

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



Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu

**YURT DIŞI ÜRETİM TESİSLERİNİN GMP DENETİMLERİ İÇİN YAPILACAK
MÜRACAATLARA DAİR KILAVUZ**

Versiyon No: 2018/01
Geçerlilik Tarihi: 15.02.2018

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| GMP Denetimlerine İlişkin Genel Prensipler | 3 |
| A. Yurtdışı Üretim Tesislerinde Yerinde Gerçekleştirilecek GMP Denetimlerinin Uygulanacağı Durumlar ve Genel Esasları..... | 7 |
| B. Daha Önce Kurumumuzca Yerinde Denetlenmiş ve GMP Uygunluğu Almış Ürünler Esas Alınarak Dosya Üzerinden Denetimin Uygulanacağı Durumlar ve Genel Esasları | 7 |
| C. Risk Bazlı Denetimin Uygulanacağı Durumlar ve Genel Esasları | 8 |
| EKLER | 10 |
| Ek 1. Ürüne Ait Başvuru Formu | 10 |
| Ek 2. Etkin Maddeye Ait Başvuru Formu | 12 |
| Ek 3. Üretim Yerine Ait Başvuru Formu | 13 |
| Ek 4. Yurtdışı Üretim Tesislerinde Yerinde Gerçekleştirilecek GMP Denetimlerinde Sunulması Gereken Dokümanlar | 14 |
| Ek 5.1 Taahhüt Yazısı-1 | 15 |
| Ek 5.2 Taahhüt Yazısı-2 | 16 |
| Ek 6. Dosya Üzerinden Denetim Başvurusunda Sunulması Gereken Ürüne Özel Bilgileri İçeren Dokümanlar | 18 |
| Ek 7. Muvafakatname | 19 |
| Ek 8. Risk Bazlı Denetim Başvurusunda Sunulması Gereken Dokümanlar | 20 |
| Ek 9. B Maddesinin d Bendi Kapsamında Sunulacak Dokümanlar | 22 |
| Ek.10 Üretim Basamağı, Bina, Oda ve Ekipman Tablosu | 23 |

GMP Denetimlerine İlişkin Genel Prensipler

Bilindiği üzere, beşeri tıbbi ürün üretim yeri; müstahzarın kullanıma hazır hale gelinceye kadarki üretim aşamaları olan bulk üretim (primer ambalajlama öncesi farmasötik formun üretimi), primer ambalajlama, sekonder ambalajlama, kalite kontrol testlerinin yapıldığı laboratuvarlar ve seri serbest bırakma faaliyetlerini içeren yer/yerlerdir.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine göre de ruhsat sahibince, ruhsatlandırılacak/ ruhsatlandırılmış ürünlerin tüm üretim aşamalarına ait üretim yeri izin belgesi ile Bakanlıkça verilmiş ya da uluslararası kabul görmüş kuruluşlarca verilerek ilgili ülkenin yetkili otoritesi tarafından onaylanmış ve Bakanlıkça kabul edilmiş iyi imalat uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir GMP belgesinin sunulması mecburiyeti vardır.

İleri tedavi tıbbi ürünleri ile medikal gazlar da beşeri tıbbi ürün kapsamında GMP denetimlerine tabidir.

Bu kapsamda yurt dışında üretilip, ülkemize ithal edilecek ürünler için yapılacak yerinde GMP denetim başvuruları/ dosya üzerinden denetim başvuruları/ risk bazlı denetim başvuruları hazırlanırken dikkat edilecek hususlar ve prensipler aşağıda belirtilmektedir:

1. Yürürlükte bulunan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği (Madde 7 ve Madde 8) gereği, yerinde GMP denetim başvurusunun/ dosya üzerinden denetim başvurusunun/ risk bazlı denetim başvurusunun ülkemizde yerleşik ithalatçı firma tarafından yapılması, bu nedenle bu kılavuzun ilgili kısımlarında belirtilen bilgi ve belgelere ilave olarak adı geçen Yönetmeliğin 8. maddesinin a, b, c ve d bendinde belirtilen evrakların da sunulması gerekmektedir.

2. Yurt dışı üretim yerine ait yerinde GMP denetim başvurusunda/dosya üzerinden denetim başvurusunda/risk bazlı denetim başvurusunda yer alan üst yazı ve her bir ürün, her bir üretim yeri ve her bir farmasötik form için sunulacak başvuru formlarının eksiksiz olarak ayrı ayrı doldurulması, ruhsatlı ürünlerin ruhsat örneklerinin sunulması ve tüm belgelerin imzalanması gerekmektedir. Başvurunun, başvuru tipine uygun doküman tipi seçilerek yapılması ve başvuru ücretlerinin eksiksiz ödenmesi şarttır. Bu maddeye riayet edilmemesi halinde başvuru incelenmeden iade edilecektir.

3. Yurt dışındaki üretici firmalar tarafından doğrudan Kurumumuza doküman gönderileceği durumlarda öncelikle ithalatçı firma tarafından elektronik başvuru yapılarak Kurum uygulama yazılımından e-takip numarası alınması, ardından üretici firmanın üst yazısında söz konusu e-takip numarasını, ithalatçı firma adını ve ürün adını belirterek dokümanları göndermesi gerekmektedir.

