz bulunan sağlık kurum ve kuruluşlarında kullanılmayı gerektiren kan ürünlerinin ambalajları üzerinde bu konuda bir uyarı yer almalıdır.

Satış İzni Alınması

Madde 29- Ruhsatı alınan bir kan ürününün piyasaya arz edilmesinden önce, her serisi için satışa sunulacak şekliyle ve yeterli adetteki numunenin Bakanlığa sunulması ve satış izni alınması mecburidir. Bakanlık, bu numunelerin istenilen standartlarına uygunluğunu kontrol etmek amacıyla,

akridite edilmiş millî veya uluslararası laboratuvarlarda test edilmesini müracaat sahibinden ister. Satış izni alınabilmesi için EK-2’de belirtilen belge ve bilgiler Bakanlığa sunulur.

Yerinde Denetim ve Mükellefiyet

Madde 30- Bakanlık; ruhsatı talep edilen ve ruhsatlı kan ürünü ile ilgili olarak, müracaat sahibinin depolama alanlarını, ürünün muhafaza şartlarını, personel yeterliliğini ve dağıtım sistemlerini yerinde denetlenmesini sağlar. Bu denetim sırasında yetkililer, gerekli bilgi ve belgeleri denetim elemanlarına temin etmek ve göstermek ile mükelleftir. Ayrıca, bu denetimler sırasında denetim elemanları, gerekli gördüğü durumlarda serilerden numuneler alıp, analize gönderir. Bakanlık, ürünün kalitesi ve güvenilirliği açısından, yurt dışı üretimin yapıldığı tesisleri ziyaret ederek, üretim ve kontrol faaliyetlerini yerinde denetleyebilir. Bu denetimin yapılacağı, hem üreticiye ve hem de üreticinin üretim faaliyetini gerçekleştirdiği ülkenin ilgili resmî mercilerine önceden bildirilir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Çeşitli Hükümler

Gizlilik

Madde 31- Kan ürününe ruhsat almak üzere müracaat sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgilerin gizliliğinin Bakanlıkça temini esastır.

Ancak, kan ürününün kullanılmasından dolayı, fert veya halkın sağlığının risk altında bulunması ve bunun adli koşturmaya veya davaya konu olması halinde, gizlilik mahiyeti arz eden bilgiler talep üzerine, adlî mercilere verilir.

Hüküm Bulunmayan Haller

Madde 32- Ruhsatlandırılmak üzere müracaatı yapılan ve/veya ruhsat düzenlenen kan ürünleri konusunda, bu Yönetmelikte hüküm bulunmayan hallerde ilgili diğer mevzuatın hükümleri uygulanır.

Aykırı Davranışlar Hakkında Uygulanacak Hükümler

Madde 33- Bu Yönetmelik hükümlerine aykırı davranan ve faaliyet gösterenler hakkında, fiil veya tutumlarının mahiyetine göre Kanunun, 765 sayılı Türk Ceza Kanununun ve ilgili diğer mevzuatın hükümleri uygulanır.

Geçici Madde 1- Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce satış izni ile piyasaya arz edilen kan ürünleri bakımından değerlendirmeler yapılmak üzere, satış izni sahibi kişiler, bu Yönetmeliğin yürürlüğü tarihinden itibaren 1 yıl içerisinde Bakanlıkça istenilen belgeler ile müracaatta bulunurlar.

Yürürlük

Madde 34- Bu Yönetmelik, yayımı tarihinden yürürlüğe girer.

Yürütme

Madde 35- Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

EK-1

Kan Ürünlerinin Ruhsatlandırılması İçin Bakanlığa Sunulacak Dosyada Bulunması Gereken Bilgi ve Belgeler Müracaat dilekçesi ekinde verilen dosyada, bölümlerin sayısını ve içeriğini belirten liste (Bölüm adı, Sayfa No ve saire) bulunmalıdır.

