



T.C. Sağlık Bakanlığı

**Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu**

**ÜRETİM YERİ İZİN SAHİPLERİNİN
BİLDİRMESİ GEREKEN DEĞİŞİKLİKLERE AİT
KILAVUZU**

2017

İÇİNDEKİLER

1.AMAÇ	3
2.KAPSAM	3
3.GİRİŞ	3
4. ÜRETİM YERİ İZİN SAHİPLERİNİN BİLDİRMESİ GEREKEN DEĞİŞİKLİKLER	4
5. KISALTMALAR	12
6. REFERANSLAR	12

1. AMAÇ

Bu kılavuzun amacı; Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylı üretim yeri izin sahiplerinin, üretim tesisleri ile ilgili bildirmeleri gereken değişiklikler hakkında rehberlik etmektir.

Bu kılavuz; üretim yeri izin sahiplerinin bildirmesi gereken değişiklikler ait başvuruların onaylanmasını kolaylaştıracak minimum dokümantasyon gerekliliklerini içermektedir. Ancak gerekliliklerin listesi detaylı değildir. Değişiklikler kapsamında başvuru sahibi firmalardan ek doküman talep edilebilir.

2. KAPSAM

Bu kılavuz, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumdan faaliyet izni alan klinik araştırma ürünleri de dâhil olmak üzere, beşeri tıbbi ürünler ve bunların etkin maddelerine ait üretim yerlerini ve bu üretim tesislerine ait bildirmeleri gereken değişiklikleri kapsar.

3. GİRİŞ

- Üretim yeri izin sahipleri, üretim yeri izin belgelerinde tanımlı üretim faaliyetlerini İyi İmalat Uygulamaları prensip ve kılavuzları ile üretim yeri izin belgesine uygun olarak gerçekleştirmek ile yükümlüdür.
- Üretim yeri iznine sahip tesisler, imalathane ile ilgili yapılacak değişiklikleri, değişiklikler uygulamaya alınmadan önce Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirmelidirler.
- İmalathane ile ilgili yapılacak değişiklikler, üretim yeri izin belgesinde tanımlanan detayları etkileyebilecek nitelikte ise değişikliğin uygulanması öncesinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından ön onay gerekmektedir.
- Ayrıca üretim yeri izin belgesinde tanımlı izinli faaliyetleri için gerçekleşecek bazı değişikliklerin uygulanması öncesinde de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından ön onay gerekmektedir.
- Bu nedenle, üretim yeri izin sahipleri öngörülen değişikliğin üretim yeri izin durumuna etkisini değerlendirmek ve TİTCK'ya uygun onay başvurusu yapmak ile yükümlüdür.
- Üretim tesisleri ile ilgili bildirilmesi gereken değişiklikler idari veya teknik olarak kategorize edilmekte olup tanımlama TİTCK tarafından yapılır.
- Değişiklik başvurularının onay sürecinin kolaylaştırılması için, başvuru sahiplerinin aşağıda listelenen minimum dokümanları ve önerilen değişiklik başvurusunu destekleyecek her türlü ilave doküman sunması gerekmektedir.
- Üretim yeri sahipleri, imalathane ile ilgili yapılacak değişiklikler ile ilgili başvurularını İlaç Denetim Dairesi Yurt İçi Denetim ve Takip Birimine yaparlar. Başvurular elektronik ortamda kabul edilir.
- Eksik dokümanlar veya ücreti yatırılmamış olan başvurular geçersiz olarak değerlendirilir.

- Eğer tesiste öngörülen değişikliğin izin belgesindeki detayları ve/veya izinli üretim faaliyetlerini etkileyecek olduğu düşünülür ve bu tip bir değişiklik kılavuzda yer almaz ise; konu ile ilgili İlaç Denetim Dairesi Yurt İçi Denetim ve Takip Birimi ile iletişime geçiniz.

