

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

İÇİNDEKİLER

GMP Denetimlerine İlişkin Genel Prensipler

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

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

C. Daha Önce Kurumumuzca Denetlenmiş Üretim Tesislerinde Risk Bazlı Denetimin Uygulanacağı Durumlar ve Genel Esasları

EKLER

Ek 1. Ürüne Ait Başvuru Formu

Ek 2. Etkin Maddeye Ait Başvuru Formu

Ek 3. Üretim Yerine Ait Başvuru Formu

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

Ek 5. Taahhüt Yazısı

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

Ek 7. Muvafakatname Yazısı

Ek 8. Risk Bazlı Denetim Başvurusunda Sunulması Gereken Dokümanlar

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 ruhsatlandırılacak/ ruhsatlandırılmış ürünlerin tüm üretim aşamalarına ait üretim yeri izin belgesi ile ruhsat sahibinin, 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 belgesi sunulması mecburiyeti vardır.

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) gereğince ilgili eklerde belirtilen bilgi ve belgelerle yerinde GMP denetim başvurusunun/ dosya üzerinden denetim başvurusunun/ risk bazlı denetim başvurusunun Ülkemizde yerleşik ithalatçı firma tarafından yapılması,

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 Ek 1, Ek 2 ve Ek 3’de yer alan başvuru formlarının eksiksiz olarak ayrı ayrı doldurularak imzalanması,

Ayrıca başvuru ücretinin ödendiğine dair ıslak imzalı banka dekont aslının hem basılı hem de elektronik olarak gönderilmesi, diğer bilgi ve belgelerin ise sadece elektronik olarak gönderilmesi ve başvuruya ait makbuz bilgilerinin Uygulama Yazılımına elektronik olarak girilmesi, (Bu maddeye riayet edilmemesi halinde başvuru incelenmeden iade edilecektir)

- 3.** 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 vs. gibi.) ve bir başvuru dosyasının birden fazla tesis içermemesi,
- 4.** Ürün ve/veya üretim yerine ait isim değişikliği olması halinde formların güncellenerek Kurumumuza iletilmesi,
- 5.**Başvurularda başvuru eklerinin ilgili eklerde parantez içinde belirtilen kodlarla adlandırılması ve eksiksiz olarak sunulması,
- 6.** Kuruma sunulacak tüm evrakların üretici firmanın kalite güvence sorumlusu, üretim sorumlusu veya mesul müdürü tarafından imzalanmış olması,
- 7.** 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,
- 8.** Kurumumuza gönderilecek bilgi ve belgelerin eksiksiz ve başvuru formu sıralamasına uygun şekilde gönderilmesi,
- 9.**Başvuru dosyasında olabilecek tekrarların önlenmesi amacıyla, gerekli yerlerde, önceki bilgilerin refere edilerek beyan edilmesi,
- 10.** Biyoteknolojik/biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri denetimi yapılacak üretim yerinden farklı bir yerde üretiliyorsa söz konusu üretim yerinin GMP denetimi için de başvuru yapılması,
- 11.** 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,
- 12.** Çözücüsü olan ürünlerin çözücüleri denetimi yapılacak üretim yerinden farklı bir yerde üretiliyorsa söz konusu üretim yerinin GMP denetimi için de başvuru yapılması,

Gerekmektedir.

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

14. 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 hatta ve ekipman da üretilen başka bir ürünün üretiminin (tartım, bulk üretim, primer, sekonder ambalajlama v.b tüm üretim aşamaları görülecek şekilde) yapılması gerekmektedir.

15. 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 saklı kalmak kaydıyla, denetim kapsamına alınmayacaktır.

16. Üretim yeri değişikliklerine ilişkin varyasyon başvurularında; ürünün imalatının (primer ambalaj, bulk v.b.) birden fazla üretim yerinde gerçekleşmesi halinde bu üretim daha önce Kurumumuz tarafından denetlenmemiş ise yerinde denetimleri yapılacaktır.

17. 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.

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

19. Düzenlenecek GMP Sertifikalarının geçerlilikleri ilgili tesisinin denetim tarihinden itibaren üç (3) yıldır. Dosya üzerinden yapılacak denetimler sonucunda düzenlenecek GMP Sertifikasının geçerlilik süresi de ilgili tesisinin denetim tarihinden itibaren üç (3) yıldır.