4. Bir ürünün birden fazla üretim yerinde üretilmesi durumunda yerinde GMP denetim başvurusunun/dosya üzerinden denetim başvurusunun/risk bazlı denetim başvurusunun ilgili eklerde belirtilen bilgi ve belgeler ile her bir tesis için ayrı ayrı yapılması, başvuru üst yazısında ilgili tesiste

gerçekleştirilen üretim faaliyetinin her bir ürün için açıkça belirtilmesi (A ürünün bulk üretimi, B ürününün primer ambalajlaması, vb.) ve bir başvuru dosyasının birden fazla tesis içermemesi gerekmektedir.

5. Ürün ve/veya üretim yerine ait isim değişikliği olması halinde formların güncellenerek Kurumumuza iletilmesi gerekmektedir.

6. Başvurularda başvuru eklerinin, bu Kılavuzun ilgili yerlerinde parantez içinde belirtilen kodlarla adlandırılması ve eksiksiz olarak sunulması gerekmektedir.

7. Kuruma sunulacak tüm evrakların üretici firmanın kalite güvence sorumlusu, üretim sorumlusu veya mesul müdürü tarafından imzalanmış olması gerekmektedir.

8. Ürüne ve üretim yerine ait teknik bilgi ve belgeler İngilizce dışında bir başka dilde düzenlenmiş ise orijinal bilgilerin yanında Türkçe veya İngilizce tercümelerinin de gönderilmesi gerekmektedir.

9. Kurumumuza gönderilecek bilgi ve belgelerin eksiksiz ve başvuru formu sıralamasına uygun şekilde gönderilmesi gerekmektedir.

10. Başvuru dosyasında olabilecek tekrarların önlenmesi amacıyla, gerekli yerlerde, önceki bilgilerin referans verilerek beyan edilmesi gerekmektedir.

11. Biyoteknolojik/biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, denetimi yapılacak üretim yerinden farklı bir yerde üretiliyorsa, söz konusu üretim yerinin GMP denetimi için de başvuru yapılması gerekmektedir.

12. Etkin maddesi biyolojik kaynaklı olan biyolojik ürünlerin etkin maddeleri, denetimi yapılacak üretim yerinden farklı bir yerde üretiliyorsa, söz konusu üretim yerinin GMP denetimi için de başvuru yapılması gerekmektedir.

13. Çözücüsü olan ürünlerin çözücüleri, denetimi yapılacak üretim yerinden farklı bir yerde üretiliyorsa söz konusu üretim yerinin GMP denetimi için de başvuru yapılması gerekmektedir.

14. Bir ürünün farklı dozları ve hacimleri için ayrı ayrı ürün/sertifika ücreti ödenmesi gerekmektedir.

15. Denetim esnasında üretim yerinde bulunan bilgi ve belgelerin de İngilizce olarak hazır bulundurulması gerekmektedir.

16. GMP denetimi talep edilen ürünün denetim esnasında üretiminin görülmesi esas olup eğer GMP denetimi talep edilen ürün dünyanın hiçbir yerinde ruhsatlı değil ve henüz üretimi yapılmıyor ise; yapılacak GMP denetimi sırasında ürünün pilot üretimi veya denetime konu ürün ile aynı hat ve ekipmanda üretilen başka bir ürünün üretiminin (tartım, bulk üretim, primer, sekonder ambalajlama, vb. tüm üretim aşamaları görülecek şekilde) yapılması gerekmektedir.

17. Üretim aşamalarının tümünün aynı üretim yerinde yapılması durumunda Kurumumuz tarafından yapılacak GMP denetimi tüm aşamaları içerecektir. Bölünmüş üretimlerde, üretim aşamalarından sekonder ambalajlama ve/veya kalite kontrol ve/veya son kabında sterilizasyon işlemi

ve/veya seri serbest bırakma yerlerinin farklı yerler olması durumunda söz konusu yerler, gerekli görülmesi halinde denetim yapılması hakkı saklı kalmak kaydıyla, denetim kapsamına alınmayacaktır.

18. Üretim yeri değişikliklerine ilişkin varyasyon başvurularında; ürünün imalatının (primer ambalaj, bulk, vb.) birden fazla üretim yerinde gerçekleşmesi halinde bu üretim aşaması daha önce Kurumumuz tarafından denetlenmemiş ise yerinde denetim yapılacaktır.

19. Denetim yapılacak tesisin büyüklüğü ve/veya denetimi talep edilmiş ürünlerin form çeşitliliğinin fazla olması ve/veya ürün sayısının fazla olması halinde denetimler birden fazla denetim olacak şekilde gerçekleştirilebilecektir.

20. Denetimlerle ilgili başvuru ya da değerlendirme aşamalarında gerek görüldüğü takdirde her türlü açıklayıcı veya ilave bilgi istenebilecektir.

21. Düzenlenecek GMP Sertifikalarının geçerlilikleri ilgili tesisinin denetim tarihinden itibaren üç (3) yıldır. Dosya üzerinden yapılacak denetimler sonucunda düzenlenecek GMP Sertifikasının geçerlilik süresi de başvuruya esas bina/hat/ekipmanları kapsayan son denetim tarihinden itibaren üç (3) yıldır. Risk Bazlı Denetim sonucu düzenlenecek GMP Sertifikasının geçerlilik süresi, bir önceki sertifikanın geçerlilik süresinin dolmasından itibaren üç (3) yıldır.