4. ÜRETİM YERİ İZİN SAHİPLERİNİN BİLDİRMESİ GEREKEN DEĞİŞİKLİKLER

Üretim yeri iznine sahip tesisler, üretim yeri izin belgelerinde değişikliğe neden olabilecek konular veya üretim yeri izin belgesinde izinli faaliyetler ile ilgili gerçekleştirecekleri bazı değişikliklerin uygulanması hakkında aşağıda belirtilen değişiklik tiplerine göre başvuru yapmaları gerekmektedir.

Değişiklik Tipi	Değerlendirme Tipi ve Süre	Destekleyici Dokümantasyon
1. Genel Bilgiler ile İlgili Değişiklikler		
1.1. Üretim yeri izin belgesindeki tipografik hatalar/ minör düzeltmeler	İdari değişiklik başvurusu (30 gün)	- Mesul müdür tarafından hazırlanan ve üretim yeri izin belgesindeki baskı hatalarını ana hatlarıyla açıklayan ön başvuru yazısı TİTCK' ya ibraz edilmelidir.
1.2. İzin sahibinin adında değişiklik	İdari değişiklik başvurusu (30 gün)	- İsim değişikliği ile ilişkili ticaret sicili gazetesi TİTCK' ya ibraz edilmelidir. - Mesul müdür tarafından hazırlanan ve izin sahibinin isminde gerçekleşen değişikliğin kalite yönetim sistemi veya bunun tesis uygulamaları üzerinde oluşturabileceği her türlü etkiyi ana hatlarıyla değerlendiren deklarasyon yazısı TİTCK' ya ibraz edilmelidir. - TİTCK gerek görmesi halinde üretim yerinde her türlü denetim faaliyetini gerçekleştirme hakkına sahiptir.
1.3. İzin sahibinin adresinde değişiklik	İdari değişiklik başvurusu (30 gün)	- İzin sahibinin adresinde değişiklik ile ilişkili evraklar (Belediyelerden alınan yazı,

		ticaret sicili gazetesi) TİTCK' ya ibraz edilmelidir.
1.4. Üretim yeri adresinde değişiklik	Teknik değişiklik başvurusu (90 gün)	<ul style="list-style-type: none"> - Başvuru sahibi firma, üretim yeri adresinde değişikliğin bulunduğu tesise ait Tesis Ana Dosyasını TİTCK' ya sunmalıdır. - Eğer üretim yerinin sadece adresi güncelleniyor, bulunduğu üretim binası değişmiyorsa, Mesul Müdür konu ile ilgili TİTCK' ye ayrı bir deklarasyon sunmalıdır. - Bu tür değişikliklerin değerlendirilmesi sırasında, denetim gerekliliği oluşabilir. - TİTCK gerek görmesi halinde üretim yerinde her türlü denetim faaliyetini gerçekleştirme hakkına sahiptir.
2. Üretim Yeri İzin Belgesi Ek-1, Bölüm 1 Üretim İşlemleri İle İlgili Değişiklikler		
2.1. İzin sahibi tarafından yürütülen mevcut durumda onaylı üretim işlemlerine ilave değişiklikler	Teknik değişiklik başvurusu (30/90 gün)	<ul style="list-style-type: none"> - Üretim yeri izin belgesinde tanımlı üretim işlemleri dışında ek üretim faaliyetine geçmek isteyen üretici firmalar ek faaliyet başvurusunda bulunmalıdır. - Ek faaliyete ilişkin bilgi ve belgeler TİTCK' ya ibraz edilmelidir. - Yeni üretim işlemlerini içeren, revize Tesis Ana Dosyası Kuruma ibraz edilmelidir.
2.2. Mevcut durumda onaylı üretim işlemlerinin çıkarılması	İdari değişiklik başvurusu (30 gün)	- Gereklilik bulunmamaktadır.