I. DOSYA ÖZETİ

A. İdarî Bilgiler

1) Kan ürününün adı

- etkin bileşenin adı ve dozu (ağırlık, internasyonal ünite veya biyolojik aktivitenin ünitesi açısından belirtilmeli)

- farmasötik formu

- uygulama yolu

- ambalaj miktarı

2) Farmakoterapötik klasifikasyonu (WHO'nun ve ATC Klasifikasyonu dikkate alınarak)

3) Ambalajın:

- türü

- takdim şekli

- uygulamada yardımcı diğer materyal

4) Başvuru sahibinin, adı, adres, tel ve faks no, e-mail

5) Yetkili kişinin, adı, adres, tel ve faks no, e-mail

6) Üretim yerinin, adı, adres, tel ve faks no, e-mail

7) İthal edilmesi halinde:

- Orijinal ruhsat sahibinin, adı, adres, tel ve faks no, e-mail

- Üreticinin, adı, adres, tel ve faks no, e-mail

8) Depolama ve dağıtım yerinin, adı, adres, tel ve faks no, e-mail

9) Ruhsatlandırıldığı ve ihraç edildiği ülkeler

10) Başvurunun türü (yeni ürün, benzer ürün, yeni doz, yeni farmasötik form ve diğerleri)

11) Talep edilen ruhsatın türü (imal, ithal, vs)

12) Başvuru sahibinin adı, sıfatı, imzası ve tarih,

B. Kısa Ürün Bilgileri

1) Kan ürününün adı

2) Kalitatif ve kantitatif terkibi

3) Farmasötik formu

4) Klinik bilgiler

4.1 Terapötik endikasyonu

4.2 Pozoloji ve kullanım şekli

4.3. Kontrendikasyonlar

4.4. Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri

4.5. Diğer ilaçlarla etkileşim ve etkileşim türleri

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanımı

4.7. Araç ve makine kullanmaya etkisi

4.8. İstenmeyen etkiler

4.9. Doz aşımı

5) Farmakolojik özellikler

5.1. Farmakodinamik etkiler

5.2. Farmakokinetik etkiler

5.3. Preklinik güvenilirlik verileri

6) Farmasötik bilgiler

6.1. Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif miktarı

- 6.2. Ürünü hazırlama metodu
- 6.3. Bitmiş ürün spesifikasyonları
- 6.4. Etkileşim bilgileri
- 6.5. Raf ömrü, rekonstitüsyon ve / veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi
- 6.6 Özel muhafaza şartları
- 6.7. Ambalajın türü, yapısı
- 6.8. Kullanma talimatı
- 7) Ruhsat sahibinin adı, adresi, tel ve faks no, e-mail
- 8) Ruhsat tarih-no
- 9) Üretici adı, adresi, tel-faks no, e-mail

C. Ekler

- 1) Ürünün kalitatif ve kantitatif terkibi (5 adet) (Terkip biyolojik aktivite açısından)
- 2) Prospektüs (5 adet)
- 3) Piyasaya verilecek boyut ve dizaynda ambalaj ve etiket taslak örnekleri (5 adet)
- 4) Orijin firma tarafından düzenlenen ve geçerlilik süresini de gösteren, yetki belgesi ve Türkçe tercümesi (ithal/lisans)
- 5) Üretimi yapan merkezin "Drug Master File" dosyası
- 6) Üretildiği ülkenin Resmi Sağlık Otoritelerince onaylanmış "İyi Üretim Uygulamaları" (GMP) kurularına uygunluk belgesi ,
- 7) Bu ürünlerden sorumlu Ulusal Sağlık Otoritesi tarafından onaylı, WHO'nun standart formatına uygun olarak hazırlanmış Sağlık Sertifikası (Farmasötik Ürün Sertifikası). Her 2 yılda bir yeni tarihli Sağlık Sertifikasının sunulması gerekir.
- 8) Plazma bağışında esas alınan kurallar, plazmanın toplama tarihi ve donör tipi belirtilmesi
- 9) Her donörün Hepatit B, Hepatit C ve HIV yönünden test edildiğini ve plazma havuzunda, üretim aşamasında viral testlerin tekrarlandığını belirten ve plazma havuzunda HCV RNA testinin de yapıldığının belgelenmesi
- 10) Ürünün ruhsatlandırıldığı ve ihraç edildiği ülkeler
- 11) Serbest Satış Sertifikası
- 12) Üretildiği ülkedeki satış fiyatı, ihraç fiyatları
- 13) Minimum ihraç fiyatı -FOB (ithal)
- 14) Orijinal ambalaj ve prospektüs örnekleri

