

ULUSAL SERİ SERBEST BIRAKMA YÖNETMELİĞİ

BİRİNCİ BÖLÜM Başlangıç Hükümleri

Amaç

MADDE 1- (1) Bu Yönetmeliğin amacı, Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumuna seri serbest bırakma başvurusu ile gelen numunelerin kabul edilmesi ve dosya incelenmesinin ardından DSÖ kılavuzları, farmakopeler ve EU OCABR kılavuzlarında yer alan analiz metotlarını baz alarak kalite kontrol testlerinin yapılması ve seri serbest bırakma sertifikalarının düzenlenmesinde dikkat edilecek usul ve esasları belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu Yönetmelik; ülkemizde dolumu ve/veya üretimi yapılan, seri serbest bırakma sertifikasyon başvurusu ile gelen tüm aşı, immun serum ve kan ürünleri ile yurt dışında seri serbest bırakması yapılan aşı, immun serum ve kan ürünlerinin piyasaya sunum izni amacıyla seri serbest bırakma sertifikalarının değerlendirilmesini kapsar.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu Yönetmelik; 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin birinci fıkrasının (k) bendi ve 4 sayılı Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesinin 508 inci maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar ve kısaltmalar

MADDE 4- (1) Bu Yönetmelikte geçen;

a) Acil Durum: Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehdidi durumları başta olmak üzere toplumun tamamının veya belli kesimlerinin normal hayat ve faaliyetlerini durduran veya kesintiye uğratan ve acil müdahaleyi gerektiren olaylar ve bu olayların oluşturduğu kriz halini,

b) Acil kullanım onayı: 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde düzenlenen koşullu ruhsatlandırmayı,

c) Aşı: İnsan veya hayvanda hastalık yapma yeteneğinde olan virüs, bakteri ve benzeri mikroorganizmaların hastalık yapma özelliklerinden arındırılarak canlı atenüe ya da inaktif formda olabilen, mikroorganizmanın bütün halinde bulunduğu veya belli bir parçasını ya da salgıladığı toksinin toksoide dönüştürülmüş halini içeren veya genetik mühendisliği veya kimyasal sentez yoluyla üretilen ve hastalıktan koruma veya tedavi edici amaçlı kullanılan bir veya birden fazla antijen içeren biyolojik ürünü,

ç) Batch: Ürünün bulk ya da final bulklarının her bir serisini,

d) Batch serbest bırakma: Faaliyet alanına uygun olarak uluslararası geçerli bir standart doğrultusunda akredite kalite yönetim sistemine sahip ulusal ya da uluslararası (DSÖ/EDQM tarafından onaylanmış veya İthalat Başvuruları ve Piyasaya Sunum İzni Hakkında Kılavuzda tarif edilen kuruluşlar) yetkili Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından biyolojik tıbbi ürünün bulk ya da final bulklarının her bir serisi için gerekli testlerinin yapılarak ulusal düzenleyici otorite tarafından sertifikasının verilmesini,

e) Bulk: Tek etken madde içeren, ürüne bağlı uygunluk testleri yapılmış antijen/immunserum/kan ürünü yığını,

f) EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare): Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Hizmetleri Direktörlüğünü,

g) EU OCABR (European Union Official Control Authority Batch Release): Avrupa Birliği Seri Serbest Bırakmasında Resmî Kontrol Otoritelerini,

ğ) Farmakopeler: Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesini; bu farmakopelerin uygulanabilir olmadığı durumlarda ise Kurum tarafından uygun bulunan farmakopeyi,

h) Final bulk: Tek ya da çoklu etken madde içeren, yardımcı maddeleri eklenerek formülasyonu yapılmış, doluma hazır biyolojik tıbbi ürünü,

i) Final lot (bitmiş ürün): Bütün üretim aşamalarından geçmiş, son ambalajı içinde kullanıma hazır, seri serbest bırakılacak bitmiş ürünü,

i) GMP (Good Manufacturing Practice): İyi Üretim Uygulamalarını,

j) HSGM: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünü,

k) İmmün serum: Beşeri kullanım için tedavi ve koruma amacıyla hayvanların özgül antijenle hiperimmünizasyonu sonrasında kan veya plazmasının alınarak saflaştırılması sonrasında elde edilen final ürünü IgG (Fab, Fab2)'yi,