3. Üretim Yeri İzin Belgesi Ek 3 Kontratlı Üretim Tesis Bilgileri İle İlgili Değişiklikler

3.1. Sözleşmeli üretim tesisi eklenmesi	Teknik değişiklik başvurusu (30/90 gün)	<p>- Kontratlı Üretim Tesisleri ile ilgili bilgiler listelenen her sözleşmeli üretici için, ilgili dozaj formları için yürütülecek üretim aktivitelerini tanımlamalıdır.</p> <p>- Dozaj formları ile ilgili yürütülecek üretim aktiviteleri; üretim, primer ambalajlama, sekonder ambalajlama ve depolamadır.</p> <p>-Başvuru sahibi firmanın belirttiği Kontratlı Üretim Tesisi beşeri tıbbi ürünlerin veya klinik araştırma ürünlerinin başvurusu ile ilişkili seri serbest bırakma tesisi olarak belirtilirse, ürünlerin üretimine dâhil olan tüm tesisler izin belgesinde sözleşmeli üretici olarak isimlendirilmelidir.</p> <p>- Kontratlı Üretim Tesisleri ile ilgili Üretim Yeri İzin Belgesi ve/veya son 3 yıl içerisinde gerçekleştirilen denetim sonrası düzenlenmiş güncel GMP sertifikası TİTCK' ya ibraz edilmelidir. Sertifikanın kapsamı tesiste üretilecek ürün ile ilgili öngörülen üretim operasyonlarını içermelidir.</p> <p>-TİTCK gerek görmesi halinde üretim yerinde her türlü denetim faaliyetini gerçekleştirme hakkına sahiptir.</p>
3.2. Sözleşmeli üretim tesisinin isminde değişiklik	İdari değişiklik başvurusu (30 gün)	<p>- Başvuru sahibi firma, sözleşmeli üretim tesisinin isminin belirtildiği ticaret sicili gazetesini TİTCK' ya ibraz</p>

		<p>etmelidir.</p> <ul style="list-style-type: none">- Kontratlı Üretim Tesisinin Mesul Müdürü, değişikliğin sözleşmeli tesiste, kalite yönetim sistemi veya çalışması üzerinde oluşabileceği her türlü etkiyi değerlendirdiği deklarasyon yazısını TİTCK' ye ibraz etmelidir.- Sözleşmeli üretim tesisinin yeni ismin yer aldığı revize GMP Sertifikası/Üretim Yeri İzin Belgesi TİTCK' ya sunulmalıdır.- Bu tip bir değişiklikte Klinik Araştırma Ürünlerinin üretim izni için, sözleşmeli üretim tesisinin Mesul Müdürü, tesisin yeni adresinde gerçekleşen aktivitelerin GMP ile uyumlu olduğunu belirten deklarasyon yazısını TİTCK' ya ibraz etmelidir.
3.3. Sözleşmeli üretim tesisinin adresinde değişiklik	Teknik değişiklik başvurusu (30/90 gün)	<ul style="list-style-type: none">- Başvuru sahibi firma, yeni adresin belirtildiği resmi bir dokümanı (Belediyelerden alınan yazı, ticaret sicili gazetesi) TİTCK' ya ibraz etmelidir.- Sözleşmeli üretim tesisine ait GMP Sertifikası/Üretim Yeri İzin Belgesi TİTCK'ya sunulmalıdır.- Bu tip bir değişiklikte Klinik Araştırma Ürünlerinin üretim izni için, sözleşmeli üretim tesisinin Mesul Müdürü, tesisin yeni adresinde gerçekleşen aktivitelerin GMP ile uyumlu olduğunu belirten deklarasyon yazısını TİTCK' ya ibraz etmelidir.