II. KİMYASAL, FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK BİLGİLER

A. İçerik

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

B. Üretim Metodu

- 1) Üretim yeri hakkında bilgi
- 2) İmalat formülü (Serinin ölçüsü - Batch size)
- 3) Hazırlama metodu
- 4) İmalat işlemi (Başlangıç maddelerinden itibaren tüm aşamalar)
- 5) İmalat akış şeması
- 6) İmalat işleminin kısa bir özeti (Product narrative)
- 7) İmalat işleminin mikrobiyolojik kontrolleri
- 8) Nihai ambalaj ve kapaklar ile kullanılan diğer ekipmanın temizlenmesi ve sterilizasyon işlemlerinin açıklanması
- 9) Kullanılan filtreler
- 10) Filtre ekipmanının temizlenmesi ve sterilizasyon işlemleri
- 11) In-proses kontrolleri
- 12) Kolonların kullanım durumu ve tekrar kullanılması
- 13) Üretim aşamasında viral inaktivasyon ve temizleme kapasitesi ve validasyonu
- 14) Üretim validasyonu ile ilgili neticeler (en az 3 normal üretim seri boyutunda ve her birini izleyen serinin analiz ve kontrol neticeleri verilmelidir).

C. Başlangıç Bileşenlerinin Kontrolü

1. Etkin Bileşenler

1.1. Spesifikasyonları ve Rutin Testleri

1.1.1 Donörlerin Kontrolü

Plazma bağışlayan her bir donörün Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), Anti- Hepatit C, Anti HIV 1/2 virüsler yönünden test edildiğinin ve neticelerinin belgelenmesi ve plazma bağışında esas alınan kurallar.

1.1.2. Plazma Havuzundaki Kontroller

Üretim aşamasında plazma havuzunda Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), Anti- Hepatit C, Anti HIV 1/2 viral testlerinin tekrarlandığının ve plazma havuzunun ayrıca Hepatit C RNA yönünden test edildiğinin ve neticelerinin belgelenmesi.

1.2 Bilimsel veriler

1.2.1 İsimlendirme

- INN ismi

1.2.2 Tanım

1.2.3 Üretim

- Üretim kaynağının adı ve adresi

- Elde ediliş yolu

- Üretim prosesinin açıklanması

- Saflaştırma işlemleri

1.2.4 Üretim sırasında kalite kontrolü

- Başlangıç bileşenleri

- Ara ürün kontrolü (gerekliyse)

1.2.5. Biyolojik etkin maddeler için geliştirme

- Biyolojik ve fiziko-kimyasal kriterler

- Normların ve rutin deneylerin seçimi, bunların validasyonu ve analitik geliştirme

1.2.6 Safsızlıklar

- Saptanan safsızlıklar ve yapısal farklılık gösteren maddeler
- Üretim ve saflaştırma sırasında ortaya çıkan safsızlıklar

2. Diğer Maddeler

2.1 Spesifikasyonları ve rutin testleri

2.1.1 Farmakopelerde mevcut etkin maddeler

2.1.2. Farmakopelerde bulunmayan etkin maddeler

- Özellikleri
- Tanıma testleri
- Safllık testleri (Fiziksel, kimyasal, biyolojik veya immunolojik saflık)
- Diğer testler
- Miktar tayini ve diğer potens belirleme yöntemleri

2.2 Bilimsel veriler

Bu ürünlerin terkiibinde ilk yer alacak bir yardımcı madde için (etkin madde bölümündeki gibi)

3. Ambalaj Malzemesi (Primer ambalaj)

3.1 Spesifikasyonlar ve rutin testler

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

3.2 Bilimsel veriler

- Ambalaj materyalinin geliştirme çalışmaları
- Seri analizleri, analitik neticeler

