

**VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN
İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI
(GMP) KILAVUZU**

Giriş

Türkiye’de veteriner tıbbi ürün endüstrisi, bu ürünlerin geliştirilmesi, üretimi ve kontrolünde yüksek Kalite Yönetim standartlarını muhafaza etmektedir. Pazarlama izni sistemi, tüm veteriner tıbbi ürünlerin Bakanlık tarafından değerlendirilmesi yoluyla, güncel güvenlik, kalite ve etkinlik gerekliliklerine uygunluğun temin edilmesini sağlar. Pazarlama İzni sistemi, ülkemiz piyasasına girmesine izin verilen tüm ürünlerin, sadece faaliyetleri düzenli olarak Bakanlık tarafından Kalite Risk Yönetimi ilkeleri kullanılarak denetlenen izinli üreticiler tarafından üretilmesini/ithal edilmesini sağlar. Ürünlerin Türkiye içinde veya dışında satılıp satılmadığına bakılmaksızın, Türkiye içinde faaliyet gösteren tüm veteriner tıbbi ürün üreticileri için üretim izni alınması gerekmektedir.

Bakanlık tarafından veteriner tıbbi ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ilkelerini ve kılavuzunu belirleyen Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik 24.12.2011 tarih ve 28152 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmıştır. Bu Kılavuz, veteriner tıbbi ürünler için üretim izni başvurularının değerlendirilmesinde kullanılacak ve veteriner tıbbi ürün üreticilerinin denetlenmesine temel oluşturacaktır.

GMP ilkeleri ve ayrıntılı kılavuzlar, Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik hükümlerinde atıfta bulunulan izinleri gerektiren tüm işlemler için geçerlidir. Bu ilkeler, enstitü ve üniversiteler gibi araştırma merkezleri tarafından gerçekleştirilen araştırma amaçlı veteriner tıbbi ürünlerin üretim süreçleri için de geçerlidir.

GMP kılavuzunda, veteriner immünolojik ürünler ve veteriner immünolojik ürünler dışındaki veteriner tıbbi ürünlerle ilgili ayrıntılı düzenlemeler iki özel ekte belirtilmektedir.

Kılavuz üç kısımda sunulmakta ve bir dizi ek ile desteklenmektedir. Kısım I, veteriner tıbbi ürünlerin üretimine yönelik GMP ilkelerini kapsar. Kısım II, başlangıç maddesi olarak kullanılan etkin maddelere yönelik GMP ilkelerini kapsar. Kısım III, düzenleme beklentilerini açıklığa kavuşturan, GMP ile bağlantılı belgeleri kapsar.

Kısım I’in “temel gerekliliklere” ilişkin bölümlerin başlıkları, Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte tanımlanan ilkelere dir.

Farmasötik Kalite Sistemine ilişkin Bölüm 1, veteriner tıbbi ürünlerin üretiminde uygulanan temel farmasötik kalite sistemi kavramını ana hatlarıyla tanımlar. Bu noktadan itibaren, her bölümde bölümün kalite sistemi amaçlarını ana hatlarıyla belirten bir ilke ile üreticilerin ilkeyi uygularken göz önünde bulundurulması gereken temel hususların farkına varmaları için yeterli derecede ayrıntı sağlayan bir metin yer alır.

Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik Madde 29 hükümlerine göre, başlangıç maddesi olarak kullanılan etkin maddelere yönelik GMP ilkelerine ilişkin ayrıntılı Kılavuz, ICH Q7A kılavuzundan uyumlaştırılarak Kısım II olarak yayımlanmıştır.

İyi Üretim Uygulamaları'nın I. ve II. Kısım 'da ana hatlarıyla belirtilen genel hususlarına ek olarak, spesifik faaliyet alanları hakkında ayrıntılar sağlayan bir dizi ek de yer almaktadır. Bazı üretim süreçleri için, farklı ekler aynı anda geçerli olabilir (ör: steril tıbbi ürünlerin üretimine ilişkin ek ve/veya veteriner immünolojik ürünlerine ilişkin ek).

Kısım III, Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik hükümlerinde belirtilen GMP Kılavuzunda ayrıntılarıyla yer almayan ancak GMP ile ilişkili belgelerden oluşan bir koleksiyon sunacak şekilde hazırlanmıştır. Kısım III'ün amacı, düzenleme beklentilerini açıklığa kavuşturmadır ve bu Kısım güncel en iyi uygulamalar için bir bilgi kaynağı olarak kabul edilmelidir. Uygulanabilirliğe ilişkin ayrıntılar, her belgede ayrı ayrı açıklanacaktır.

Kılavuzda kullanılan bazı terimleri içeren bir sözlük, eklerin ardından kılavuza eklenmiştir.

Kılavuz, üretimde görev alan personelin güvenliğiyle ilgili hususları ele almak amacı taşımamaktadır. Bu durum, özellikle yüksek düzeyde etkin, biyolojik ve hassasiyet oluşturabilen ürünler gibi belirli veteriner tıbbi ürünlerin üretimi açısından önemlidir. Ancak, bu hususlar diğer ulusal veya uluslararası mevzuat ile düzenlenmektedir.

Kılavuzun bütününde, Pazarlama İzininin veteriner tıbbi ürünlerin güvenliği, kalitesi ve etkinliğine ilişkin gerekliliklerinin, Üretim İzni sahibinin tüm üretim, kontrol ve satış için serbest bırakma düzenlemelerine sistematik bir şekilde dâhil edildiği varsayılmaktadır.

Kılavuzda belirtilenlerin haricinde, Farmasötik Kalite Yönetimi ilkelerine ulaşabilecek, kabul edilebilir başka yöntemlerin bulunduğu da kabul edilmektedir. Kılavuz, valide edilmiş ve en azından bu Kılavuzda belirtilene eşdeğer bir Kalite Yönetim seviyesini sağlayan her türlü yeni kavram ve teknolojinin geliştirilmesine herhangi bir kısıtlama getirme amacı taşımamaktadır.

GMP kılavuzu, Kalite alanında en iyi uygulamaları sürekli olarak iyileştirmek amacıyla düzenli olarak gözden geçirilecektir. Revizyonlar, Bakanlık web sitesi (www.tarim.gov.tr) üzerinden kamu erişimine sunulacaktır.

İÇİNDEKİLER

	Madde No	Sayfa No
Giriş		2-3
İçindekiler		4-12
KISIM-I VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN TEMEL GEREKLİLİKLER		13
BÖLÜM 1 FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ		14
İlke		14
Farmasötik Kalite Sistemi	1.1-1.7	14-16
VTÜ İçin İyi İmalat Uygulamaları	1.8	16-17
Kalite Kontrol	1.9	17-18
Ürün Kalite Gözden Geçirmeleri	1.10-1.11	18-19
Kalite Risk Yönetimi	1.12-1.13	19
BÖLÜM 2 PERSONEL		
İlke		20
Genel Hususlar	2.1-2.4	20
Kilit Personel	2.5-2.9	20-23
Eğitim	2.10-2.14	23
Personel Hijyeni	2.15-2.22	23-24
Danışmanlar	2.23	24
BÖLÜM 3 BİNALAR VE DONANIMLAR		
İlke		25
Binalar		25
<i>Genel</i>	3.1-3.5	25
<i>Üretim Alanı</i>	3.6-3.17	25-27
<i>Depolama Alanları</i>	3.18-3.25	27
<i>Kalite Kontrol Alanları</i>	3.26-3.29	28
<i>Yardımcı Alanlar</i>	3.30-3.33	28
Donanımlar	3.34-3.44	28-29
BÖLÜM 4 DOKÜMANTASYON		
İlke		30
Gerekli GMP Dokümanları		30-31
Dokümanların Oluşturulması ve Kontrolü	4.1-4.6	31-32
İyi Dokümantasyon Uygulamaları	4.7-4.9	32
Dokümanların Saklanması	4.10-4.12	32-33
Spesifikasyonlar	4.13-4.16	33-34
Üretim Formülü ve İşlem Talimatları	4.17-4.18	34
Ambalajlama Talimatları	4.19	34-35
Seri İşlem Kaydı	4.20	35
Seri Ambalajlama Kaydı	4.21	36
Prosedürler ve Kayıtlar	4.22-4.26	36-37
Diğer	4.27-4.32	37-38
BÖLÜM 5 ÜRETİM		
İlke		39
Genel	5.1-5.16	39-40
Üretim Aşamasında Çapraz Kontaminasyonun Önlenmesi	5.17-5.22	40-42
Validasyon	5.23-5.26	42-43
Başlangıç Maddeleri	5.27-5.39	43-46
Süreç İşlemleri		46

Ara Ürün ve Bulk Ürünler	5.40-5.44	46
Ambalajlama Malzemeleri	5.45-5.48	46
Ambalajlama İşlemleri	5.49-5.62	46-48
Bitmiş Ürünler	5.63-5.65	48
Reddedilmiş, Geri Kazanılan ve Geri Dönen Malzemeler	5.66-5.70	48-49
Üretim Kısıtlamaları Nedeniyle Ürün Yetersizliği	5.71	48-49