l) Kan ürünü (Blood Product, PDMP/Plasma Derivated Medicinal Product): İnsan kanı veya plazmasından endüstriyel yöntemlerle elde edilen ve özellikle albumin, immünoglobulin ve koagülasyon faktörleri gibi ürünleri içeren, etkin madde/maddeleri kan bileşenleri olan beşeri tıbbi ürünleri,

m) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumunu,

n) NCL (National Control Laboratory/Ulusal Kontrol Laboratuvarı): Kaliteli, etkili ve güvenli ürüne erişim amacıyla görev ve sorumluluk alanına giren ürünlerin kalite kontrol testlerinin gerçekleştirildiği laboratuvarları; Türkiye için Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumuna bağlı, TS EN ISO/IEC 17025 kalite yönetim sistemi doğrultusunda dış denetime tabi bir kalite yönetim sistemi işletilen laboratuvarları,

o) NRA (National Regulatory Authority/Ulusal Düzenleyici Otorite): Kaliteli, etkili ve güvenli ürüne erişim amacıyla görev alanına giren ürünlerle ilgili yetkili düzenleyici/denetleyici idare; Türkiye için Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumunu,

ö) Plazma havuzu: Bağışçılardan çeşitli yollarla alınan ve kan ürünü üretiminde kullanılan plazma yığını,

p) PMF: Plazma Ana Dosyası (Plasma Master File)'ni,

r) Seri/lot: Bir ürünün üretimi sırasında tek bir üretim döngüsünde elde edilen ve homojenliğin sağlandığı garanti edilen bitmiş ürünü,

s) Seri/lot serbest bırakma: Faaliyet alanına uygun olarak uluslararası geçerli bir standart doğrultusunda akredite kalite yönetim sistemine sahip ulusal ya da uluslararası (DSÖ/EDQM tarafından onaylanmış veya ithalat Başvuruları ve Piyasaya Sunum İzni Hakkında Kılavuzda tarif edilen kuruluşlar) yetkili Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından biyolojik tıbbi ürünün her serisi/lotu için gerekli testlerinin yapılarak ulusal düzenleyici otorite tarafından sertifikasının verilmesini,

ş) TÜFAM: Türkiye Farmakovijilans Merkezini,

t) Ürün: Aşı, immün serum ve kan ürünlerini,

u) VAMF: Aşı Antijeni Ana Dosyası (Vaccine Antigen Master File)'ni,

ü) WHO (DSÖ): Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)'nü, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Sorumluluklar ve Seri Serbest Bırakma Süreci

Sorumluluklar

MADDE 5- (1) Her seri bulk, final bulk veya bitmiş ürün (final lot) için seri serbest bırakma başvurusu yapılmasından üretici veya üretici adına yetkili gerçek veya tüzel kişi sorumludur. Her seri ürüne ulusal düzeyde piyasaya sunum izni verilebilmesi için ulusal seri serbest bırakma başvurusu zorunludur.

(2) Seri serbest bırakma başvurusu ile birlikte seri serbest bırakma özet protokollerine uygun ürün dosyaları, analiz yöntemleri, analize özel spesifik madde/malzemeler ile numunelerin uygun sayı ve şartlarda Ulusal Kontrol Laboratuvarına teslim edilmesinden başvuru sahibi sorumludur.

(3) Başvuru sahibi bu Yönetmelikte belirtilen usul ve esaslara uygun olarak başvuru yapmak ve Kuruma sunduğu bilgi ve belgelerin doğruluğunun teyidi ile yükümlü olup bu bilgi ve belgelerin sonuçlarından doğacak her türlü sorumluluğu kabul eder.

(4) Başvuru sahibi, ürünü ile ilgili Kuruma sunduğu tüm belgelerin asıllarını saklamakla ve talep edildiğinde Kuruma sunmakla sorumludur.

(5) Ülkemizde dolumu ve/veya üretimi yapılacak ruhsatlı veya acil kullanım onayı almış aşı, immun serum ve kan ürünlerinin kullanıma sunulması için ilgili mevzuat gerekliliklerinin sağlanmasıyla beraber, dolumu ve/veya üretimi yapılan ürünlere (bulk, final bulk, final lot) ait her bir serinin uygunluk durumuna göre seri serbest bırakma sertifikası, plazma havuzu onay sertifikası veya seri serbest bırakma uygunsuzluk sertifikasının düzenlenmesinden Ulusal Kontrol Laboratuvarı sorumludur.