		- TİTCK gerek görmesi halinde üretim yerinde her türlü denetim faaliyetini gerçekleştirme hakkına sahiptir.
4. Üretim Yeri İzin Belgesi Ek 4 Kontratlı Laboratuvar Bilgileri İle İlgili Değişiklikler		
<p>4.1 Yeni bir sözleşmeli laboratuvar eklenmesi</p> <p>Not: Aşağıdaki testleri gerçekleştiren sözleşmeli laboratuvarların isimleri izin belgesinde yer almalıdır:</p> <p>1) İzin belgesinde belirtilen bitmiş ürün testleri veya in proses kontrol testleri</p> <p>2) Steril tıbbi ürün üretimiyle ilgili mikroorganizmaların tanıma testi</p> <p>3) Başlangıç malzemelerinin tanıma testi</p>	<p>Teknik değişiklik başvurusu (30/90 gün)</p>	<p>- Başvuru sahibi, sözleşmeli laboratuvarında yürütülecek öngörülen test aktivitelerini tanımlamalıdır:</p> <p>-Mikrobiyolojik (sterilite)</p> <p>-Mikrobiyolojik (steril olmayan)</p> <p>-Fiziksel/kimyasal</p> <p>-Biyolojik.</p> <p>- Yeni sözleşmeli laboratuvara ait öngörülen test aktivitesinin GMP koşullarında yapıldığı ve Kurumumuzca izinli olduğuna dair TİTCK tarafından düzenlenmiş onay yazısı sunulmalıdır.</p> <p>- Klinik Araştırma Ürünleri ilgili testler için veya tıbbi ürünlerin stabilite testi için kullanılan sözleşmeli laboratuvarlar için tesisin sorumlu personeli tarafından GMP uyumunu belirten bir deklarasyon TİTCK'ya ibraz edilmelidir.</p> <p>- TİTCK gerek görmesi halinde üretim yerinde her türlü denetim faaliyetini gerçekleştirme hakkına sahip olup başka ilgili otorite tarafından denetimin yapılmasını talep etmesi konusundaki tüm hakları saklıdır.</p>
<p>4.2 Sözleşmeli laboratuvarın isim değişikliği</p>	<p>İdari değişiklik başvurusu (30 gün)</p>	<p>- Başvuru sahibi, sözleşmeli laboratuvarın yeni isminin belirtildiği ticaret sicili gazetesini</p>

		<p>TİTCK' ye ibraz etmelidir.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorumlu personel tarafından, sözleşmeli laboratuvarın isim değişikliğinin sözleşmeli tesiste, kalite yönetim sistemi veya kalite yönetim sisteminin çalışması üzerinde oluşturabileceği her türlü etkiyi belirten deklarasyon TİTCK' ye ibraz edilmelidir.
4.3 Sözleşmeli laboratuvarın adresinde değişiklik	Teknik değişiklik başvurusu (30/90 gün)	<ul style="list-style-type: none"> - Başvuru sahibi, sözleşmeli laboratuvarın yeni adresinin belirtildiği resmi bir dokümanı (Belediyelerden alınan yazı, ticaret sicili gazetesi) TİTCK' ya ibraz etmelidir. - Yeni sözleşmeli laboratuvarın öngörülen test aktivitesini GMP koşullarında yapıldığı ve TİTCK' dan izinli olduğuna dair TİTCK tarafından düzenlenmiş onay yazısı ibraz edilmelidir. - Klinik Araştırma Ürünleri ile ilgili testler için veya tıbbi ürünlerin stabilite testi için kullanılan sözleşmeli laboratuvarlarda; tesisin sorumlu personeli tarafından GMP uyumunu belirten deklarasyon TİTCK' ya ibraz edilir. - TİTCK gerek görmesi halinde üretim yerinde her türlü denetim faaliyetini gerçekleştirme hakkına sahip olup başka ilgili otorite tarafından denetimin yapılmasını talep etmesi konusundaki tüm hakları saklıdır.
4.4. Onaylı sözleşmeli laboratuvara yeni test aktivitesi eklenmesi	Teknik değişiklik başvurusu (30/90 gün)	<ul style="list-style-type: none"> - İlave test aktivitelerini kapsayacak şekilde başvuru sahibi tarafından hazırlanan ön başvuru yazısı TİTCK' ya ibraz