BÖLÜM 6 KALİTE KONTROL

İlke		50
Genel	6.1-6.4	50
İyi Kalite Kontrol Laboratuvarları Uygulamaları	6.5-6.6	50-51
Dokümantasyon	6.7-6.10	51
Numune Alınması	6.11-6.14	51-52
Test Etme	6.15-6.25	52-53
Sürekli Stabilité Programı	6.26-6.36	54-55
Test Metotlarının Teknik Transferi	6.37-6.41	55-56

BÖLÜM 7 DIŞ KAYNAKLI (FASON) FAALİYETLER

İlke		57
Genel	7.1-7.3	57
Sözleşmeyi Veren Taraf	7.4-7.8	57-58
Sözleşmeyi Kabul Eden Taraf	7.9-7.13	58
Sözleşme	7.14-7.17	58-59

BÖLÜM 8 ŞİKÂyetLER, KALİTE KUSURLARI VE ÜRÜN GERİ ÇEKMELE

İlke		60
Personel ve Organizasyon	8.1-8.4	60-61
Şikâyetlerin (Olası Kalite Kusurları Dâhil) Ele Alınma Ve İnceleme Prosedürleri	8.5-8.9	61-62
İnceleme ve Karar Alma	8.10-8.15	62
Kök Neden Analizi ve Düzeltici ve Önleyici Faaliyetler	8.16-8.19	62-63
Ürün Geri Çekmeler ve Diğer Risk Azaltıcı Faaliyetler	8.20-8.30	63-64

BÖLÜM 9 İÇ DENETİM

İlke	9.1-9.3	65
------	---------	----

KISIM II

BAŞLANGIÇ MADDESİ OLARAK KULLANILAN ETKİN MADDELERE İLİŞKİN TEMEL GEREKLİLİKLER

Giriş	1	67
Amaç	1.1	67
Kapsam	1.2	67-69

2 Kalite Yönetimi

İlke	2.10-2.19	70
Kalite Risk Yönetimi	2.20-2.21	70-71
Kalite Birim/Birimlerinin Sorumlulukları	2.30-2.32	71
Üretim Faaliyetlerine İlişkin Sorumluluklar	2.40	72
İç Denetimler	2.50-2.51	72
Ürün Kalite İncelemesi	2.60-2.61	72-73

3 Personel

Personel Nitelikleri	3.10-3.12	73
Personel Hijyeni	3.20-3.24	73
Danışmanlar	3.30-3.31	74
4 Bina ve Tesisler		
Tasarım ve İnşaat	4.10-4.16	74-75
Teknik Destek Hizmetleri	4.20-4.24	75
Su	4.30-4.34	75-76
Sınırlandırma	4.40-4.43	76
Aydınlatma	4.50	76
Atık Su ve Çöp	4.60	76
Sanitasyon ve Bakım	4.70-4.72	76
5 Süreç Donanımları		
Tasarım ve İnşaat	5.10-5.16	77
Donanımların Bakım ve Temizliği	5.20-5.26	77-78
Kalibrasyon	5.30-5.35	78
Bilgisayarlı Sistemler	5.40-5.49	79
6 Dokümantasyon ve Kayıtlar		
Dokümantasyon Sistemi ve Özellikleri	6.10-6.18	79-80
Donanımların Temizliği ve Kullanım Kaydı	6.20-6.21	80
Hammadde, Ara Ürün ve İlaç Etkin Maddesi Etiketleme ve Ambalajlama Malzemelerinin Kayıtları	6.30-6.31	81
Ana Üretim Talimatları	6.40-6.41	81-82
Seri Üretim Kayıtları (Seri Üretimi ve Kontrol Kayıtları)	6.50-6.53	82
Laboratuvar Kontrol Kayıtları	6.60-6.61	83
Seri Üretim Kaydının İncelenmesi	6.70-6.73	83-84
7 Malzeme Yönetimi		
Genel Kontroller	7.10-7.14	84
Satın Alma ve Karantina	7.20-7.24	84-85
Gelen Üretim Malzemelerinden Numune Alma ve Test Etme	7.30-7.35	85
Depolama	7.40-7.44	85-86
Tekrar Değerlendirme	7.50	86
8 Üretim ve Üretim Aşaması Kontrolleri		
Üretim İşlemleri	8.10-8.17	86-87
Zaman Sınırları	8.20-8.21	87
Üretim Aşamasında Numune Alımı ve Kontrolleri	8.30-8.36	87
Ara Ürün veya İlaç Etkin Maddeleri Serilerinin Harmanlanması	8.40-8.47	88
Kontaminasyon Kontrolü	8.50-8.52	88-89
9 İlaç Etkin Maddeleri ve Ara Ürünlerin Ambalajlanması ve Tanımlama Etiketlemesi		
Genel	9.10-9.12	89
Ambalajlama Malzemeleri	9.20-9.22	89

Etiketlerin Verilmesi ve Kontrolü	9.30-9.36	89-90
Ambalajlama ve Etiketleme İşlemleri	9.40-9.46	90
10 Depolama ve Dağıtım		
Depolama Prosedürleri	10.10-10.11	91
Dağıtım Prosedürleri	10.20-10.24	91
11 Laboratuvar Kontrolleri		
Genel Kontroller	11.10-11.19	91-92
Ara Ürün ve İlaç Etkin Maddelerinin Test Edilmesi	11.20-11.23	92-93
Analitik Prosedürlerin Validasyonu	11.30	93
Analiz Sertifikaları	11.40-11.44	93
İlaç Etkin Maddelerinin Stabilite İzlemesi	11.50-11.56	94
Son Kullanım ve Yeniden Test Tarihleri	11.60-11.63	94-95
Yedek (Referans) / Saklama Numuneleri	11.70-11.72	95
12 Validasyon		
Validasyon Politikası	12.10-12.12	95
Validasyon Dokümantasyonu	12.20-12.23	95-96
Kalifikasyon	12.30	96
Süreç Validasyon Yaklaşımları	12.40-12.45	96-97
Süreç Validasyon Programı	12.50-12.52	97
Valide Edilmiş Sistemlerin Periyodik İncelemesi	12.60	97-98
Temizlik Validasyonu	12.70-12.76	98-99
Analitik Metotların Validasyonu	12.80-12.83	99
13 Değişim Kontrolü	13.10-13.17	99-100
14 Malzemelerin Reddedilmesi ve Yeniden Kullanımı		
Reddetme	14.1	100
Yeniden İşleme	14.20-14.22	100
Yeniden Çalışma	14.30-14.32	101
Malzeme ve Çözücülerin Geri Kazanımı	14.40-14.43	101
İadeler	14.50-14.52	101-102
15 Şikâyetler ve Geri Çekme	15.10-15.15	102
16 Sözleşmeli (Fason) Üreticiler (Laboratuvarlar Dâhil)	16.10-16.16	102-103
17 Acenteler. Komisyoncular. Tüccarlar. Distribütörler. Yeniden Ambalajlayıcılar ve Yeniden Etiketleyiciler		
Uygulanabilirlik	17.10-17.11	103
Dağıtılan İlaç Etkin Maddeleri ve Ara Ürünlerin İzlenebilirliği	17.20	103
Kalite Yönetimi	17.20	104
İlaç Etkin Maddesi ve Ara Ürünlerin Yeniden Ambalajlanması. Yeniden Etiketlenmesi ve Stoklanması	17.40-17.41	104
Stabilite	17.50	104

Bilgi Aktarımı	17.60-17.63	104
Şikâyetlerin ve Geri Çekmelerin İdaresi	17.70-17.72	104-105
İadelerin İdaresi	17.80	105
18 Hücre Kültürü/Fermantasyon İle Üretilen İlaç Etkin Maddeleri İçin Özel Kılavuz		
Genel	18.10-18.17	105-106
Hücre Bankasının Sürdürülmesi ve Kayıtların Tutulması	18.20-18.24	106-107
Hücre Kültürü/Fermantasyon	18.30-18.38	107-108
Ürün Toplama. İzolasyon ve Saflaştırma	18.40-18.44	108
Viral Uzaklaştırma/İnaktivasyon Aşamaları	18.50-18.53	108
19 Klinik Çalışmalarda Kullanılan İlaç Etkin Maddeleri		
Genel	19.10-19.11	109
Kalite	19.20-19.25	109
Donanım ve Tesisler	19.30-19.31	109
Ham Maddelerin Kontrolü	19.40-19.41	109
Üretim	19.50-19.51	109
Validasyon	19.60-19.61	109
Değişiklikler	19.70	109
Laboratuvar Kontrolleri	19.80-19.82	110-111
Dokümantasyon	19.90-19.92	111
20 Sözlük	20	112-115