(6) Gelen numunelerin, dosyaların eksiksiz ve numune kabul kurallarına uygun teslim alınmasından, ilgili laboratuvarlara ulaştırılmasından ilgili Ulusal Kontrol Laboratuvarı numune kabul çalışanları sorumludur.

(7) Dosyaların ön incelemesinden, gerekli analiz süreçlerinin tariflenmesinden, kalite kontrol testlerinin yapılmasından, sonuçlarının değerlendirilmesinden, laboratuvara gelmiş ve sürekli gelecek olan aynı tip numunelere ilişkin analiz sonuçlarının düzenli izlenmesinden (kontrol kartı ile izleme ve benzeri), kalite kontrol raporlarının hazırlanmasından ilgili Ulusal Kontrol Laboratuvarı çalışanları/analistler sorumludur.

(8) Analizi gerçekleştirilecek olan ürünün önceliklendirme durumu, son kullanma tarihinin yakın olması, analiz için gerekli altyapının oluşturulmasına yönelik sürenin kısıtlı olması gibi sınırlayıcı hallerde hizmetin satın alma/yetkilendirilmiş laboratuvarından hizmet alımı yoluyla sağlanması halinde bu uygulamadan ve sonuçlarından Ulusal Kontrol Laboratuvarı sorumludur.

(9) Bu Yönetmeliğe konu ürünler için seri serbest bırakma sürecinden ve yerli üretim/dolumu yapılan aşı, immun serum ve kan ürünleri için ürünün uygunluk durumuna göre seri serbest bırakma sertifikası, plazma havuzu onay sertifikası veya seri serbest bırakma uygunsuzluk sertifikasının hazırlanmasından ve resmî olarak onaylanmasından Ulusal Kontrol Laboratuvarı sorumludur.

(10) Seri serbest bırakma dosya inceleme ve seri özet protokolü değerlendirme süreci ile analiz sonuçlarına göre seri serbest bırakma sertifikası, plazma havuzu onay sertifikası veya seri serbest bırakma uygunsuzluk sertifikasının düzenlenmesinden ve kayıtlarının tutulmasından seri serbest bırakma sürecinde görev alan laboratuvar çalışanları/analistler ve ilgili birim sorumlusu sorumludur.

(11) Düzenlenen seri serbest bırakma sertifikası, plazma havuzu onay sertifikası veya seri serbest bırakma uygunsuzluk sertifikasının imzalanmasından Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanı ve imzalanan sertifikanın başvuru sahibine teslim edilmesinden seri serbest bırakma sürecinde görev alan laboratuvar çalışanları/analistler ve ilgili birim sorumlusu sorumludur.

(12) Yapılan kontroller ve/veya analizler sonucunda uygunsuz bulunan ürünlere ilişkin gerekli bildirimlerin yapılmasından ilgili birim sorumlusu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanı sorumludur.

(13) Bu Yönetmeliğe konu yurt dışı menşeli ürünlerin piyasaya sunum izni için seri serbest bırakma sertifikası ve plazma havuzu onay sertifikasının değerlendirilmesinden ve kayıtlarının tutularak listelenmesinden Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığı sorumludur.

(14) Bu Yönetmelik kapsamında yer alan ürünlere ilişkin advers etkilerin TÜFAM'a bildirilmesinden ilgili mevzuatta tanımlı bildirim yükümlülükleri sorumludur.

(15) Bu Yönetmelik kapsamında yer alan ürünlere ilişkin seri serbest bırakma usulünün belirlenebilmesi (tüm testlerin yapılması, seri özet protokolü değerlendirmesi, risk bazlı kısmi analiz yapılması ve benzeri) amacıyla ürünün daha önce serbest bırakılmış serileri ile ilgili olarak farmakovijilans verileri doğrultusunda kalite şüphesi nedeniyle başlatılan incelemelerin Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığına bildirilmesinden Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı sorumludur.

(16) Kurum tarafından düzenlenen GMP denetimleri veya geribildirimler neticesinde Kurumun ilgili denetim dairesi başkanlığınca bu Yönetmeliğe konu ürünlere ilişkin ürün veya üretim kalitesini etkileyebilecek risk bazlı bulgu ve değerlendirmelerin bu Yönetmelik kapsamında yer alan ürünlere ilişkin seri serbest bırakma usulünün belirlenebilmesi (tüm testlerin yapılması, seri özet protokolü değerlendirilmesi, risk bazlı kısmi analiz yapılması ve benzeri) amacıyla Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığına bildirilmesinden Kurumun ilgili denetim dairesi başkanlığı sorumludur.