D. Ara Ürün Kontrol Testleri (Gerekliyse)

Ara ürün kontrolleri ile in-process kontrolleri arasında mutlaka bir ayırım yapılmalıdır

E. Bitmiş Ürün Kontrolleri

1. Spesifikasyonlar ve rutin testler

1.1 Ürün spesifikasyonları ve serbest bırakma (Release) testleri - üretim anında

1.2 Kontrol metodları

1.2.1 Etkin bileşenlerin

- Tanıma testleri
- Miktar tayini metodları (biyolojik ve mikrobiyolojik metotlar dahil),
- İn-vitro biyolojik aktivite çalışması
- Safllık testleri

1.2.2 Farmasötik testler

1.2.3 Mikrobiyolojik kontroller (viral, bakteriyel, fungal, mikoplazma ve endojen virüs kontrolleri) ve gerektiğinde pirojen kontrolü

1.2.4 Yardımcı maddelerin tanımı ve miktar tayini

- Boyar maddelerin tanımı (varsa)
- Antimikrobiyal ve koruyucuların tayini

2. Bilimsel veriler

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

2.2 Seri analizleri

- Test edilen seriler (üretim tarihi, üretim yeri, seri ölçüsü v.b)
- Elde edilen neticeler ve bu neticelerin referans madde/maddeler ile karşılaştırılması
- Primer ve diğer referans materyali

3.. Virolojik dokümantasyon

- Viral inaktivasyon ve/veya arındırma (removal) metodunun açıklanması
- Bu metodun kapasitesinin validasyonu
- Üretim basamaklarında viral Log10 azalması

F. Stabilite

1. Etkin bileşenin stabilite testleri

- Test edilen seriler
- Genel test metodolojisi
- Hızlandırılmış test şartları
- Normal test şartları
- Analitik test metotlar
- Miktar tayini
- Degredasyon ürünlerinin tespiti
- Test metotlarının tanımı, bunların validasyonu, tespit limitleri
- Test neticeleri
- Yorum ve netice

2. Bitmiş ürünün stabilite testleri

- Öngörülen raf ömrü kalite özellikleri
- Test edilen seri sayısı ve ambalajları
- Çalışma metodu
- Gerçek süre çalışmaları
- Diğer şartlarda (hızlandırılmış) çalışmalar
- İncelenen özellikler
- Fiziko-kimyasal özellikler
- Mikrobiyolojik özellikler
- Biyolojik aktivite
- Kromatografik özellikler
- Ambalaj özellikler (kap/kapak sisteminin ürünle etkileşimi)
- Test metotlarının tanımı
- Test metotlarının validasyonu
- Test neticeleri (Başlangıç değerleri ve degradasyon ürünlerinin belirtilmesi)
- Sonuç
- Raf ömrü ve muhafaza şartları
- Rekonsitüsyon ve / veya ilk açılıştan sonraki raf ömrü
- Devam eden stabilite çalışmaları

G. Biyoyararlılık / Biyoeşdeğerlilik

BÖLÜM III. TOKSİKOLOJİK VE FARMAKOLOJİK BİLGİLER

Her testle ilgili olarak aşağıdaki bilginin verilmesi gerekmektedir.

1. Kullanılan hayvanlar (tür, cinsiyet, yaş, ağırlık vb)
2. Kullanılan ürün (seri no, kalite v.s)
3. Deney şartları (diyet, bakım v.s)
4. Sonuçlar

A. Tek Doz Toksisitesi

B. Tekrarlanan Doz Toksisitesi

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

C. Üreme Üstüne Çalışmalar

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

D. Mutajenik Potansiyel

1. İn vitro
2. İn vivo

E. Onkojenik/Karsinojenik Potansiyel

F. Farmakodinamik Bilgiler

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

G. Farmakokinetik Bilgiler

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

H. Lokal Tolerans (Toksisite) - Gereken Durumlarda

I. Başka Bilgiler

Bu kısım yukarıdaki kısımlara konamayacak olası bilgiler için ayrılmıştır.