22. Bu kılavuzun “Yurtdışı Üretim Tesislerinde Yerinde Gerçekleştirilecek GMP Denetimlerinin Uygulanacağı Durumlar ve Genel Esasları” başlıklı A maddesine göre yapılan yerinde denetimler neticesinde bir veya birden fazla kritik eksiklik tespit edilmesi durumunda sertifika talebi reddedilir ve sonucun firmaya bildirim tarihinden başlayarak 6 ay süreyle tekrar başvuru kabul edilmez. Bu süre sonunda yeni bir başvuru yapılabilir ve yeniden denetim ücreti ödenir. Başvuru sırasında A maddesinde belirtilen dokümanlara ek olarak, denetimde tespit edilen eksikliklerin giderildiğine ilişkin kanıtlayıcı dokümanlar ve Kurumumuz ilgili kurulundan alınan ürüne ait güncel öncelik değerlendirme sonucu sunulur.

23. Bu kılavuzun “Risk Bazlı Denetimin Uygulanacağı Durumlar” başlıklı C maddesine göre yapılan bir başvurunun değerlendirilmesi sonucunda alınan karar gereği gerçekleştirilen yerinde denetimlerde, bir veya birden fazla kritik eksiklik tespit edilmesi durumunda ilgili ürünün/ürünlerin sertifikaları iptal edilerek ithalatı durdurulur. Kritik eksiklikler ile gerekli hallerde Kurumca bildirilecek diğer eksikliklerin giderilmesinin akabinde bu kılavuzun A maddesi kapsamında yerinde denetim başvurusu yapılabilir. Yapılacak başvuruda; A maddesinde belirtilen dokümanlarla birlikte ilgili ürünün/ürünlerin piyasada bulunmamasının hasta mağduriyetine yol açıp açmayacağı hususunda Kurumumuz ilgili birimlerinden alınacak yazı, giderilen eksikliklere ilişkin düzeltici önleyici faaliyet dokümanları ile diğer kanıtlayıcı belgeler de sunulacaktır.

24. Yapılan yerinde denetimlerde bir veya birden fazla kritik eksiklik tespit edilen üretim yerlerinde üretilen ve Kurumumuzca sertifika düzenlenen diğer ürünlerle ilgili Kurum tarafından alınacak karara

göre hareket edilir.

25. Kurumumuzca GMP sertifikası düzenlenmek suretiyle bir ürüne verilen uygunluk aynı üretim yerinde, aynı ekipmanlar kullanılarak ve aynı formülasyon ile üretilen bir ortak pazarlama (co-marketing) ürünü için de geçerli sayılacaktır. Ancak, ortak pazarlama ürünü için ayrı bir GMP sertifikası düzenlenmesi gerekmektedir. Bu hususta ilgili firma tarafından yapılacak başvuru üzerine sertifika tanzim edilebilecektir. Bu amaçla yapılacak başvurular, bu kılavuzun B maddesi kapsamında ele alınacak olup başvurularda “Yurtdışı İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Ruhsata Esas Her Bir Ürün Başına Dosya Üzerinden Denetim Başvuru ve Değerlendirme Ücreti (Belgelendirme hariç)(İlgili firma adına tesiste daha önce denetim gerçekleştirildi ise)” doküman tipi/fiyat tarifesi kullanılacaktır.

26. Bu kılavuzun A maddesi kapsamında yapılan bir başvurunun ardından, yerinde denetim planlanmış üretim yerlerinde üretilen bir ürünün denetime ilavesi amacıyla ek bir başvuru yapılması durumunda, bu başvurunun denetim tarihinden en az 15 gün önce eksiksiz olarak tamamlanması gerekmektedir.

27. Kurumca GMP Sertifikası düzenlendikten sonra ve sertifika geçerlilik süresi dâhilinde, sertifikaya konu ürünlerden kaynaklanan nedenlerle (örn. ürün şikâyetleri, kalite hataları, OOS, ve benzeri) bu ürünlerin üretildiği bir tesiste Kurumca denetim yapılması gerekli olduğunda, ilgili firmalarca yerinde denetim ücreti ödenmesi gerekmektedir. Böyle bir denetim sonrasında, denetime konu ürünlerin üretiminin GMP yönünden uygun bulunması durumunda, ilgili firma tarafından talepte bulunulması ve ürün/sertifika ücretlerinin ödenmesi şartıyla bu son denetim tarihi esas alınarak yeni bir GMP Sertifikası düzenlenebilecektir.

A. Yurtdışı Üretim Tesislerinde Yerinde Gerçekleştirilecek GMP Denetimlerinin Uygulanacağı Durumlar ve Genel Esasları

Yukarıda genel esasları verilen Yurtdışı Üretim Tesislerinde Gerçekleştirilecek GMP denetimleri için yapılacak başvurularda Ek 1, Ek 2, Ek 3'te belirtilen formların doldurulması, Ek 10'da yer alan tablonun düzenlenmesi ve Ek 4'te belirtilen belgelerle birlikte tümünün eksiksiz olarak sunulması gerekmektedir.