(17) Düzenlenen seri serbest bırakma sertifikası, plazma havuzu onay sertifikası veya seri serbest bırakma uygunsuzluk sertifikasının imzalanarak onaylanmasından Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanı sorumludur.

Seri serbest bırakma süreci

MADDE 6- (1) Ülkemizde dolumu ve/veya üretimi yapılacak ruhsatlı veya izinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş olan veya acil kullanım onayı almış aşı, immun serum ve kan ürünlerinin kullanıma sunulmasına yönelik ilgili mevzuat gerekliliklerinin sağlanmasıyla beraber, dolumu ve/veya üretimi yapılan ürünlere (final lot) ait her bir serinin seri serbest bırakma süreci doğrultusunda Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından değerlendirilmesi gerekir. Bu kapsamdaki ürünlerin piyasaya sunum izni için Kurum tarafından seri bazında düzenlenmiş onaylı seri serbest bırakma sertifikası Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığına sunulur.

(2) Ülkemizde üretilen veya dolumu yapılan bu kapsamdaki bulk, final bulk veya final lotlar için ürünün her bir serisi seri serbest bırakma süreci doğrultusunda Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından değerlendirilir. Kan ürünü üretiminde ulusal düzeyde kullanılan plazma havuzları için Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından gerekli inceleme ve tetkikler gerçekleştirilerek Ek-3'te yer alan plazma havuzu onay sertifikası düzenlenir.

(3) Yurt dışı menşeli ruhsatlı veya acil kullanım onayı almış ürünlerde üretim yapılan her seri bulk, final bulk veya bitmiş ürün için faaliyet alanına uygun olarak uluslararası geçerli bir standart doğrultusunda akredite kalite yönetim sistemine sahip ulusal ya da uluslararası (DSÖ/EDQM tarafından onaylanmış veya İthalat Başvuruları ve Piyasaya Sunum İzni Hakkında Kılavuzda tarif edilen kuruluşlar) yetkili Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından verilen Ulusal Düzenleyici Otoritesi tasdikli seri serbest bırakma (batch/lot serbest bırakma) sertifikası (belgenin yurt dışından temin edilmesi halinde apostil şerhli/konsolosluk onaylı) piyasaya sunum izni ile ilgili Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığına sunulur.

(4) Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığı tarafından değerlendirilen bu kapsamdaki ürünler kayıt altına alınarak listelenir. Yurt dışında serbest bırakılan seriler için diğer Ulusal Düzenleyici Otorite (NRA)/Ulusal Kontrol Laboratuvarı (NCL) tarafından alınan kararlar, analiz raporları, plazma havuzu onay sertifikası ve seri serbest bırakma sertifikalarının tanınması sürecinde Ulusal Düzenleyici Otoriteler arasındaki karşılıklı tanıma anlaşmaları kullanılabileceği gibi Ulusal Kontrol Laboratuvarı faaliyet alanına uygun olarak uluslararası geçerli bir standart doğrultusunda akredite kalite yönetim sistemine sahip olması gerekliliği ile de işlem tesis edilebilir. Diğer Ulusal Düzenleyici Otorite (NRA)/Ulusal Kontrol Laboratuvarı (NCL) tarafından düzenlenen bilgi ve belgelerin değerlendirilmesi/tanınması sürecinde; üreticilerin özet protokollerinin, seri serbest bırakma sertifikasının düzenlendiği laboratuvarlara ait ham verilerin, üretim proses kayıtlarının ve benzerlerinin gözden geçirilmesi yöntemi de ayrıca kullanılabilir. HSGM tarafından ulusal bağışıklama programında yer alan ürünlerden bu kapsamda olanları için Ulusal Kontrol Laboratuvarından kalite kontrol talebinde bulunulabilir.

(5) Bu Yönetmelik kapsamına giren ürünlerin kalite değerlendirmesi şunları içerir:

- a) Ürünlerin bağımsız kalite kontrol testi.
- b) Üreticilerin özet protokolünün gözden geçirilmesi.