BÖLÜM IV. KLİNİK DÖKÜMANTASYON

A. Klinik Farmakoloji

1. Farmakodinamik

Her çalışmayla ilgili olarak aşağıdakiler sağlanmalıdır.

- 1.1. Bir özet
- 1.2. Ayrıntılı bir araştırma planı (protokol)
- 1.3. Aşağıdaki dahil bulgular
 - İncelenen nüfusun karakteristikleri
 - Etkinlik açısından bulgular
 - Güvenilirliğe ilişkin klinik ve biyolojik bulgular (bu bulguların yararlı olduğunu gösteren cetveller)

- Bulguların analizleri
- 1.4. Varılan neticeler
- 1.5. Şayet varsa kaynakça

2. Farmakokinetik

İncelenen gruplar açısından araştırmaların bulguları verilmelidir.

- Sağlıklı gönüllüler
 - Hastalar
 - Özel hasta grupları/özel patolojik koşullar (yaşlılar, karaciğer ya da böbrek yetmezliği vb)
- Her çalışmayla ilgili olarak aşağıdakiler sağlanmalıdır:

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

B. Klinik Değerlendirme

1. Klinik denemeler

Klinik denemelerin her biri için aşağıdakilerin sunulması gerekir.

- 1.1 Özet
- 1.2 Araştırma planındaki (protokol) belli başlı noktaların ve analitik yöntemlerin ayrıntılı bir tanımlanması (ya da protokolün kendisi)
- 1.3 Aşağıdakiler dahil olmak üzere son (ya da ara) rapor
 - İncelenen grupların karakteristikleri
 - Etkinlik açısından bulgular
 - Klinik ve biyolojik gözlem
 - Temel etkinlik ölçüsü
 - Başka ölçüler
 - Güvenilirliğe ilişkin klinik ve biyolojik bulgular
 - Bu bulguların istatistiksel değerlendirilmesi
 - Tek tek hastalara ilişkin veriler
 - Klinik ve laboratuvar gözlemleri dahil hastalara ilişkin cetvelleştirilmiş veriler
- 1.4 Yorum
- 1.5 Sonuç

2. Pazarlama sonrası deneyim

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

3. Yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalar (içidekilerden başka)

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

EK-2

Kan Ürünlerinin Satış İzininin Alınması İçin Bakanlığa Sunulacak Dosyada Bulunması Gereken Bilgi ve Belgeler
Satış İzni İçin İstenilen Bilgi ve Belgeler

1. Ürünün adı ve içeriği,
2. Her seri için akredite edilmiş milli veya uluslararası laboratuvar tarafından verilen Batch/Lot Release Sertifikası (Ulusal Sağlık Otoritesi tasdikli),
3. Analiz Sertifikası (Her seri için üretim merkezinin teknik müdürü tarafından onaylanmış ve noter tarafından tasdik edilmiş),
4. Her serinin bir Avrupa Birliği Ülkesinde veya ABD'de üretilen bir ürünün aynı seriden olmak üzere kendi ülkesinde veya başka bir AB ülkesinde satıldığını gösteren üretici firma tarafından düzenlenmiş belge (apostil onaylı),
5. Plazma bağışında esas alınan kurallar, plazmanın toplanma tarihi ve donör tipi (gönüllü, paralı) ve gerekli durumlarda donörlerin listesi,
6. Her bir donörün Hepatit B, Hepatit C ve HIV ½ yönünden test edildiği ve plazma havuzunda ve üretim aşamasında viral testlerin tekrarlandığını ve ayrıca plazma havuzunda HCV RNA testin uygulandığını ve neticelerini belirten belgenin yukarıda belirtilen laboratuvar tarafından verilmesi,
7. Her seri için donörlerin Creutzfeld-Jacob (CJ) hastalığı ile ilgili olarak hastalık veya hastalık şüphesi yönünden güvenli olduğuna ve donörler arasında CJ hastalığı tanısı olmadığına dair üretici firma tarafından verilecek orijinal belge (apostil onaylı).