B. Daha Önce Kurumumuzca Yerinde Denetlenmiş ve GMP Uygunluğu Almış Ürünler Esas Alınarak Dosya Üzerinden Denetimin Uygulanacağı Durumlar ve Genel Esasları

Dosya üzerinden denetim başvurusu;

a) Daha önce Kurumumuzca yerinde denetimi gerçekleştirilen ürünün farklı dozları için GMP sertifikasının talep edilmesi halinde;

b) Daha önce Kurumumuzca yerinde denetimi gerçekleştirilen ürün ile aynı hat, aynı ekipmanda üretilen/üretilecek başka formülasyonda başka bir ürün için GMP sertifikası talep edilmesi halinde,

c) Daha önce Kurumumuzca yerinde denetimi gerçekleştirilen üretim yerinde Türkiye'de bulunan bir başka firma tarafından aynı hat, aynı ekipmanda üretilecek başka ürün için GMP Sertifikası talep edilmesi halinde,

ç) Biyolojik ve biyoteknolojik etkin madde ve ürünler dışındaki steril dozaj formları, çözücüler ve non-steril dozaj formları için daha önce Kurumumuzca yerinde denetimi gerçekleştirilen ürünlerin üretildiği hat ve ekipmanlar ile aynı binada yer alan, farklı hat ve ekipmanlarda üretilen/üretilecek başka bir ürün için aynı veya farklı bir firma tarafından GMP Sertifikası talep edilmesi halinde,

d) Ürünün bu kılavuz kapsamında denetlenmesi gereken üretim aşamalarının gerçekleştirildiği üretim yerinden farklı bir üretim yerinde üretilen bir çözücüsü varsa, daha önce Kurum tarafından denetlenmemiş olsa bile bu üretim yerinin PIC/S üyesi bir otoritenin bulunduğu ülkede faaliyet göstermesi halinde

Uygulanabilecektir. Dosya üzerinden yapılacak denetim başvurularında, ilgili tesiste gerçekleştirilen yerinde denetim tarihinin üzerinden 3 yıllık sürenin geçmemiş olması şart olup hem bu amaçla, hem de düzenlenecek sertifikanın süresinin belirlenmesinde (a), (b), (c) ve (ç) bentleri için Kurum tarafından yapılan ilgili denetim, (d) bendi için ise tesisin bulunduğu ülkedeki PIC/S üyesi yerel otoritenin çözücü üretimini kapsayan son denetimi esas alınır. Ancak, bu kılavuzun C maddesi kapsamında Kurum tarafından geçerlilik süresi uzatılarak sertifika düzenlenen ürün/ürünler esas alınarak yapılacak dosya üzerinden denetim başvurularında, sertifika geçerlilik süresi üzerinden işlem yapılır. Ayrıca (a), (b), (c) ve (ç) bentleri üzerinden yapılacak başvurularda esas alınan ve daha önce Kurumumuz tarafından gerçekleştirilmiş yerinde denetim kapsamında bulunan ürüne/ürünlere Kurumumuz tarafından GMP Sertifikası düzenlenmiş olması zorunludur. Yapılan yerinde denetim sonrası sertifika talebi reddedilen

veya henüz sertifika düzenlenmemiş ürünler esas alınarak başvuru yapılamaz.

Daha önce denetlenerek GMP uygunluğu almış bir ürünle aynı üretim yerinde, aynı ekipmanlar kullanılarak ve aynı formülasyon ile üretilen aynı/farklı dozdaki ortak pazarlama ürünü için yapılacak başvurularda Ek 1, Ek 2, Ek 3’de belirtilen formlar, Ek 5.1’te yer alan taahhüt yazısı ve ortak pazarlama yetkisini gösteren orijin firma tarafından düzenlenmiş belge ile bunun Türkçe tercümesi sunulacaktır.

(a) bendinin geçerli olduğu durumlarda Ek 1, Ek 2, Ek 3’de belirtilen formlar ve Ek 5.1’te yer alan taahhüt yazısı sunulacaktır.

(b) bendinin geçerli olduğu durumlarda Ek 1, Ek 2, Ek 3’de belirtilen formlar, Ek 5.1’te yer alan taahhüt yazısı ve Ek 6’da yer alan belgeler (Ek 6.9 hariç) sunulacaktır.

(c) bendinin geçerli olduğu durumlarda Ek 1, Ek 2, Ek 3’de belirtilen formlar, Ek 5.1’te yer alan taahhüt yazısı (gerektiğinde taahhüt yazısı Kurumumuza üretici firma tarafından direkt gönderilebilir), Ek 6’da yer alan belgeler (Ek 6.9 hariç) ve Ek 7’de yer alan muvafakatname sunulacaktır. Söz konusu muvafakatnamenin sunulmaması halinde bunun yerine Ek 4’te belirtilen dokümanlar sunulacaktır.

(ç) bendinin geçerli olduğu durumlarda Ek 1, Ek 3’de belirtilen formlar, Ek 5.2’de yer taahhüt yazısı (gerektiğinde taahhüt yazısı Kurumumuza üretici firma tarafından direkt gönderilebilir), Ek 6’da yer alan belgeler (Ek 6.9 dâhil) ve Ek 4.A.4. dokümanı sunulacaktır. Başvuru, daha önce denetim kapsamında ürünleri denetlenen firmadan farklı bir firma tarafından yapılıyorsa, bunlara ilave olarak Ek 7’de yer alan muvafakatname sunulacaktır. Söz konusu muvafakatnamenin sunulmaması halinde bunun yerine Ek 4’te belirtilen dokümanların tümü sunulacaktır.

(d) bendinin geçerli olduğu durumlarda Ek 1, Ek 2, Ek 3’te belirtilen formlar, Ek 10’da yer alan tablo ve Ek 9’da sıralanan belgeler sunulacaktır.