(6) Halk sağlığını tehdit eden acil durumlarda ürüne erişimin hızlandırılması amacıyla rutin seri serbest bırakma prosesi işletilmeyebilir. Bu gibi durumlarda ürünün serbest bırakıldığı ülkenin NRA/NCL'si tarafından düzenlenen seri serbest bırakma sertifikasının, laboratuvarlara ait ham verilerin, üretim proses kayıtlarının, seri özet protokolünün, plazma havuzu onay sertifikasının ve benzerlerinin gözden geçirilmesi yöntemiyle değerlendirmesi yapılabilir. Acil kullanım onayı ile piyasaya sunum izni verilen ürünlere ilişkin yapılan değerlendirme kayıtları ve ürün listesi Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Dairesi Başkanlığınca muhafaza edilir.

(7) Halk sağlığını tehdit eden acil durumlarda ürüne erişimin hızlandırılması amacıyla ülkemizde üretilen ve/veya dolumu yapılan aşı, immun serum ve kan ürünleri için hızlı değerlendirme sürecinde laboratuvarlara ait ham verilerin, üretim proses kayıtlarının, seri özet protokolünün gözden geçirilmesi sonrasında aşağıdaki yöntemler ile hızlı değerlendirme mekanizması işletilebilir:

- a) Yerli üretici ile paralel test yapma.

b) Risk değerlendirme sonrasında yapılacak test sayısının gözden geçirilmesi.

(8) Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından yapılan değerlendirmeler kayıt altına alınarak rutin prosedürün uygulanmadığı bu ürünler listelenir.

(9) Halk sağlığını tehdit eden acil durumlarda NRA/NCL tarafından hızlı değerlendirme süreci işletilirken ürünün etkililik ve güvenliliğine ilişkin gerekli kontroller ve değerlendirmeler yapılır.

(10) Risk bazlı olarak analiz düzeyine karar sürecinde Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından;

a) Ürünün ulusal seri serbest bırakma sürecindeki geçmişi (yıl içerisinde başvurulan seri sayısı, re-test sayısı, uygunsuzluk durumu),

b) Başvuru sahibinin seri serbest bırakma sürecindeki sicili,

c) GMP denetimi durumu ve varsa bulguların içeriği,

ç) Ülke içerisinde ve dışında piyasadan geri çekme ve güvensizlik bildirimleri,

d) Üretim yöntemi, ürün spesifikasyonları ve analiz yöntemlerinde değişiklik durumu/değişme sıklığı,

kullanılabilir. Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından risk bazlı analiz çalışma talimatına göre yapılacak risk değerlendirmesi sonucunda seviye I, seviye II ve seviye III analiz düzeyine karar verilebilir.

(11) Trend analizi sonucunda oluşturulan seriden seriye tutarlılık analizleri ve geriye dönük yapılan inceleme/değerlendirme sürecinde uzun süreli analiz tutarlılığı tespiti halinde (en az 20 seride istatistiksel tutarlılık olması) alınacak karara istinaden risk bazlı değerlendirme sonrasında kısmî analiz yapılarak veya ayrıntılı dosya değerlendirmesi yoluyla analiz yapılmaksızın seri serbest bırakma sertifikası düzenlenebilir.

(12) Seri serbest bırakma sürecine ilişkin iş akışı Ek-1'dedir.

(13) Ürünlere ilişkin ruhsat dosyalarına seri serbest bırakma sürecinde görevli personel tarafından ulaşılır. Seri serbest bırakma sürecinde ruhsat dosyalarının kullanımına ilişkin usul ve esaslar Ulusal Kontrol Laboratuvarının kalite yönetim sisteminde tanımlı çalışma talimatında belirtilir.

(14) Seri serbest bırakmaya esas ürünler için Kurum tarafından seri serbest bırakma sertifikası düzenlenmesi amacıyla Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından DSÖ kılavuzları, farmakopeler ve EU OCABR kılavuzlarında yer alan usuller ve analiz yöntemleri baz alınarak analiz işlemleri gerçekteştirilir.

(15) Bu Yönetmelik kapsamındaki ürünler için seri serbest bırakma sertifikası düzenlenirken; ruhsatlandırma sürecinde onaylanmış olan analiz parametreleri ve spesifikasyonları, ürünün (bulk/final bulk/final lot) üreticisi tarafından yapılan analizlere ilişkin ham veriler/çalışma sonuçları, DSÖ kılavuzları, farmakopeler ve EU OCABR kılavuzları değerlendirmede kullanılır.