III. KISIM İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI (GMP) İLE İLİŞKİLİ DÖKÜMANLAR

BÖLÜM 1

ÜRETİM YERİ ANA DOSYASI HAZIRLANMASINA İLİŞKİN KILAVUZ

Giriş	1.1-1.4	117
Amaç	2	117
Kapsam	3	117-118
Üretim Yeri Ana Dosyasının İçeriği	4	118
EK: Üretim Yeri Ana Dosyasının İçeriği		119-123
EKLER LİSTESİ		123

BÖLÜM II

KALİTE RİSK YÖNETİMİ

Giriş	1	123-125
Kapsam	2	125
Kalite Risk Yönetimi Prensipleri	3	125
Genel Kalite Risk Yönetimi Süreci	4	125-126
Sorumluluklar	4.1	126-127
Bir Kalite Risk Yönetim Sürecinin Başlatılması	4.2	127
Risk Değerlendirilmesi	4.3	127-128

Risk Kontrolü	4.4	128-129
Risk İletişimi	4.5	129
Risk Gözden Geçirme	4.6	129
Risk Yönetim Metodu	5	129-130
Kalite Risk Yönetiminin Tıbbi Ürün Endüstrisi ve Düzenleyici İşlemler İle Bütünleştirilmesi	6	130-131
Tanımlar	7	132-133
EK-1 Risk Yönetim Yöntemleri ve Araçları	1	134
Temel Risk Yönetim Kolaylaştırma Yöntemleri	1.1	134
Başarısızlık Durumu Etkileri Analizi (BDEA)	1.2	134
Başarısızlık Durumu, Etkileri ve Kritiklik Analizi (BDEKA)	1.3	134-135
Hata Ağacı Analizi (HAA)	1.4	135
Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (TAKKN)	1.5	135-136
Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TİA)	1.6	136
Ön Tehlike Analizi (ÖTA)	1.7	136-137
Risk Derecelendirme ve Filtreleme	1.8	137
Destekleyici İstatistiksel Araçlar	1.9	137
EK-2 Kalite Risk Yönetiminin Potansiyel Uygulamaları	2	138
Entegre Kalite Yönetiminin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi	2.1	138-139
Yasal Düzenlemelerin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi	2.2	139
Geliştirmenin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi	2.3	140
Tesisler, Donanım ve Altyapı Hizmetleri İçin Kalite Risk Yönetimi	2.4	140-141
Malzeme Yönetiminin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi	2.5	141-142
Üretimin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi	2.6	142
Laboratuvar Kontrolü ve Stabilitate Çalışmalarının Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi	2.7	143
Ambalajlama ve Etiketlemenin Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi	2.8	143
BÖLÜM III		
VTÜ SERİLERİNİN GMP İLE İLGİLİ SERTİFİKASYONUNA İLİŞKİN UYUMLAŞTIRILMIŞ ULUSLARARASI GEREKLİLİKLER		144-148
VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN TEMEL GEREKLİLİKLER HAKKINDA EKLER		
EK-1 STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ		
İlke		150
Genel	1-3	150-151
Temiz Oda ve Temiz Hava Cihazlarının Sınıflandırılması	4-7	151
Temiz Oda ve Temiz Hava Cihazlarının İzlenmesi	8-20	151-153
İzolator Teknolojisi	21-25	154
Üfleme/Dolum/Kapatma Teknolojisi	26-27	154-155

Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler	28-30	155
Aseptik Hazırlama	31-35	156
Personel	36-45	156-157
Tesisler	46-55	157-158
Donanım	56-60	158
Sanitasyon	61-63	159
İşleme	64-82	159-161
Sterilizasyon	83-89	161-162
Isı İle Sterilizasyon	90-93	162
Nemli Isı	94-96	162
Kuru Isı	97	163
Radyasyon İle Sterilizasyon	98-103	163
Etilen Oksit İle Sterilizasyon	104-109	163-164
Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Tıbbi Ürünleri Filtrasyonu	110-115	164-165
Steril Ürünlerin Kapatılması	116-124	165
Kalite Kontrol	125-127	166

EK-4 VETERİNER BİYOLOJİK ÜRÜNLER DIŞINDAKİ VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

Veteriner İlaçlı Premiks Üretimi	1-4	167
Ektoparazitlerin Üretimi	5-6	167-168
Penisilin İçeren Veteriner Tıbbi Ürünlerin Üretimi	7	168
Numunelerin Saklanması	8-9	168
Steril Veteriner Tıbbi Ürünler	10	168

EK-5 VETERİNER BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

İlke		169
Personel	1-5	169-170
Tesisler	6-20	170-172
Donanım	21-27	173-174
Hayvanlar ve Hayvan Barınakları	28-31	174
Dezenfeksiyon - Atıkların İmhası	32	174
Üretim	33	174
Başlangıç Maddeleri	34-37	175
Besiyeri	38-39	175
Tohum Lot ve Hücre Banka Sistemi	40-45	175-176
İşletim İlkeleri	46-64	176-178
Kalite Kontrol	65-68	178

EK-8 BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN NUMUNE ALINMASI

İlke		179
Personel	1	179
Başlangıç Maddeleri	2-4	179-180
Ambalaj Malzemesi	5	180

EK-9 SIVI. KREM VE MERHEMLERİN ÜRETİMİ

İlke		181
Tesisler ve Donanım	1-3	181
Üretim	4-9	181

EK-11 BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

İlke		182
Genel		182
Risk Yönetimi	1	182
Personel	2	182
Tedarikçiler ve Hizmet Sağlayıcılar	3	182-183
Proje Aşaması		183
Validasyon	4	183
İşletim Aşaması		
Veriler	5	183
Doğruluk Kontrolleri	6	184
Veri Saklanması	7	184
Bilgisayar Çıktıları	8	184
İşlem Geçmişi Kayıtları	9	184
Değişim ve Yapılandırma Yönetimi	10	184
Periyodik Değerlendirme	11	184
Güvenlik	12	184-185
Olay Yönetimi	13	185
Elektronik İmza	14	185
Seri Serbest Bırakma	15	185
İş Sürekliliği	16	185
Arşivleme	17	185
Sözlük		186

EK-15 KALİFİKASYON VE VALİDASYON

İlke		187
Genel		187
1. KALİFİKASYON VE VALİDASYON İÇİN ORGANİZASYON VE PLANLAMA	1.1-1.8	187-188
2. DOKÜMANTASYON, VAP DAHİL	2.1-2.10	188-189
3. DONANIM, TESİSLER, DESTEK SİSTEMLERİ VE	3.1	189

SİSTEMLER İÇİN KALİFİKASYON AŞAMALARI.

<i>Kullanıcı istekleri spesifikasyonu (KİS)</i>	3.2	189
<i>Tasarım kalifikasyonu (TK)</i>	3.3	189
<i>Fabrika kabul testi (FKT) /Üretim yeri kabul testi (ÜKT)</i>	3.4-3.7	189-190
<i>Kurulum kalifikasyonu (KK)</i>	3.8-3.9	190
<i>İşletim kalifikasyonu (İK)</i>	3.10-3.12	190
<i>Performans kalifikasyonu (PK)</i>	3.13-3.14	190-191
4. REKALİFİKASYON	4.1-4.2	191
5. SÜREÇ VALİDASYONU		
<i>Genel</i>	5.1-5.15	191-193
<i>Eş zamanlı validasyon</i>	5.16-5.17	193
<i>Geleneksel süreç validasyonu</i>	5.18-5.22	193-194
<i>Sürekli süreç doğrulaması (verifikasyonu)</i>	5.23-5.25	194
<i>Hibrit yaklaşım</i>	5.26-5.27	194
<i>Yaşam Döngüsü Süresince Devam-Eden Süreç Doğrulaması (verifikasyonu)</i>	5.28-5.32	194-195
6. TAŞIMANIN DOĞRULAMASI (VERİFİKASYONU)	6.1-6.4-	195
7. AMBALAJLAMANIN VALİDASYONU	7.1-7.2	195
8. DESTEK SİSTEMLERİN KALİFİKASYONU	8.1-8.3	196
9. TEST METOTLARININ VALİDASYONU	9.1-9.3	196
10. TEMİZLİK VALİDASYONU	10.1-10.15	196-198
11. DEĞİŞİKLİK KONTROL	11.1-11.7	198
12. SÖZLÜK		199-201

EK-16 SORUMLU YÖNETİCİ SERTİFİKASYONU VE SERİ SERBEST BIRAKMA

Kapsam	1.1-1.4	202
İlke	2.1-2.2	202
Giriş	3.1-3.4	202-203
Genel	4.1-4.7	203-204
Serinin Test Edilmesi ve Türkiye'de Üretilen Ürünlerin Serbest Bırakılması	5	204-206
İthal Edilen Ürünlerin Serilerinin Test Edilmesi ve Piyasaya Sürülmesi	6	206-207
Türkiye'nin Karşılıklı Tanıma Anlaşması İmzalamış Olduğu Bir Ülkeden İthal Edilen Ürünlerin Seri Testleri ve Serbest Bırakılması	7	207
Sorumlu Yöneticinin Rutin Görevleri	8	208
Sözlük	9	210