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'de belirtilen formların doldurulması ve Ek 4'te belirtilen belgelerin eksiksiz 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;

Uygulanabilecektir. Dosya üzerinden denetim başvurularında ilgili tesiste gerçekleştirilen yerinde denetim tarihinden itibaren 3 yıllık sürenin dolmamış olması şarttır.

(a) bendinin geçerli olduğu durumlarda Ek 1, Ek 2, Ek 3'de belirtilen formlar ve Ek 5'te yer alan taahhüt yazısı sunulacaktır.

(b) bendinin geçerli olduğu durumlarda Ek 1, Ek 2, Ek 3'de belirtilen formlar, Ek 5'te yer alan taahhüt yazısı ve Ek 6'da yer alan belgeler sunulacaktır.

(c) bendinin geçerli olduğu durumlarda Ek 1, Ek 2, Ek 3'de belirtilen formlar, Ek 5'te yer alan taahhüt yazısı (Gerek görülmesi halinde taahhüt yazısı Kurumumuza üretici firma tarafından direkt gönderilebilir.), Ek 6'da yer alan belgeler ve Ek 7'de yer alan muvafakatname sunulacaktır. Söz konusu muvafakatnamenin sunulmaması halinde Ek 4, Ek 5 ve Ek 6'da belirtilen dokümanlar sunulacaktır.

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) Kurumumuzca denetlenerek GMP Sertifikası alan ürünler baz alınarak yapılan ve Kılavuzun B Bölümü doğrultusunda GMP Sertifikası düzenlenmiş ürünlerin sertifika süresinin dolması halinde,

Uygulanabilecektir. Risk Bazlı Denetim Başvuruları ilgili ürünün üretim tesisinde gerçekleştirilen denetim tarihinden sonra gelen 30 veya 31. aylarda yapılacaktır. Risk Bazlı Denetim başvurusunda Ek 1, Ek 2, Ek 3'de belirtilen formların doldurulması ve Ek 8'de belirtilen belgelerin eksiksiz sunulması gerekmektedir.

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 İşlemleri			
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.

ETKİN MADDE ADI:			
	Tesis Adı-	Tesis Adı-	Tesis Adı-
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 (üretimin 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. Taahhüt Yazısı

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

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 validasyonu, (temizlik.pdf)

Ek6.6. Proses validasyonu, (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)

Ek 7. Muvafakatname Yazısı

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

Ek 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 (sertifika.pdf)

Ek8.A.3. Kurumumuzca gerçekleştirilen denetim sonrası tesisin geçirdiği denetimleri ve denetim bulgularının kapanıp kapanmadığını gösterir liste (denetimliste.pdf)

Ek8.A.4. Ürün/ürünlerin üretim hattını/sahasını kapsayan tesise ait güncel denetim raporu ve varsa üretim yerinde alınan düzeltici ve önleyici faaliyetler (rapor.pdf)

Ek8.A.5. Tesiste üretilen tüm ürünleri etkin maddeleri ve farmakolojik sınıfları (hormon, sitotoksik vs.) ile birlikte gösterir liste (urunliste.pdf)

Ek8.A.6. Denetim tarihinden bu yana tesisle 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.A.1. Üretim akış şeması ve üretimin tüm aşamalarını açıklayan özet bilgi (uretim.pdf)

Ek8.A.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.A.3. Denetim tarihinden bu yana ürünle ilgili yapılmış değişikliklerin listesi (degisiklik.pdf)

Ek8.A.4. Denetim tarihinden bu yana ürünle ilgili kritik sapmalar ve şikayetler ile alınan düzeltici önleyici faaliyetleri özetleyen liste (sapma.pdf)

Ek8.A.5. Denetime konu ürünün üretiminde kullanılan hammadde ve primer ambalajlama malzemeleri, tedarikçileri ve en son fiili tedarikçi denetimlerini gösterir liste (tedarikci.pdf)

Ek8.A.6. Üretici firmanın kalite güvence sorumlusu, üretim sorumlusu veya mesul müdürü tarafından düzenlenmiş; bir önceki denetimde denetimi yapılmış ürünlerin ve risk bazlı denetime konu ürünlerin üretiminde kullanılan oda ve ekipman numaralarının (tartım, bulk üretim, primer ve sekonder ambalajlama v.b içeren tüm bölümlerin) karşılaştırılmalı listeleri (karsilastirmaliste.pdf)

Ek8.A.7. Soğuk zincir sevkiyatını gerektirir hallerde ülkemize yapılan sevkiyatlarda yaşanan sapmalar ve alınan önlemleri içerir liste (sogukzincir.pdf)