(ç) ve (d) bendi üzerinden yapılan eksiksiz bir başvurunun ardından Kurumca belirlenen risk parametreleri üzerinden değerlendirme yapılır. Riskin kabul edilebilir seviyede sonuçlanması durumunda, başvuru sırasında sunulan dokümanlar içerik yönünden incelenecektir. Riskin yüksek çıkması durumunda sertifika düzenlenmez ve konu başvuru sahibi firmaya bir yazı ile bildirilir. Firmanın yerinde denetim talep etme hakkı saklıdır.

C. Risk Bazlı Denetimin Uygulanacağı Durumlar ve Genel Esasları

Risk Bazlı Denetim;

a) Kurumumuzca denetlenerek uygun bulunan ve GMP Sertifikası düzenlenen ürünlerin 3 yıllık sertifika süresinin dolması halinde,

b) Kılavuzun B Bölümü doğrultusunda GMP Sertifikası düzenlenmiş ürünlerin sertifika süresinin dolması halinde

Uygulanabilecektir. Risk Bazlı Denetim Başvuruları, ilgili ürünün sertifika geçerliliğinin dolacağı sürenin 9 ay öncesinde yapılacaktır. Risk Bazlı Denetim başvurusunda; Ek 1, Ek 2, Ek 3’te belirtilen

formların doldurulması ve Ek 8’de belirtilen belgelerle birlikte tümünün eksiksiz sunulması gerekmektedir. Başvuru sonrası Kurumca yapılan değerlendirme sonucunda, ilgili tesisin yerinde denetlenmesine karar verilmesi halinde, bu husus ilgili firmaya yazılı olarak duyurulur. Mevcut GMP sertifikalarının geçerlilik süresi ise, gerekli durumlarda denetimlerin tamamlanabilmesi amacıyla, geçerlilik tarihi bitiminden itibaren 3 ay daha geçerli sayılacaktır.

EKLER

Ek 1. Ürüne Ait Başvuru Formu

1-Ürün adı:

2-Farmasötik şekil:

3-Etkin madde adı:

4-Doz:

5-Ülkemizde ruhsat durumu:

Ruhsatlı (Ruhsat tarih/no)

Ruhsat başvurusu var (Başvuru tarih/no)

Ruhsat başvurusu yok

6- Ürün:

Orijinal

Jenerik

Biyobenzer

7- Jenerik/biyobenzer ürün ise muadilleri var mıdır?

Evet

Hayır

8- Ürün tipi:

Konvansiyonel

Biyoteknolojik

Biyobenzer

Biyolojik

İleri Tedavi Ürünleri

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler

Diğer (Kısaca belirtiniz)

Yukarıda belirtilen bilgilerin doğruluğunu kabul ediyorum.

Başvuru sahibi adına yetkili kişi:

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmza

Tarih: .../.../.....

Örnek Tablo :

| ÜRÜN ADI: | | | |
|---|--|--|--|
| | Tesis Adı-Adresi- DUNS numarası | Tesis Adı-Adresi- DUNS numarası | Tesis Adı-Adresi- DUNS numarası |
| Ara Ürün | | | |
| Bulk | | | |
| Primer Ambalajlama | | | |
| Varsa Son Kabında Sterilizasyon | | | |
| Sekonder Ambalajlama | | | |
| Kalite Kontrol Testleri | | | |
| Seri Serbest Bırakma | | | |
| Çözücü Ara Ürün | | | |
| Çözücü Bulk | | | |
| Çözücü Primer Ambalajlama | | | |
| Varsa Çözücünün Son Kabında Sterilizasyon İşlemleri | | | |
| Çözücü Sekonder Ambalajlama | | | |
| Çözücü Seri Serbest Bırakma | | | |
| Diğer: | | | |

Yukarıda belirtilen bilgilerin doğruluğunu kabul ediyorum.

Başvuru sahibi adına yetkili kişi:

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmza

Tarih: .../.../.....

Ek 2. Etkin Maddeye Ait Başvuru Formu

Biyoteknolojik/biyobenzer ürünler ve etkin maddesi biyolojik kaynaklı olan biyolojik ürünler için yukarıdaki tabloya ek olarak aşağıdaki tablonun gerekli kısımlarının doldurularak başvurulması gerekmektedir.

Örnek Tablo :

| ETKİN MADDE ADI: | | | |
|---|--|--|--|
| | Tesis Adı-Adresi- DUNS numarası | Tesis Adı-Adresi- DUNS numarası | Tesis Adı-Adresi- DUNS numarası |
| Etkin Madde Başlangıç Maddesi | | | |
| Etkin Madde Ara Ürün | | | |
| Etkin Madde Bulk | | | |
| Etkin Madde Primer Ambalajlama | | | |
| Varsa Etkin Madde Sekonder Ambalajlama | | | |
| Etkin Madde Seri Serbest Bırakma | | | |

Yukarıda belirtilen bilgilerin doğruluğunu kabul ediyorum.

Başvuru sahibi adına yetkili kişi:

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmza

Tarih: .../.../.....

Ek 3. Üretim Yerine Ait Başvuru Formu

Üretim Yerinin Adı:

(İlgili Otoritenin Vermiş Olduğu İzin Belgesinde Yazıldığı Şekilde)

Adresi:

(İlgili Otoritenin Vermiş Olduğu İzin Belgesinde Yazıldığı Şekilde)

Telefon:

Faks:

e-posta:

Sorumlu Personel Adı:

Üretim Yeri İzin Belgesi Tarih/No:

GMP Belgesi Tarih/No:

Yukarıda belirtilen bilgilerin doğruluğunu kabul ediyorum.

Başvuru sahibi adına yetkili kişi:

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmza

Tarih: .../.../.....