EK-17 PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA

İlke	1.1-1.2	210
Parametrik Serbest Bırakma	2.1-2.2	201
Steril Ürünler İçin Parametrik Serbest Bırakma	3.1-3.17	210-211

EK-19 REFERANS ve SAKLAMA NUMUNELERİ

Kapsam	1.1-1.3	213
İlke	2.1-2.4	213-214
Saklama Süresi	3.1-3.2	214
Referans ve Saklama Numunelerinin Miktarı	4.1-4.4	214
Saklama Koşulları	5.1	214
Yazılı Anlaşmalar	6.1-6.3	215
Referans Numuneleri-Genel Konular	7.1-7.2	215
Saklama Numuneleri- Genel Noktalar	8.1-8.4	215-216
Paralel İthal Edilen/Paralel Dağıtılan Ürünlerin Referans ve Saklama Numuneleri	9.1-9.2	216
Üretici Firmanın Kapandığı Durumlarda Referans ve Saklama Numuneleri	10.1-10.3	216
SÖZLÜK		217-223
Güncelleme Tarihçesi		224

KISIM 1

VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN

TEMEL GEREKLİLİKLER

BÖLÜM 1

FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ

İlke

Üretim yeri izin belgesi sahibi, veteriner tıbbi ürünleri, amaçlanan kullanımlarına ve pazarlama izni veya Klinik Çalışma İzni gerekliliklerine uygun olarak, güvenilirlik, kalite ve etkinlikteki bir yetersizlik nedeniyle uygulanacağı hayvanı veya gıda değeri olan hayvanların tüketimi nedeniyle insanları riske sokmayacak şekilde üretmek zorundadır. Bu kalite hedefine ulaşmak üst yönetimin sorumluluğunda olup, üretimin değişik bölümlerinden ve her kademesinden personelin, tedarikçilerin ve dağıtıcı firmaların katılımını ve taahhütlerini gerektirir. Bu kalite hedefine güvenilir bir şekilde erişmek için; İyi Üretim Uygulamaları, Kalite Kontrol ve Kalite Risk Yönetimi'ni kapsayan, geniş çerçevede tasarlanmış ve doğru uygulanan bir Farmasötik kalite Sistemi bulunmalıdır. Bu sistem tamamıyla dokümente edilmeli ve etkinliği izlenmelidir. Farmasötik Kalite Sisteminin tüm parçaları; uzman personel ile birlikte uygun ve yeterli tesis, donanım ve olanaklar ile yeterince desteklenmelidir. Üretim yeri izni sahibini ve Sorumlu Yöneticiyi bağlayan ek yasal sorumluluklar da bulunmaktadır.

Kalite Yönetimi, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve Kalite Risk Yönetiminin temel kavramları birbirleri ile ilişkilidir. Burada, bu kavramların birbirleri ile ilişkilerini ve veteriner tıbbi ürünlerin üretimi ve kontrolü açısından temel önemlerini ortaya koymak amacıyla tanımları yapılmıştır.

Farmasötik Kalite Sistemi

1.1 Kalite yönetimi, tek tek veya toplu olarak bir ürünün kalitesini etkileyen tüm konuları içeren geniş kapsamlı bir kavramdır. Veteriner tıbbi ürünlerin amaçlanan kullanımları için uygun kalitede olduklarını güvence altına almak hedefi ile yapılan organize düzenlemelerin bütünüdür. Kalite Yönetimi bu nedenle İyi Üretim Uygulamalarını da kapsar.

1.2 GMP, tıbbi ürünlerin araştırma amaçlı üretiminden başlayıp, teknoloji transferi, ticari üretim süreci ve üretiminin sonlandırılmasına kadar olan tüm yaşam döngüsü aşamaları için uygulanır. Ancak, Farmasötik Kalite Sistemi ICH Q10 de belirtilen şekilde ilaç geliştirme aşamasını da yaşam döngüsüne ekleyebilir, bu durum isteğe bağlı olup yenilikleri kolaylaştırmalı ve ilaç geliştirme ve üretim faaliyetleri arasındaki bağlantıyı sürekli olarak iyileştirmeli ve güçlendirmelidir.

1.3 Yeni bir Farmasötik Kalite Sistemi geliştirilmesi veya var olanın değiştirilmesinde firma faaliyetlerinin büyüklüğü ve karmaşıklığı dikkate alınmalıdır. Sistem tasarımında uygun araçların kullanımı ile birlikte uygun risk yönetimi de dikkate alınmalıdır. Sistemin etkinliği normalde üretim alanı düzeyinde gösterilir ancak sistemin bazı yönleri firma çapında ve diğerleri ise üretim alanına özgü olabilir.

1.4 Veteriner tıbbi ürünlerin üretimine uygun bir Farmasötik Kalite Sistemi aşağıdaki hususları sağlamalıdır:

- (i) Üründen kar edilmesi, tasarlama, planlama, uygulama, bakım ve uygun kalite özelliklerinde ki ürünlerin istikrarlı dağıtımına imkan veren bir sistemin sürekli olarak geliştirilmesi ile elde edilir,
- (ii) Ürün ve süreç bilgisi tüm yaşam döngüsü aşamalarında arttırılabilir.
- (iii) Veteriner tıbbi ürünler, GMP gereklilikleri dikkate alınarak tasarlanmalı ve geliştirilmelidir,
- (iv) Üretim ve kontrol işlemleri açıkça belirtilmeli ve GMP'ye adapte edilmelidir,
- (v) Yönetimin sorumlulukları açıkça belirtilmelidir,
- (vi) Doğru başlangıç maddeleri ve ambalajlama malzemelerinin üretimi, temini ve kullanımı, tedarikçilerin seçimi ve izlenmesi ile birlikte her bir teslimatın onaylanmış tedarik zincirinden geldiğinin doğrulanması için düzenlemeler yapılmalıdır,
- (vii) Dış kaynaklı (fason) faaliyetlerin yönetimini sağlamak için süreçler var olmalıdır.
- (viii) Süreç performansı ve ürün kalitesi için etkin izleme ve kontrol sistemlerini geliştiren ve kullanan bir kontrol birimi oluşturulmalı ve faaliyetini sürdürmelidir.
- (ix) Ürün ve süreçlerin izleme sonuçları serilerin serbest bırakılması, sapmaların araştırılması ve gelecekte oluşacak olası sapmalardan kaçınmak için alınacak önleyici eylemler açısından dikkate alınmalıdır,
- (x) Ara ürünler üzerindeki gerekli tüm kontroller ile birlikte diğer üretim aşaması kontrolleri ve validasyonlar yapılmalıdır,
- (xi) Sürekli iyileştirme, mevcut süreç ve ürün bilgi seviyesine uygun kalite iyileştirmelerinin uygulanması yoluyla kolaylaştırılır,
- (xii) Planlanan değişikliklerin ileriye dönük olarak değerlendirilmesi ve gerektiğinde yasal bildirim ve onayları da dikkate alarak uygulama öncesinde onaylanması için düzenlemeler bulunmalıdır,
- (xiii) Herhangi bir değişikliğin uygulanmasından sonra, kalite hedeflerine ulaşıldığını ve ürün kalitesi üzerinde istenmeyen herhangi bir zararlı bir etkisi olmadığını doğrulamak için bir değerlendirme yapılmalıdır,
- (xiv) Sapmaların, şüpheli ürün hatalarının ve diğer sorunlarının incelenmesi sırasında uygun seviyede bir kök-neden analizi uygulanmalıdır. Bu Kalite Risk Yönetimi ilkelerini kullanarak tespit edilebilir. Sorunların doğru kök-neden(ler)inin tespit edilemediği durumlarda, en olası kök-neden (ler)i tespit etmeye ve buraya yönlenmeye önem verilmelidir. Sebep olarak insan hatasından şüphelenildiği veya tespit edildiğinde, bu durum varsa süreç, prosedür veya sistem kaynaklı hatalar veya sorunların göz ardı edilmediğinden emin olmaya özen göstererek kanıtlanmalıdır. Bu incelemeler sonucunda uygun düzeltici eylemler ve/veya önleyici eylemler tespit edilmeli ve uygulanmalıdır. Bu tür eylemlerin etkinliğini Kalite Risk Yönetimi ilkeleri ile uyumlu olarak izlenmeli ve değerlendirilmez.

- (xv) Veteriner tıbbi ürünler, Sorumlu Yönetici her bir üretim serisinin, pazarlama izni gerekliliklerine ve veteriner tıbbi ürünlerin üretim, kontrol ve serbest bırakılışına ilgili diğer düzenlemelere uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini onaylamadığı sürece, satılamaz veya tedarik edilemez,
- (xvi) Veteriner tıbbi ürünlerin, raf ömrü süresince kalitelerinin korunması amacıyla, uygun koşullarda saklanması, dağıtılması ve sonrasında işlem görmesini mümkün olduğunca sağlayacak yeterli düzenlemeler mevcut olmalıdır,
- (xvii) Farmasötik Kalite Sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini düzenli aralıklarla değerlendiren bir iç denetim ve/veya "kalite denetimi" süreci mevcut olmalıdır.