(16) Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından seri serbest bırakma sertifikası düzenlenmesi için;

a) Üreticiye ait ürünün ve protokolün değerlendirilmesi,

b) Üreticiye ait ürünün seri serbest bırakma spesifikasyonlarında yer alan analiz parametrelerinin tamamının veya risk bazlı olarak kısmi parametrelerin analiz edilmesi yöntemleri, kullanılabilir.

(17) Seri serbest bırakma süreci; numunelerin, ürün dosyasının ve seri serbest bırakma süreci için gerekliliklerin üretici tarafından sağlanması takip eden doksan günü geçemez. Test tekrarı veya öngörülemeyen aksaklıkların yaşanması durumunda başvuru sahibine bilgi verilmesi suretiyle bu süre gözetilmez.

(18) Ulusal Kontrol Laboratuvarında test edilen ürünlere Ek-4'te yer alan formatta seri serbest bırakma sertifikası düzenlenir. Ürün grubuna göre sertifika formatında değişiklik yapma hakkı Ulusal Kontrol Laboratuvarına aittir.

(19) Seri serbest bırakma sertifikası Analiz Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığınca Türkçe/İngilizce olarak hazırlanır ve Analiz Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanı tarafından imzalanır.

(20) Ürünün tüm serilerine ilişkin ayrıntılı belgeler halk sağlığının korunması adına talep üzerine yetkili makamların incelemesine sunulmak amacıyla son kullanma tarihlerinden itibaren on yıl süreyle Kurum tarafından 18/10/2019 tarihli ve 30922 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Devlet Arşiv Hizmetleri Hakkında Yönetmelik hükümlerine uygun olarak saklanır.

(21) Bitmiş ürünler için kılavuzlarda belirtilen tüm analizler aşağıdaki durumların tespiti halinde gerçekleştirilir:

- a) Ürün piyasaya ilk kez sunulduğunda (ürünün tutarlılığı kanıtlanıncaya kadar).
- b) Üretim prosesinde belirgin bir değişiklik olduğunda.
- c) Üretim yeri değiştiğinde/alternatif üretim yeri eklendiğinde.
- ç) Ürünün daha önce serbest bırakılmış serileri ile ilgili olarak farmakovijilans verileri doğrultusunda kalite şüphesi nedeniyle Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığına bildirimlerinin olması durumunda.
- d) Kurum tarafından düzenlenen GMP denetimleri veya geribildirimler doğrultusunda Kurumun ilgili Denetim Dairesi Başkanlığınca ürüne ilişkin ürün veya üretim kalitesini etkileyebilecek risk bazlı bulgu ve değerlendirmeler neticesinde ürün kalitesine ilişkin tereddütlerin hasıl olması durumunda.
- e) Üreticinin test prosedürü değiştiğinde.
- f) Ulusal Kontrol Laboratuvarı veya üreticinin kalite kontrol testleri sırasında beklenmedik bir değişkenlik ile karşılaşılırsa.
- g) Kurumun denetim hizmetleri başkan yardımcılığında görevli müfettişler tarafından gerçekleştirilen denetimler sonucu ürünler ya da tesis ile ilgili kritik ya da çok sayıda majör eksikliğin tespit edilmesi sonucu bilgi verilmesi halinde.
- ğ) On birinci fıkra kapsamında kısmi analiz kararı verilen veya analiz yapılmaksızın seri serbest bırakma işlemi gerçekleştirilen ürünler için Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından seçilen seride yılda bir kez tüm analizler gerçekleştirilir.

(22) Ürün için belirlenen tüm analizlerin yapılması yukarıdaki özel durumlar için geçerli olup; süreklilik teşkil etmemektedir. Bahse konu testlerin gerekli olduğuna Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından karar verilmesi halinde ilgili tarafların bilgilendirilmesi amacıyla başvuru sahibine resmî yazı ile bildirimde bulunulur.

Seri serbest bırakma başvuru dosyası değerlendirme, numune kabul, analiz ve raporlandırma ile seri serbest bırakma karar ve sertifikasyon süreci

MADDE 7- (1) Seri serbest bırakma sertifikası başvurusu için üretici veya üretici adına yetkili tüzel kişi tarafından Ek-2'de yer alan başvuru formunun ekli olduğu resmî yazı ile Kuruma başvuruda bulunur.