		<p>edilir.</p> <p>- Yeni sözleşmeli laboratuvara ait öngörülen test aktivitesinin GMP koşullarında yapıldığı ve TİTCK tarafından izinli olduğuna dair onay yazısı TİTCK' ya sunulmalıdır.</p>
4.5.Sözleşmeli laboratuvarında yürütülen test operasyonunun çıkarılması veya sözleşmeli laboratuvarın çıkarılması	İdari değişiklik başvurusu (30 gün)	Gereklilik bulunmamaktadır.
5. Mesul Müdür ile İlgili Değişiklikler		
5.1 Mesul Müdür değişikliği		- Mesul müdürün görevinden ayrılması durumunda yeni bir mesul müdür görevlendirmeli ve Mesul Müdür değişikliği için mevzuattaki belgelerle TİTCK' ya başvurmalıdır.
6. Üretim Tesisi İçerisinde Gerçekleşen Değişikler		
6.1. Üretim işlemleri ile ilgili alan ve/veya ekipmanlar ile ilgili değişiklikler (Dozaj formları ile ilgili yürütülecek üretim işlemleri; üretim, primer ambalajlama, sekonder ambalajlama, depolamadır.)	Teknik değişiklik başvurusu (30/90 gün)	<p>- Üretim yeri izin sahibi, üretim yeri izin belgesinde tanımlı üretim adresi içerisinde bulunan alanlarda;</p> <p>a) kapasite artırımı kapsamında yeni üretim alanı oluşturulması ve/veya tesis içerisinde üretim alanının yer değiştirmesi durumunda,</p> <p>b) üretim alanını değiştirmemek ile birlikte; majör ekipman değişikliği durumunda, TİTCK' ya başvuruda bulunmalıdır.</p> <p>-Üretim Tesisinin Mesul Müdürü tarafından, söz konusu değişik</p>

		<p>kapsamında yapılan çalışmaların neler olduğu ve söz konusu değişikliğin üretim tesisinde, kalite yönetim sistemi ve üretim faaliyetleri üzerinde oluşabileceği her türlü etkiyi belirten deklarasyon TİTCK' ye ibraz edilir.</p> <p>-Bu tür değişikliklerin değerlendirilmesi sırasında, denetim yapılabilir veya görüş raporu ile değerlendirme yapılabilir.</p> <p>-TİTCK gerek görmesi halinde üretim yerinde her türlü denetim faaliyetini gerçekleştirme hakkına sahiptir.</p>
6.2. Yardımcı Üniteler ile ilgili değişiklikler	Teknik değişiklik başvurusu (30/90 gün)	<p>- Üretim yeri izin sahibi, üretim yeri izin belgesinde tanımlı üretim adresinde;</p> <p>Yardımcı üniteler kapsamında;</p> <p>a) Havalandırma Sistemi, b) Su Sistemi, c) Basınçlı Hava, buhar, diğer gazlar vb. kapsamında değişiklik yapılması halinde,</p> <p>TİTCK' ya başvuruda bulunur.</p> <p>-Üretim Tesisinin Mesul Müdürü tarafından, söz konusu değişik kapsamında yapılan çalışmaların neler olduğu ve söz konusu değişikliğin üretim tesisinde, kalite yönetim sistemi ve üretim faaliyetleri üzerinde oluşabileceği her türlü etkiyi belirten deklarasyon TİTCK' ya ibraz edilir.</p> <p>-Bu tür değişikliklerin değerlendirilmesi sırasında, denetim yapılabilir veya görüş raporu ile değerlendirme yapılabilir.</p>

		-TİTCK gerek görmesi halinde üretim yerinde her türlü denetim faaliyetini gerçekleştirme hakkına sahiptir.
--	--	--

5. KISALTMALAR

ESY: Evrak Sistemi Yönetimi

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

6. REFERANSLAR

1- Beşeri Tıbbi Ürünlerin İmalathaneleri Hakkında Yönetmelik (*Resmi Gazete Tarihi: 27.04.2013 Resmi Gazete Sayısı: 28630*)

2-Guide to Applications to Vary a Manufacturing / Importation Authorisation or a Wholesaler's Authorisation (*HPRA, 22.10.2014, AUT-G0064-3*)