1.5 Üst yönetim; görevlerin, sorumlulukların ve yetkilerin tanımlandığı, bildirildiği ve kurumun her yanında uygulamaya konulduğu yeterli kaynaklara sahip etkin bir Farmasötik Kalite Sisteminin var olmasını sağlamak konusunda asıl sorumluluğa sahiptir. Üst yönetimin Farmasötik Kalite Sistemi içinde liderliği ve aktif katılımı esastır. Bu liderlik, her aşamadaki personelin ve kurum içindeki üretim alanlarının Farmasötik Kalite Sistemi'ne desteğini ve bağlılığını sağlamalıdır.

1.6 Ürünlerin, süreçlerin ve sistemin kendisinin sürekli geliştirilmesinde fırsatları tanımlamak için üst yönetiminde katıldığı Farmasötik Kalite Sistemi faaliyetlerine dair periyodik yönetim gözden geçirmeleri bulunmalıdır.

1.7 Farmasötik Kalite Sistemi tanımlanmalı ve dokümanite edilmelidir. Bir Kalite El Kitabı veya eşdeğer belge oluşturulmalı ve bunlar yönetim sorumlulukları da dahil olmak üzere kalite yönetim sisteminin bir tanımını içermelidir.

Veteriner Tıbbi Ürünler İçin İyi Üretim Uygulamaları (GMP)

1.8 İyi Üretim Uygulamaları, veteriner tıbbi ürünlerin sürekli olarak pazarlama izni, klinik çalışma izni veya ürün spesifikasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun kalite standartlarında üretildiğini ve kontrol edildiğini garanti eden Kalite Sistemini'nin bir parçasıdır. İyi Üretim Uygulamaları hem üretim ve hem de kalite kontrol ile bağlantılıdır. GMP'nin temel gereklilikleri aşağıdaki gibidir:

- (i) Tüm üretim süreçleri açıkça belirlenmeli, deneyimler ışığında sistematik olarak yeniden gözden geçirilmelidir. Bu süreçlerle veteriner tıbbi ürünlerin sürekli olarak istenen kalitede ve spesifikasyonlara uygun olarak üretilebildikleri gösterilmelidir,
- (ii) Üretim süreçlerinin kritik aşamaları ve bu süreçlerde yapılan önemli değişiklikler valide edilmelidir,
- (iii) İyi üretim uygulamaları için;
 - a) Uygun nitelikte ve eğitimli personel,
 - b) Uygun tesis ve alanlar,
 - c) Uygun donanım ve hizmetler,
 - d) Doğru malzeme, kap ve etiketler,

- e) Farmasötik Kalite Sistemi ile uyumlu onaylanmış prosedürler ve talimatlar,
 - f) Uygun depolama ve taşıma,
- gibi olanaklar da dahil olmak üzere gerekli tüm olanaklar sağlanmalıdır,
- (iv) Talimat ve prosedürler, talimat formunun bu amaç için ayrılmış bölümlerine uygulanabilir şekilde açık ve belirsizlikten uzak bir anlatımla yazılmalıdır,
 - (v) Prosedürler doğru bir şekilde yerine getirilmeli ve personel bunları gerçekleştirmek için eğitilmiş olmalıdır,
 - (vi) Üretim sırasında, tüm işlemlerin tanımlı prosedürlere ve talimatlara göre fiilen yapıldığını ve ürünün istenen kalite ve miktarda olduğunu gösteren kayıtlar elle veya kayıt cihazlarıyla tutulmalıdır.
 - (vii) Tüm önemli sapmalar tümüyle kaydedilmeli ve sorunun asıl kaynağını belirlemek amacıyla incelenmeli ve uygun düzeltici ve önleyici eylemler uygulamaya konulmalıdır.
 - (viii) Bir seri geçmişinin (dağıtım dâhil olmak üzere) eksiksiz bir şekilde izlenmesini sağlayan tüm üretim kayıtları kapsamlı ve erişilebilir bir şekilde tutulmalıdır,
 - (ix) Veteriner tıbbi ürünlerin dağıtımını (toptan satışı), kalitelerini etkileyecek herhangi bir riski en aza indirecek şekilde İyi Dağıtım Uygulamaları dikkate alınarak yapılmalıdır,
 - (x) Herhangi bir ürün serisinin satış veya dağıtımından sonra geri çekilebilmesini sağlayan bir sistem bulunmalıdır,
 - (xi) Piyasaya arz edilmiş ürünlerle ilgili şikâyetler değerlendirilmeli, kalite hatalarının sebepleri araştırılmalı, hatalı ürünlere ilişkin gerekli önlemler alınmalı ve bu hataların yeniden ortaya çıkması önlenmelidir.

Kalite Kontrol

1.9 Kalite Kontrol, İyi Üretim Uygulamalarının numune alma, spesifikasyonlar ve test etme işlemleri yanı sıra; gerekli ve ilgili testlerin fiilen yapıldığını, kalitenin yeterli olduğu tespit edilene kadar malzemelerin kullanımına, ürünlerin ise satış veya dağıtımına izin verilmediğini kanıtlayan yapılanma, dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürleri ile bağlantılı olan kısımdır. Kalite kontrolün temel gereklilikleri aşağıdaki gibidir:

- (i) Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, ara ürünler, dökme (bulk) ve bitmiş ürünlerden numune alınması, incelenmesi, test edilmesi ve mümkünse ortam koşullarının GMP amacıyla izlenmesi için yeterli tesis, eğitilmiş personel ve onaylı prosedürler mevcut olmalıdır,
- (ii) Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, ara ürünler, dökme (bulk) ve bitmiş ürünlere ait numuneler, onaylanmış personel yardımıyla belirlenmiş yöntemler kullanılarak alınmalıdır;
- (iii) Test metotları valide edilmelidir,
- (iv) Gerekli tüm numune alma, inceleme ve test prosedürlerinin fiilen yapıldığını gösteren kayıtlar el ve/veya kayıt cihazları aracılığıyla tutulmalıdır. Her türlü sapma eksiksiz olarak kaydedilmeli ve araştırılmalıdır,

- (v) Bitmiş ürünler, pazarlama izni veya klinik çalışma izninde belirtilen kalitatif ve kantitatif bileşime uygun etken maddeler içermeli, istenilen saflıkta olmalı, doğru şekilde etiketlenmiş uygun kaplar içinde depolanmalıdır,
- (vi) Hammadde, ara ürün, dökme (bulk) ve bitmiş ürünlerin test ve inceleme sonuçlarını içeren kayıtlar spesifikasyonlar ile usulüne uygun olarak karşılaştırılmalıdır. Ürün değerlendirmesi; ilgili üretim dokümanlarının gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi ile belirlenmiş prosedürlerden sapmaların değerlendirilmesini kapsamalıdır,
- (vii) Hiçbir ürün serisi, Ek-16' da belirtilen ilgili izin gerekliliklerine uygun şekilde, ürünün pazarlama iznine esas bilgilerine uygunluğu sorumlu yönetici tarafından onaylanmadıkça satış veya dağıtım amacıyla serbest bırakılmamalıdır,
- (viii) Ürün ve başlangıç maddelerinin yeterli miktardaki referans numuneleri Ek-19'de bildirilen şekilde ürünün gerektiğinde tekrar incelenebilmesi amacıyla saklanmalıdır. Bitmiş ürün numuneleri son ambalajları içerisinde saklanmalıdır.

Ürün Kalite Gözden Geçirmeleri

1.10 Pazarlama izni almış tüm veteriner tıbbi ürünler (yalnızca ihraç amaçlı ürünler dâhil) için; ürün ve süreç gelişmelerini belirlemek ve tüm eğilimleri vurgulamak üzere, mevcut sürecin tutarlılığının ve mevcut spesifikasyonların hem başlangıç malzemeleri hem de bitmiş ürün için uygunluğunun doğrulanması amacıyla, düzenli aralıklarla veya sürekli olarak kalite gözden geçirmeleri yapılmalıdır. Normal şartlarda bu tür incelemeler, önceki incelemeler de göz önüne alınarak, yıllık olarak gerçekleştirilmeli ve dokümante edilmeli ve en azından aşağıdaki hususları kapsamalıdır:

- (i) Başta yeni kaynaktan gelenler olmak üzere üründe kullanılan (ambalaj malzemeleri dâhil) tüm başlangıç malzemelerinin gözden geçirilmesi ve özellikle etkin madde tedarik zincirinin izlenebilirliğinin incelenmesi.
- (ii) Kritik üretim aşaması (in-proses) kontrollerinin ve bitmiş ürün sonuçlarının gözden geçirilmesi,
- (iii) Belirlenmiş spesifikasyon(lar)ı karşılamayan serilerin gözden geçirilmesi ve araştırılması,
- (iv) Tüm önemli sapmaların veya uygunsuzlukların, bunlarla ilgili araştırmaların ve sonuç olarak gerçekleştirilen düzeltici ve önleyici eylemlerin etkinliğinin gözden geçirilmesi,
- (v) Süreçlerde veya analitik metotlarda yapılan tüm değişikliklerin gözden geçirilmesi,
- (vi) Yalnızca ihracat dosyaları dâhil olmak üzere, sunulan/kabul edilen veya reddedilen tüm Pazarlama izni değişikliklerinin incelenmesi,
- (vii) Stabilitate izleme programı sonuçlarının ve olumsuz eğilimlerin incelenmesi,
- (viii) Kalite bağlantılı tüm iade, şikâyet ve geri çekme işlemleri ile ilgili dönemlerde yapılan araştırmaların incelenmesi,

- (ix) Daha önce ürün, süreç veya donanımla ilgili olarak gerçekleştirilen düzeltici eylemlerin yeterliliğinin incelenmesi,
- (x) Yeni pazarlama izni ve mevcut pazarlama izinlerinde değişiklik durumları için pazarlama sonrası taahhütlerin incelenmesi,
- (xi) İlgili donanım ve hizmetlerin (ör: HVAC, su, sıkıştırılmış gaz, vb.) kalifikasyonlarının gözden geçirilmesi,
- (xii) Bölüm 7'de tanımlanan bir sözleşmenin güncelliğinden emin olunması için incelenmesi.