(2) Seri serbest bırakma başvurusu değerlendirilecek ürün için ürün seri özet protokolleri resmî yazı ekinde laboratuvara teslim edilir. Teslim edilecek belgeler aşağıdakileri içermekle beraber dosya inceleme/analiz sürecinde ilave dokümanlar istenebilir:

- a) Seri serbest bırakma başvurusu.
 - b) Seri özet protokolü.
 - c) Bitmiş ürün ve varsa çözücüsü için analiz sertifikası.
 - ç) Dosya bazlı inceleme yapılması ve/veya gerekli görülmesi halinde ham verileri de içeren bitmiş ürün analiz raporu.
 - d) Ürünün ruhsat onayından sonra yapılan varyasyon başvuru bilgileri ve onayını içeren kronolojik özeti.
 - e) Yeterli sayıda numune.
 - f) Analize özel spesifik madde/malzemeler ve sertifikaları.
 - g) Seri serbest bırakma ücretine ilişkin ödeme dekontu.
 - ğ) Seriye ait üretim süreci bilgileri (üretim prosesi akış şemaları).
 - h) Kalite kontrol testlerine ilişkin güncel analiz yöntemleri ve spesifikasyonları.
 - ı) Referans reaktif sertifikaları.
 - i) VAMF (aşı antijeni ana dosyası) / PMF (plazma ana dosyası).
 - j) Güncel GMP sertifikası (yurt dışından temin edilmesi halinde apostil şerhli/konsolosluk onaylı).
 - k) Özel dokümanlar (varsa).
- (3) Başvuru sahibi tarafından hazırlanan başvuru dosyasındaki seri özet protokolü asgari olarak Ek-6'da yer alan tablodaki bilgi ve belgeleri içerir.

(4) Numuneler; Ulusal Kontrol Laboratuvarınca işletilen prosedür ve çalışma talimatları doğrultusunda değerlendirilerek numune kabul işlemleri gerçekleştirilir.

(5) Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından dosya ve diğer dokümanların değerlendirilmesi en fazla on iş günü içerisinde tamamlanır.

(6) Seri serbest bırakma başvuru dosyasında veya ürün ile ilgili eksiklik söz konusu ise Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından ilgili başvuru sahibi ile irtibata geçilerek eksikliklerin giderilmesi sağlanır.

(7) Seri serbest bırakma başvuru dosyasında veya ürün ile ilgili eksiklik olması durumunda başvuru sahibi tarafından tüm eksiklikler başvuru tarihini takip eden yüz seksen gün içerisinde tamamlanır. Eksikliklerin gerekçesiz bir şekilde tamamlanmaması halinde başvuru esastan reddedilir.

(8) Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından başvuru dosyası ve seri özet protokolü değerlendirilir.

(9) Ürünlerde seri serbest bırakma spesifikasyonlarında yer alan testlerin hangilerinin yapılacağına Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından analiz süreleri dikkate alınarak ilgili uzman ekibin görüşleriyle risk bazlı değerlendirme çalışma talimatına göre karar verilir.

(10) Analiz başlangıç tarihi olarak numunelerin ve analizler için gerekli spesifik madde/malzemelerin tamamlanması esas alınır. Analiz sürecinde en uygun test süreleri dikkate alınır.

(11) Analizi yapan personel tarafından yapılan testlere ilişkin ham veriler ve cihaz çıktıları çalışma formlarına ve analiz sonuçları kalite kontrol sonuç formuna kaydedilir.

(12) Analizlerin tamamlanmasından sonra o ürüne ait analiz sonuç raporu hazırlanır. İlgili laboratuvar analistleri tarafından analiz sürecinin kontrolü, test sonuçlarının değerlendirilmesi ve onayı yapılır. Nihai rapor; analiz sonuç formuna işlenir, ilgili laboratuvar sorumluları tarafından uygunluğu değerlendirildikten sonra onaylanarak ürün dosyasına kaldırılır.

(13) Ürüne ait nihai rapor, ürünün uygunluk durumuna göre seri serbest bırakma sertifikası veya seri serbest bırakma uygunsuzluk bildirim formu ile birlikte başvuru sahibine resmî yazı ile bildirilir.

Seri serbest bırakma ve uygunsuzluk bildirim sertifikasının düzenlenmesi

MADDE 8- (1) Seri serbest bırakma sürecine ilişkin seri özet protokol değerlendirmeleri de dahil olmak üzere tüm gereklilikler yerine getirilmiş ve analiz sonuç raporunda ürün tüm testlerden geçmiş ise Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından analiz sonuç raporu ile aynı tarihli seri serbest bırakma sertifikası düzenlenerek kayıt altına alınır ve Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanı tarafından imzalanarak başvuru sahibine gönderilir.