Ek 4. Yurtdışı Üretim Tesislerinde Yerinde Gerçekleştirilecek GMP Denetimlerinde Sunulması Gereken Dokümanlar

Ek 4.A. Üretim Yerine Ait Teknik Bilgiler

Ek4.A.1. Güncel Tesis Ana Dosyası ve ekleri (smf.pdf)

Ek4.A.2. Tesise ait güncel GMP Sertifikası ve Üretim Yeri İzin Belgesi (sertifika.pdf)

Ek4.A.3. Ürün/ürünlerin üretim hattını/sahasını kapsayan tesise ait güncel denetim raporu ve varsa üretim yerinde alınan düzeltici ve önleyici faaliyetler (rapor.pdf)

Ek4.A.4. Son 5 yıl içinde, tesiste üretilen tüm ürünleri kapsayan bir geri çekme işleminin olup olmadığı ve varsa geri çekme yapılan ülkeleri, yerel ve uluslararası ilaç otoritelerine bildirilmiş ürün hataları hakkında üretici firma tarafından hazırlanan beyan ile bunlar hakkında özet açıklama (hata.pdf)

Ek 4.B. Ürüne Ait Teknik Bilgiler

Ek4.B.1. Saklama şartlarını (sıcaklık, nem) içerir liste (stabilite raporları istenmez) (saklama.pdf)

Ek4.B.2. Üretim akış şeması (üretim birden fazla tesiste gerçekleşmesi durumunda her bir aşamanın yanına gerçekleştirildiği tesis belirtilmelidir) ve üretimin tüm aşamalarını açıklayan özet bilgi (uretim.pdf)

Ek4.B.3. Bitmiş ürüne ait serbest bırakma spesifikasyonları (spesifikasyon.pdf)

Ek4.B.4. Sevkiyat aşamasında hangi şartlara uyulacağı: hangi taşıma vasıtası kullanılacağı, hangi ekipmanın kullanılacağı (örneğin soğuk zincire tabi ürünler için strafor, data logger v.b.) ile bunların temini hususunda kısa bilgi notu (sevkiyat.pdf)

Ek 5.1 Taahhüt Yazısı-1

Üretici firmanın kalite güvence sorumlusu, üretim sorumlusu veya mesul müdürü tarafından düzenlenmiş, tüm üretim aşamalarını (tartım, bulk üretim, primer ve sekonder ambalajlama v.b) içerecek şekilde bölümlerin oda ve ekipman numaralarının belirtildiği (denetimi yapılmış ürünlerin üretiminde kullanılan oda ve ekipman numaraları ile mukayeseli olacak şekilde) ve söz konusu ürünün aynı hat, aynı ekipman, aynı/benzer proses akışı ile üretildiğine dair taahhüt yazısının gönderilmesi gerekmektedir. (taahhut1.pdf)

Taahhüt yazısına ek olacak örnek tablo:

Oda Ekipman Karşılaştırma Tablosu

| | Üretim basamağı | Bina | | Oda | | Ekipman | |
|----|-----------------|---------------------------|---|---------------------------|---|-----------------------------|---|
| | | Denetimi yapılan ürün adı | Dosya üzerinden denetim talep edilen ürün adı | Denetimi yapılan ürün adı | Dosya üzerinden denetim talep edilen ürün adı | Denetimi yapılan ürün adı | Dosya üzerinden denetim talep edilen ürün adı |
| 1. | Tartım | Bina A | Bina A | A.024 | A.024 | Terazi #1 | Terazi #1 |
| 2. | Formülasyon | Bina B | Bina B | B.044 | B.044 | Karıştırma tankı (ID MX###) | Karıştırma tankı (ID MX###) |
| 3. | Dolum | Bina B | Bina B | B.046 | B.046 | Dolum ekipmanı (FE###) | Dolum ekipmanı (FE###) |
| 4. | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

Onaylayan yetkili kişi

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmza

Tarih: .../.../.....

Ek 5.2 Taahhüt Yazısı-2

Üretici firmanın kalite güvence sorumlusu, üretim sorumlusu veya mesul müdürü tarafından düzenlenmiş, tüm üretim aşamalarını (tartım, bulk üretim, primer ve sekonder ambalajlama v.b) içerecek şekilde bölümlerin oda ve ekipman numaralarının belirtildiği (denetimi yapılmış ürünlerin üretiminde kullanılan oda ve ekipman numaraları ile mukayeseli olacak şekilde) ve söz konusu ürünün üretildiği hat ve ekipmanlara ait tablo ile bu hat ve ekipmanların, denetimi yapılmış ürünlerin üretiminde kullanılan hat ve ekipmanlarla karşılaştırılabilir teknoloji ve nitelikte olduğuna dair teknik bilgileri de içeren tabloları (denetimi yapılmış ürünlerin üretiminde kullanılan hat ve ekipmanlara ait teknik bilgilerle mukayeseli olacak şekilde) havi taahhüt yazısının gönderilmesi gerekmektedir. (taahhut2.pdf)

Taahhüt yazısına ek olacak örnek tablolar (her iki tablonun da sunulması şarttır):

A. Oda, ekipman karşılaştırma tablosu

| | Üretim basamağı | Bina | | Oda | | Ekipman | |
|----|-----------------|---------------------------|---|---------------------------|---|-----------------------------|---|
| | | Denetimi yapılan ürün adı | Dosya üzerinden denetim talep edilen ürün adı | Denetimi yapılan ürün adı | Dosya üzerinden denetim talep edilen ürün adı | Denetimi yapılan ürün adı | Dosya üzerinden denetim talep edilen ürün adı |
| 1. | Tartım | Bina A | Bina A | A.024 | A.024 | Terazi #1 | Terazi #1 |
| 2. | Formülasyon | Bina B | Bina B | B.044 | B.044 | Karıştırma tankı (ID MX##1) | Karıştırma tankı (ID MX##2) |
| 3. | Dolum | Bina B | Bina B | B.046 | B.048 | Dolum ekipmanı (FE##1) | Dolum ekipmanı (FE##1) |
| 4. | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

Onaylayan yetkili kişi

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmza

Tarih: .../.../.....