1.11 Üretim izni sahibi ve pazarlama izni sahibi, farklı kişiler ise bu gözden geçirmenin sonuçları ile birlikte, düzeltici ve önleyici eylem veya revalidasyon gerekip gerekmediği hususunu değerlendirmelidir. Bu tür düzeltici eylemlerin nedenleri dokümanite edilmelidir. Uzlaşılabilir düzenleyici ve önleyici eylemler zamanında ve etkin bir şekilde tamamlanmalıdır. Bu eylemlerin sürekli yönetimi ve gözden geçirilmesi için yönetim prosedürleri olmalı ve iç denetim esnasında bu prosedürlerin etkinliği doğrulanmalıdır. Kalite incelemeleri, bilimsel olarak kanıtlandığı takdirde ürün tipine göre gruplandırılabilir (ör: katı dozaj formları, sıvı dozaj formları, steril ürünler vb.).

Pazarlama izni sahibi üretici değilse, ilgili taraflar arasında kalite incelemesi oluşturulmasında tarafların kendi sorumluluklarını tanımlayan teknik bir sözleşme bulunmalıdır. Pazarlama izni sahibiyle birlikte bitmiş seri dokümantasyonundan sorumlu olan Sorumlu Yönetici kalite incelemesinin zamanında ve doğru şekilde yapıldığını garanti etmelidir.

Kalite Risk Yönetimi

1.12 Kalite risk yönetimi, veteriner tıbbi ürünün kalitesine etki edebilecek risklerin değerlendirilmesi, kontrol altına alınması, bildirim ve gözden geçirilmesine yönelik sistematik bir süreçtir. Hem ileriye hem de geriye dönük olarak uygulanabilir.

1.13 Kalite risk yönetimi sistemi aşağıdaki hususları temin etmelidir:

- i) Kalite risk değerlendirilmesi bilimsel bilgi birikimi ve süreç ile ilgili deneyime dayanır ve temel olarak hayvanların korunması ile bağlantılıdır,
- ii) Kalite risk yönetimi sürecinin çaba, resmiyet ve dokümantasyon düzeyi risk düzeyi ile orantılıdır.

Kalite risk yönetimi süreç ve uygulama örnekleri ICH Q9'dan uyumlaştırılan Kısım III Bölüm 2'de bulunabilir.

BÖLÜM 2

PERSONEL

İlke

Veteriner tıbbi ürünlerin doğru biçimde üretimi kişilere bağlıdır. Bu nedenle üreticinin sorumluluğunda olan tüm görevlerin yerine getirilmesi için yeterli sayıda nitelikli personel bulunmalıdır. Kişisel sorumluluklar kişiler tarafından açıkça anlaşılmalı ve kaydedilmelidir. Tüm personel kendilerini etkileyen İyi Üretim Uygulamaları ilkelerinin farkında olmalı ve ihtiyaçlarına yönelik hijyen eğitimi de dahil olmak üzere, başlangıç ve devam eğitimleri almalıdır.

Genel Hususlar

2.1 Üretici, gerekli niteliklere ve çalışma deneyimine sahip yeterli sayıda personele sahip olmalıdır. Üst yönetim kalite yönetim sistemini uygulamak, sürdürmek ve etkinliğini sürekli geliştirmek için yeterli ve uygun kaynakları (insan, finans, malzeme, tesis ve donanım) belirlemeli ve sağlamalıdır. Herhangi bir kişiye yüklenen sorumluluklar, ürünün kalitesi açısından risk oluşturacak kadar fazla olmamalıdır.

2.2 Üretici; içerisinde Üretim, Kalite Kontrol Sorumluları ile 2.5'inci maddede belirtilen Kalite Güvence Sorumlusu veya Kalite Birimi arasındaki ilişkilerin ve Sorumlu Yönetici konumunun yönetim hiyerarşisinde açıkça gösterildiği bir organizasyon şemasına sahip olmalıdır.

2.3 Sorumlu pozisyonunda olan kişilerin iş tanımlarında yazılı özel görevleri olmalı ve sorumluluklarını yerine getirecek yeterli yetkileri olmalıdır. Bu kişilerin görevleri, benzer nitelikleri taşıyan belirlenmiş vekillerine devredilebilir. İyi Üretim Uygulamalarının yürütülmesinde yer alan personelin sorumluluklarında hiçbir boşluk ya da açıklanmamış çatışma olmamalıdır.

2.4 Üst yönetim, kalite hedeflerine ulaşmak için ve kurumun içerisinde görevlerin, sorumlulukların ve yetkilerin tanımlandığı, duyurulduğu ve uygulandığı etkin bir kalite yönetim sisteminin var olduğunu sağlamak için nihai sorumluluğu sahiptir. Üst yönetim firmanın kalite ile ilgili tüm hedeflerini ve yönünü tanımlayan bir kalite politikası oluşturmalıdır. GMP uyumu ve Kalite Yönetim Sisteminin uygunluğunun ve etkinliğinin devam ettiğini yönetim gözden geçirmelerine katılım yoluyla sağlamalıdır.

Kilit Personel

2.5 Üst yönetim; bir üretim sorumlusu, bir kalite kontrol sorumlusu ve eğer bunlardan bir tanesi Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik Madde-22'de belirtilen görevlerden sorumlu değilse bu amaçla atanmış yeterli sayıda fakat en azından bir Sorumlu Yöneticiden oluşan Kilit Yönetim Personelleri atamalıdır. Normalde, kilit görevler tam zamanlı personeller tarafından

yerine getirilmelidir Üretim Sorumlusu ve Kalite Kontrol sorumlusu birbirlerinden bağımsız olmalıdır. Büyük işletmelerde paragraf 2.6, 2.7'de belirtilen görevlerden bazılarını devretmek gerekebilir. Ayrıca firmanın ölçeği ve organizasyon yapısına bağlı olarak, ayrı bir Kalite Güvence Sorumlusu veya Kalite Birimi Sorumlusu atanabilir. Böyle bir işlev söz konusu olduğunda genellikle 2.6, 2.7 ve 2.8'inci maddelerde açıklanan bazı sorumluluklar Kalite Kontrol Sorumlusu ve Üretim sorumlusu ile paylaşılır ve üst yönetim görev, sorumluluk ve yetkilerin belirlenmiş olduğuna özen göstermelidir.

2.6 Sorumlu Yönetici(ler)nin görevleri Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte kapsamlı olarak tanımlanmış olup şu şekilde özetlenebilir;

- a) Yurt içinde üretilen veteriner tıbbi ürünler için; bir Sorumlu Yönetici, her bir serinin yürürlükte bulunan kanunlara göre ve pazarlama izni gereklilikleriyle uyumlu olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini garanti etmelidir;
- b) Yurt dışından gelen veteriner tıbbi ürünler için; bir Sorumlu Yönetici, her bir üretim serisinin Türkiye'de bir tam (full) kalitatif analizden, tüm etkin maddelerin en azından bir kantitatif analizden ve tıbbi ürünlerin kalitesinin pazarlama izni gereklilikleriyle uyumlu olduğunu garanti etmek için gereken tüm diğer testler veya kontrollerden geçtiğini garanti edilmelidir. Sorumlu yönetici; her bir üretim serisinin faaliyetler gerçekleştirilirken ve herhangi bir serbest bırakmadan önce Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte belirtilen koşullara uyduğunu bir kayıt veya eşdeğer doküman içinde onaylamalıdır.

Bu görevlerden sorumlu olan kişiler, Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte öngörülen kalifikasyon gerekliliklerini karşılamak zorundadırlar. Bu kişilerin sorumluluklarını yerine getirmeleri kalıcı ve sürekli olarak Üretim Yeri İzni Sahibinin yetkisi altındadır.