(2) Kurum antetli seri serbest bırakma sertifikası asgari olarak aşağıdaki bilgileri içerir:

- a) Ürünün ticari adı.
- b) Ürünün uluslararası geçerli ismi/uluslararası mülkiyet hakkı olmayan adı/Farmakope adı.
- c) Seri numarası (primer ve sekonder ambalaj kodu).
- ç) Ambalaj şekli.
- d) Ambalajdaki doz sayısı (aşı ve immun serumlar için).
- e) Ambalajdaki nominal doz (kan ürünleri için).
- f) Serideki toplam ürün sayısı.
- g) Sertifika geçerlilik başlangıç tarihi.
- ğ) Son kullanma tarihi.
- h) Ruhsat tarih ve numarası.
- ı) Üreticinin adı ve adresi.
- i) Ürünün dolum/liyofilizasyon/primer ambalajlamasını yapan firmanın adı ve adresi.
- j) Bulk olarak ithal edilen ürünün dolumunu yapan firmanın adı ve adresi.
- k) Sekonder ambalaj yapan firmanın adı ve adresi.
- l) Ruhsat veren kuruluşun adı.
- m) Sertifika verildiği tarih, onay ve mühür.
- n) Onaylayan yetkilinin adı, soyadı, unvanı ve görevi.
- o) Sertifika numarası (Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından verilen numara).
- ö) Ulusal Kontrol Laboratuvarının açık adresi ve iletişim bilgileri.

(3) Ürünün etkililik ve güvenliliğine ilişkin seri özet protokolü değerlendirmesi sonucunda uygunsuzluk bulunması ve/veya ürün analiz sonuçları ürüne ait spesifikasyon limitleri ile uyumlu değil ise uygunsuz ürün raporlandırma gerekleri yerine getirilerek analiz sonuç raporu ile aynı tarihli Ek-5'te yer alan Seri Serbest Bırakma Uygunsuzluk Bildirim Formu doldurulur.

(4) Seri serbest bırakma sonuçları uygun bulunan veya seri serbest bırakma süreci olumsuz sonuçlanan ürünlere ilişkin listeler Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından kayıt altına alınarak listelenir.

(5) Analiz sonuçlarına göre bir seri uygun bulunmadığında Ulusal Kontrol Laboratuvarı tarafından başvuru sahibine, İlaç Denetim Dairesi Başkanlığı ve İlaç Ruhsatlandırma Dairesi Başkanlığına ve ulusal aşılama programı kapsamında bulunan bir ürün ise HSGM'ye derhal resmî yazı ile bilgi verilir.

(6) Kurumun ilgili denetim dairesi başkanlıkları tarafından yapılacak değerlendirmeler sonucunda yürürlükteki mevzuat çerçevesinde gerekli yaptırımlar uygulanabilir.

(7) Başvuru sahibi seri serbest bırakma sertifikasyon süreci öncesinde ve sonrasında Ulusal Kontrol Laboratuvarı ile ekteki formlarda yer alan iletişim bilgileri üzerinden irtibata geçer.

(8) Sürece ilişkin her türlü bildirim ve iletişim öncelikli olarak Kurum internet sayfasında yer alan seri serbest bırakma faaliyetleri için tahsis edilmiş e-posta adresi üzerinden sağlanır.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Çeşitli ve Son Hükümler

Kılavuz

MADDE 9- (1) Kurum tarafından bu Yönetmeliğin uygulanmasına yönelik kılavuzlar Kurumun resmî internet sitesinde yayımlanır.

Yürürlükten kaldırılan yönetmelik

MADDE 10- (1) 30/9/2022 tarihli ve 31969 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Aşı ve İmmun Serumlar Hakkında Seri Serbest Bırakma Yönetmeliği yürürlükten kaldırılmıştır.

Geçiş hükümleri

GEÇİCİ MADDE 1- (1) Bu Yönetmeliğin yerli üretim ve/veya dolumu yapılan kan ürünleri ve plazma havuzlarına ilişkin hükümleri 1/1/2025 tarihine kadar uygulanmaz.

Yürürlük

MADDE 11- (1) Bu Yönetmelik yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 12- (1) Bu Yönetmelik hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

[Ekleri için tıklayınız](#)