B. Hat/ekipman teknik bilgi karşılaştırma tablosu

| Ekipman-1 | Parametreler | (Denetimi yapılan ürünün üretildiği ekipmanlar) Karıştırma tankı (ID MX##2) | (Dosya üzerinden denetim talep edilen ürünün üretildiği ekipmanlar) Karıştırma tankı (ID MX##2) |
|------------------|---|--|--|
| 1. | Fiziksel parametreler (boy, hacim vb.) | | |
| 2. | İmal edildiği malzeme | | |
| 3. | ... | | |
| #. | Diğer destekleyici bilgiler (örn. CIP/SIP uygulanabiliyor mu, in-line/on-line ölçümler, vb.) | | |
| Ekipman-2 | Parametreler | (Denetimi yapılan ürünün üretildiği ekipmanlar) Dolum ekipmanı (FE##1) | (Dosya üzerinden denetim talep edilen ürünün üretildiği ekipmanlar) Dolum ekipmanı (FE##1) |
| 1. | Dozlama aralığı | | |
| 2. | Dolum yapılabilen flakon yüksekliği/çapı | | |
| 3. | Dolum hız aralığı | | |
| 4. | ... | | |
| #. | Diğer destekleyici bilgiler (örn. CIP/SIP uygulanabiliyor mu, in-line/on-line ölçümler, varsa bariyer bilgileri, vb.) | | |

Onaylayan yetkili kişi

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmza

Tarih: .../.../.....

Ek 6. Dosya Üzerinden Denetim Başvurusunda Sunulması Gereken Ürüne Özel Bilgileri İçeren Dokümanlar

Ek6.1. Ürün/ürünlerin saklama şartları (sıcaklık-nem) içerir liste, (saklama.pdf)

Ek6.2. Ürünün formülasyonu, üretim akış şeması ve üretimin tüm aşamalarını içerir özet bilgi, (uretim.pdf)

Ek6.3. Etkin madde ve bitmiş ürün spesifikasyonları, (spesifikasyon.pdf)

Ek6.4. Sevkiyat aşamasında hangi şartlara uyulacağı, (sevkiyat.pdf)

Ek6.5. Temizlik validasyon raporu, (temizlik.pdf)

Ek6.6. Proses validasyon raporu*, (proses.pdf)

Ek6.7. Stabilite Raporu*, (stabilite.pdf)

Ek6.8. Etkin maddeler ve yardımcı maddeler daha önce denetimi yapılan GMP uygunluğu alan üründen farklı özel şartlar gerektiriyorsa (nem, ışık v.b) buna ilişkin belgeler. (ozel.pdf)

Ek6.9. Başvuruya konu ürünlerin üretiminde kullanılan ve daha önce denetim kapsamında değerlendirilmemiş olan ekipman ve hatlara ait işletim ve performans kalifikasyon (OQ ve PQ) raporları (kalifikasyon.pdf)

* Proses validasyonu ve stabilite çalışmalarının tamamlanamadığı durumlarda, serilerin Türkiye piyasasına girmesinden önce ruhsatlandırma veya varyasyon amacıyla Kurumumuza başvuru yapılması ve bu kapsamda çalışmaların tamamlanarak sunulması söz konusu ise, proses validasyon protokolü ve stabilite protokolünün sunulması kabul edilebilir. Bu durumun firma tarafından açıklanarak taahhütte bulunulması gerekmektedir.

Ek 7. Muvafakatname

Dosya üzerinden denetim talep edecek firmanın daha önce adına denetimi yapılan ithalatçı firma/firmalar ve/veya üretici firma ile yapacağı muvafakatname (muvafakatname.pdf)

Ek 8. Risk Bazlı Denetim Başvurusunda Sunulması Gereken Dokümanlar

8.A. Üretim Yerine Ait Teknik Bilgiler

Ek8.A.1. Güncel Tesis Ana Dosyası ve ekleri (smf.pdf)

Ek8.A.2. Tesise ait güncel GMP Sertifikası ve Üretim Yeri İzin Belgesi (tesissertifika.pdf)

Ek8.A.3. Tesis PIC/S üyesi bir otoritenin bulunduğu ülkede faaliyet gösteriyor ise ürün/ürünlerin üretim hattını/sahasını kapsayan yerel otoriteye ait son denetim raporu (rapor1.pdf)

Ek8.A.4. Tesisin PIC/S üyesi ülkelere birinde bulunmasından bağımsız olarak, başka PIC/S üyesi bir otorite tarafından geçirdiği son denetime ait rapor (rapor2.pdf)

Ek8.A.5. Kurumumuz tarafından yapılanlar dâhil, tesisin son 10 yılda geçirdiği denetimler ve denetim bulgularının kapanıp kapanmadığını gösterir liste (denetimliste.pdf)