Bir Sorumlu Yöneticinin sorumlulukları sadece uygun niteliklere sahip diğer Sorumlu Yöneticilere devredilebilir.

Sorumlu Yöneticinin görevleri hakkındaki bilgiler EK-16'da ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

2.7 Üretim Sorumlusu genel olarak aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- i. Gereken kalitenin sağlanabilmesi, için ürünlerin uygun dokümanlara göre üretildiğini ve depolandığını güvence altına almak,
- ii. Üretim işlemlerine ilişkin talimatları onaylamak ve bu talimatlara eksiksiz olarak uyulmasını güvence altına almak,
- iii. Üretim kayıtlarının Kalite Kontrol Bölümü'ne gönderilmeden önce, yetkili bir personel tarafından değerlendirildiğinden ve imzalandığından emin olmak,
- iv. Üretime ait tüm bölüm, tesis ve donanımların kalifikasyonunu ve bakımını garanti etmek,
- v. Uygun validasyon çalışmalarının yapıldığını garanti etmek,

- vi. Üretimde görevli personelin gerekli başlangıç ve devam eğitimleri aldığını ve bu eğitimlerin oluşan ihtiyaçlara göre uyarlandığını güvence altına almak,

2.8 Kalite Kontrol Sorumlusu genel olarak aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- i. Başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi, ara ürünler, dökme (bulk) veya bitmiş ürünleri uygun gördüğü takdirde onaylamak veya reddetmek; seri kayıtlarını değerlendirmek,
- ii. Gerekli tüm testlerin yapılmasını ve ilişkili kayıtların değerlendirilmesini garanti etmek,
- iii. Spesifikasyonları, örnek alma talimatlarını, test metotlarını ve diğer Kalite Kontrol prosedürlerini onaylamak,
- iv. Sözleşmeli (fason) analiz yapanları onaylamak ve takip etmek,
- v. Kalite Kontrole ait tüm bölüm, tesis ve donanımların bakımını garanti etmek.
- vi. Uygun validasyon çalışmalarının yapıldığını garanti etmek,
- vii. Kalite Kontrolde görevli personelin gerekli başlangıç ve devam eğitimleri aldığını ve bu eğitimlerin oluşan ihtiyaçlara göre uyarlandığını güvence altına almak.

Kalite Kontrol Bölümünün diğer görevleri 6. Bölüm'de özetlenmiştir.

2.9 Üretim ve Kalite Kontrol Sorumluları ve ilgili yerlerde Kalite Güvence Sorumlusu veya Kalite Birimi Sorumlusunun özellikle kalite yönetim sisteminin tasarımı, etkin olarak uygulanması, izlenmesi ve sürdürülmesini içeren kalite ile ilgili olarak genellikle paylaştıkları veya birlikte gerçekleştirdikleri sorumlulukları bulunmaktadır. Bunlar, aşağıdaki hususları içerebilir:

- i. Yazılı prosedür ve diğer dökümanların yapılacak değişiklikler de olmak üzere onaylanması,
- ii. Üretim ortamının kontrol edilmesi ve izlenmesi,
- iii. Tesis hijyeni,
- iv. Süreç validasyonu,
- v. Eğitim,
- vi. Malzeme satıcılarının onaylanması ve izlenmesi,
- vii. Sözleşmeli (fason) üreticilerin ve diğer GMP ilişkili dış kaynaklı faaliyet sağlayıcıların onaylanması ve izlenmesi,
- viii. Malzeme ve ürünlerin depolama koşullarının belirlenmesi ve izlenmesi,
- ix. Kayıtların saklanması,
- x. İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerine uyumluluğun izlenmesi,
- xi. Ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin izlenmesi amacıyla denetleme ve araştırma yapılması, numune alınması,
- xii. Süreç performansı, ürün kalitesi ve kalite yönetim sistemi yönetim gözden geçirmelerine katılım sağlanması ve sürekli gelişimin desteklenmesi,

- xiii. Kalite sorunlarını uygun yönetim seviyesine çıkarmak için zamanında ve etkin bir iletişim ve üst seviyeye taşıma sürecinin var olmasının sağlanması.

Eğitim

2.10 Üretici, görevleri gereği (teknik bakım ve temizlik personeli dâhil) üretim ve depolama alanlarında veya kalite kontrol laboratuvarlarında bulunan tüm personel ve faaliyetleri ürün kalitesine etki edebilecek diğer personele eğitim sağlamalıdır.

2.11 İşe yeni alınan personel, kalite yönetim sistemi ve İyi Üretim Uygulamaları ile ilgili temel teorik ve pratik eğitimin yanı sıra, verilen göreve uygun olarak da eğitimler almalıdır. Ayrıca devam eğitimi de verilmeli ve verilen eğitimlerin uygulamadaki etkinliği düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Eğitim programları mümkünse hem Üretim Sorumlusu hem de Kalite Kontrol sorumlusu tarafından onaylanmalıdır. Eğitim kayıtları saklanmalıdır.

2.12 Kontaminasyon tehlikesi bulunan alanlarda (ör: temiz alanlar; son derece aktif, zehirli, bulaşıcı alanlar veya hassasiyet oluşturan maddelerin işlendiği alanlarda,) çalışan personele özel eğitim verilmelidir

2.13 Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel, mümkünse üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Eğer bu durum kaçınılmaz ise bu kişilere özellikle kişisel hijyen ve kendilerine verilen koruyucu kıyafetle ilgili olarak önceden yeterli bilgi verilmelidir. Bu kişiler yakinen takip edilmelidir.

2.14 Kalite Güvence kavramı ve bu kavramın anlaşılmasını, uygulanmasını ve geliştirilmesini kolaylaştıracak tüm önlemler, eğitim sürecinde kapsamlı olarak tartışılmalıdır.

Personel Hijyeni

2.15 İşletme içerisinde ayrıntılı hijyen programları oluşturulmalı ve değişik ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır. Bu programlar sağlık, hijyen uygulamaları ve personelin kıyafetleri ile ilgili kuralları içermelidir. Bu prosedürler görevleri gereği üretim veya kalite kontrol alanlarına giren tüm personel tarafından anlaşılmalı ve sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Hijyen programları, yönetim tarafından desteklenmeli ve eğitim sürecinde kapsamlı olarak tartışılmalıdır.

2.16 Tüm personel işe alınmalarını takiben sağlık kontrolünden geçirilmelidir. Ürün kalitesini olumsuz etkileyebilecek olan personel sağlık durumlarının üreticinin bilgisi dâhilinde olduğunu garanti eden talimatların bulundurulması üreticinin sorumluluğundadır. İlk sağlık kontrolünden sonra, iş ve/veya personel sağlığı için gerekli bu kontroller belirli aralıklarla yaptırılmalıdır.

2.17 Uygulanabildiği kadarıyla, bulaşıcı hastalığı veya vücudunun görünür kısımlarında açık yarası olan personelin veteriner tıbbi ürünlerin üretiminde yer almamasını garanti eden adımlar atılmalıdır.

2.18 Üretim alanlarına giren herkes, gerçekleştirilecek çalışmalara uygun koruyucu elbiseler giymelidir.

2.19 Üretim ve depolama alanlarında, yeme-içme, sakız çiğneme ve sigara içme veya yiyecek-içecek, sigara benzeri madde ve kişisel ilaç bulundurulması yasaklanmalıdır. Genel olarak, üretim alanlarında veya ürünün olumsuz şekilde etkilenebileceği diğer alanlarda hijyenik olmayan herhangi bir uygulama yasaklanmalıdır.

2.20 Uygulayıcının elleri ile muhafazasız ürün veya ürünle temas edecek araç gerecin herhangi bir parçası arasında doğrudan temastan kaçınılmalıdır.

2.21 Personele, el yıkama araç gereçlerini kullanmaları konusunda talimat verilmelidir.

2.22 Steril ilaçlar gibi özel ürün gruplarının üretimine ilişkin özel gereklilikler ‘‘Steril Tıbbi Ürünlerin Üretimi’’ başlıklı EK-1’de yer almaktadır.

Danışmanlar

2.23 Danışmanlar ilgilendikleri konuda tavsiyede bulunabilmek için yeterli akademik eğitim, pratik eğitim ve deneyime veya bunların herhangi bir kombinasyonuna sahip olmalıdır.

Danışmanların isim, adres, kalifikasyon ve kendilerinden sağlanan hizmetlerin şeklini gösteren kayıtlar saklanmalıdır.

BÖLÜM 3

BİNALAR VE DONANIMLAR

İlke

Binalar ve donanımlar, yapılacak işlemlere uygun şekilde konumlandırılmalı, tasarlanmalı, inşa edilmeli, uyarlanmalı ve bakımı yapılmalıdır. Binaların ve donanımların yerleşim planı ve tasarımı; hata riskini en aza indirmeyi amaçlamalı, çapraz kontaminasyon veya kir birikmesini ve genel olarak ürünlerin kalitesi üzerinde istenmeyen etkilerin oluşmasını önlemek için etkili temizlik ve bakım yapılmasına izin vermelidir.