Ek8.A.6. Denetim tarihinden bu yana tesis, ekipman ve yardımcı sistemlerle ilgili yapılmış değişikliklerin listesi (değişikliktesis.pdf)

Ek8.A.7. Kurumumuzca gerçekleştirilen denetim sonrası, tesiste üretilen ürünler için bir geri çekme işleminin olup olmadığı ve varsa geri çekme yapılan ürünleri, ülkeleri, yerel ve uluslararası ilaç otoritelerine bildirilmiş ürün hataları hakkında üretici firma tarafından hazırlanan beyan ile bunlar hakkında özet açıklama (hata.pdf)

Ek 8.B. Ürüne Ait Teknik Bilgiler

Ek8.B.1. Üretim akış şeması ve üretimin tüm aşamalarını açıklayan özet bilgi (uretim.pdf)

Ek8.B.2. Denetime konu ürünün üretildiği bina, oda, ekipmanlarda üretilen diğer ürünleri etkin maddeleri ve farmakolojik sınıfları (hormon, sitotoksik vs.) ile birlikte gösterir liste (ekipmanortak.pdf)

Ek8.B.3. Kurumumuz tarafından düzenlenen GMP Sertifikası (belgede şerh varsa güncel haliyle) (urunsertifika.pdf)

Ek8.A.4. Denetim tarihinden bu yana ürünle ilgili yapılmış değişikliklerin listesi (degisiklik.pdf)

Ek8.B.5. Denetim tarihinden bu yana ürünle ilgili kritik sapmalar ve şikayetler ile alınan düzeltici önleyici faaliyetleri özetleyen liste (sapma.pdf)

Ek8.B.6. Denetime konu ürünün üretiminde kullanılan etkin madde, yardımcı madde ve primer ambalajlama malzemeleri, tedarikçileri ve en son fiili tedarikçi denetimlerini gösterir liste (tedarikci.pdf)

Ek8.B.7. Başvuruya konu ürünlerin bir önceki denetim sırasında görülen/değerlendirilen üretim aşamaları, bina, oda ve ekipmanları ile ilgili düzenlenen Ek 10 ile mevcut durumda üretim aşamaları, bina, oda ve ekipmanlarla ilgili düzenlenen güncel Ek 10 (tartım, bulk üretim, primer ve sekonder ambalajlama v.b içeren tüm bölümlerin) tablolar ve bunların karşılaştırılması (karsilastirma.pdf)

Ek8.B.8. Soğuk zincir sevkiyatını gerektirir hallerde ülkemize yapılan sevkiyatlarda yaşanan sapmalar ve alınan önlemleri içerir liste (sogukzincir.pdf)

Ek 9. B Maddesinin d Bendi Kapsamında Sunulacak Dokümanlar

Ek9.1. Tesise ait güncel GMP Sertifikası ve Üretim Yeri İzin Belgesi (sertifika.pdf)

Ek9.2. Çözücü üretimini de kapsayan PIC/S üyesi yerel otoriteye ait son denetim raporu (rapor1.pdf)

Ek9.3. Denetim kapsamından bağımsız olarak yerel otorite dışında PIC/S üyesi başka bir otorite tarafından yapılan son denetime ait rapor (rapor2.pdf)

Ek9.4. Son 5 yıl içinde, tesiste üretilen tüm ürünleri kapsayan bir geri çekme işleminin olup olmadığı ve varsa geri çekme yapılan ülkeleri, yerel ve uluslararası ilaç otoritelerine bildirilmiş ürün hataları hakkında üretici firma tarafından hazırlanan beyan ile bunlar hakkında özet açıklama (hata.pdf)

Ek9.5. Çözücünün saklama şartlarını (sıcaklık, nem) içerir liste (stabilite raporları istenmez) (saklama.pdf)

Ek9.6. Üretim akış şeması ve üretimin tüm aşamalarını açıklayan özet bilgi (uretim.pdf)

Ek9.7. Çözücüye ait serbest bırakma spesifikasyonları (spesifikasyon.pdf)

Ek9.8. Sevkiyat aşamasında hangi şartlara uyulacağı: hangi taşıma vasıtası kullanılacağı, hangi ekipmanın kullanılacağı (örneğin soğuk zincire tabi çözücüler için strafor, data logger v.b.) ile bunların temini hususunda kısa bilgi notu (sevkiyat.pdf)

Ek.9.9. Güncel Tesis Ana Dosyası ve ekleri (smf.pdf)

Ek.10 Üretim Basamağı, Bina, Oda ve Ekipman Tablosu

Üretici firmanın kalite güvence sorumlusu, üretim sorumlusu veya mesul müdürü tarafından onaylı olarak her bir ürün/etkin madde ve çözücü için tartım aşamasından başlanmak suretiyle ayrı bir tablo düzenlenir.

Örnek Tablo :

| | Ürün adı: | mg ... flakon | | |
|----|-----------------|--------------------|-------|-----------------------------|
| | Üretim basamağı | Bina | Oda | Ekipman |
| 1. | Tartım | Bina A | A.024 | Terazi #1 |
| 2. | Formülasyon | Bina B | B.044 | Karıştırma tankı (ID MX###) |
| 3. | Dolum | Bina B | B.046 | Dolum ekipmanı (FE###) |
| 4. | ... | ... | ... | ... |

Onaylayan yetkili kişi

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmza

Tarih: .../.../.....