Binalar

Genel

3.1. Binalar, üretimin güvence altına alınmasına yönelik önlemlerle birlikte değerlendirildiğinde malzeme veya ürünlerin kontaminasyonuna yol açan riskleri en aza indiren bir çevrede konumlandırılmalıdır.

3.2 Binaların bakımı, tamir ve bakım işlemlerinin ürünlerin kalitesine hiçbir zarar vermeyeceği garanti edilerek dikkatlice yapılmalıdır. Binalar uygun şekilde temizlenmeli ve mümkün olan yerlerde ayrıntılı olarak hazırlanmış yazılı talimatlara göre dezenfekte edilmelidir.

3.3 Aydınlatma, sıcaklık, rutubet ve havalandırma uygun olmalı ve hem tıbbi ürünlerin hem de donanımların üretim veya depolama sırasında düzgün çalışmasını doğrudan veya dolaylı olarak olumsuz bir şekilde etkilememelidir.

3.4 Binalar, böceklerin veya diğer hayvanların içeri girişine karşı en üst düzeyde koruma sağlayacak şekilde tasarlanmalı ve donatılmalıdır.

3.5 Yetkili olmayan kişilerin binaya girişini önlemek için gerekli adımlar atılmalıdır. Üretim, depolama ve kalite kontrol alanları, bu alanlarda çalışmayan personel tarafından geçiş yolu olarak kullanılmamalıdır.

Üretim Alanı

3.6 Çapraz kontaminasyon tüm ürünler için üretim tesislerinin uygun tasarımı ve işletilmesi yoluyla önlenmelidir. Çapraz kontaminasyonu önlemek için alınan önlemler riskler ile orantılı olmalıdır. Riskleri değerlendirmek ve kontrol etmek için Kalite Risk Yönetimi ilkeleri kullanılmalıdır.

Risk seviyesine bağlı olarak, bazı veteriner tıbbi ürünler tarafından taşınan riski kontrol etmek için üretim ve/veya ambalajlama işlemlerinde kullanılan bina ve donanımları ayırmak (dedike) gerekli olabilir.

Bir veteriner tıbbi ürün aşağıda açıklanan durumlar gibi risk taşıdığına, üretim için ayrılmış (dedike) tesisler gereklidir:

- i. Risk, operasyonel ve/veya teknik önlemler ile yeterince kontrol edilemediğinde,
- ii. Toksikolojik değerlendirmeden elde edilen bilimsel veriler kontrol edilebilir bir riski desteklemiyorsa (ör: beta laktamlar gibi son derece duyarlılık oluşturan malzemelerden kaynaklanan alerjenik potansiyel), veya
- iii. Toksikolojik değerlendirmeden elde edilen ilgili kalıntı limitlerinin valide bir analitik metod tarafından tatminkar şekilde tespit edilememesi.

Bölüm 5 ve Ek-2, Ek-3, Ek-4, Ek-5 ve Ek-6'da daha fazla bilgi bulunabilir.

3.7 Binalar tercihen, iş akış yönüne ve öngörölmüş temizlik düzeyinin sağlanmasına ilişkin mantıksal bir sırayla birbirine bağı alanlarda üretim yapılmasına izin verecek şekilde yerleştirilmelidir.

3.8 Yeterli çalışma ve süreç içi depolama alanları, farklı tıbbi ürünler veya bileşenler arasında karışıklık riskini azaltmak, çapraz kontaminasyondan kaçınmak ve herhangi bir üretim veya kontrol basamağındaki ihmal veya yanlış uygulama riskini azaltmak amacıyla donanım ve malzemelerin düzenli olarak ve mantıksal bir sırayla yerleştirilmesini mümkün kılmalıdır.

3.9 Başlangıç ve birincil ambalaj malzemeleri, ara ürün veya dökme (bulk) ürünlerin doğrudan ortama açık olduğı üretim alanlarında, iç yüzeyler (duvar, zemin ve tavanlar) düz olmalı, çatlak veya açık birleşme yerleri bulunmamalı, parçacıklı maddeler dökülmemeli ve kolay ve etkili bir şekilde temizlik yapılmasını ve gerektiğinde dezenfekte edilmesini mümkün kılmalıdır.

3.10 Boru tesisatı, aydınlatma cihazları, havalandırma noktaları ve diğ er hizmetler, temizlemesi zor olan oyukların oluşmasını önleyecek şekilde tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir. Bunlar, bakımlarının yapılabilmesi için mümkün olduğunca üretim alanlarının dışından ulaşılabilir konumda olmalıdırlar.

3.11 Boşaltma boruları yeterli boyutlarda olmalı ve kanalları tuzaklı olmalıdır. Mümkünse açık kanallardan kaçınılmalı ancak mümkün değilse, bu kanallar temizlik ve dezenfeksiyonu kolaylaştırmak için çok derin olmamalıdır.

3.12 Üretim alanları, hem kullanılan ürünlere ve bu ürünlerle yapılan işlemlere hem de dış çevreye zarar vermeyecek uygun hava kontrol tesisatlarıyla (sıcaklık ve gerektiğinde rutubet ve filtreleme de dâhil) etkin bir şekilde havalandırılmalıdır.

3.13 Başlangıç malzemelerinin tartılması genellikle böyle bir kullanım bu amaçla tasarlanmış ayrı bir tartım odasında yapılmalıdır

3.14 Toz oluşabilecek durumlarda (numune alınması, tartım, karıştırma ve üretim işlemleri, kuru ürünlerin ambalajlanması gibi) çapraz kontaminasyonu önlemek ve temizliğı kolaylaştırmak için özel önlemler alınmalıdır.

3.15 Veteriner tıbbi ürünlerin ambalajlandığı tesisler, karışmaları ve çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla özel olarak tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir

3.16 Özellikle on-line görsel kontrollerin yapıldığı yerler olmak üzere tüm üretim alanları çok iyi aydınlatılmalıdır.

3.17 Üretim için herhangi bir risk oluşturmaması kaydıyla üretim aşaması (in proses) kontroller, üretim alanı içinde gerçekleştirilebilir.

Depolama Alanları

3.18 Depolama alanları, çeşitli malzeme ve ürün gruplarının (başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemeleri; ara ürün, dökme (bulk) ürün ve bitmiş ürünler; karantina altındaki, piyasaya sürülen, reddedilen, iade edilen veya geri çekilen ürünler gibi) düzenli bir şekilde depolanmasını sağlayacak yeterli kapasiteye sahip olmalıdır.

3.19 Depolama alanları iyi depolama koşulları sağlanacak şekilde tasarlanmalı veya gerektiğinde uyarlanmalıdır. Bu alanlar, özellikle, temiz ve kuru olmalı, kabul edilebilir sıcaklık değerlerinde tutulmalıdır. Özel depolama koşullarının (sıcaklık ve nem gibi) gerektiği durumlarda ilgili koşullar sağlanmalı, kontrol edilmeli ve izlenmelidir.

3.20 Mal kabul ve gönderim yerleri, malzeme ve ürünleri olumsuz hava koşullarından korumalıdır. Mal kabul alanları ihtiyaç duyulduğunda, gelen malzeme kaplarının temizlenmesini mümkün kılacak şekilde tasarlanmalı ve donatılmalıdır.

3.21 Ayrı alanlarda depolayarak yapılan karantina durumlarında bu alanlar net bir şekilde işaretlenmeli ve bu alanlara giriş yetkili personel ile sınırlandırılmalıdır. Fiziksel karantinanın yerine kullanılan her sistem, aynı derecede güvenlik sağlamalıdır.

3.22 Normalde başlangıç maddeleri için ayrı bir “numune alma” alanı bulunmalıdır. Numune alımı depolama alanında yapılıyorsa bu işlem kontaminasyon veya çapraz kontaminasyonu önleyecek şekilde yapılmalıdır.

3.23 Reddedilen, geri çekilen veya iade alınan malzeme veya ürünler için ayrı depolama alanları sağlanmalıdır.

3.24 Yüksek aktiviteye sahip malzeme veya ürünler güvenli ve korumalı olarak depolanmalıdır.

3.25 Basılı ambalaj malzemeleri, tıbbi ürünlerin uygunluğu açısından kritik olarak değerlendirilir, bu nedenle bu malzemelerin güvenli ve korumalı bir şekilde depolanması konusuna özel önem verilmelidir.

Kalite Kontrol Alanları

3.26 Normalde Kalite Kontrol Laboratuvarları üretim alanlarından ayrılmalıdır. Bu durum özellikle birbirinden de ayrılması gereken biyolojik madde kontrol ve mikrobiyolojik kontrol laboratuvarları için oldukça önemlidir.

3.27 Kontrol laboratuvarları, gerçekleştirilecek işlemlere uygun şekilde tasarlanmalıdır. Karışıklık ve çapraz kontaminasyonun önüne geçilebilmesi için yeterli alan sağlanmalıdır. Numuneler ve kayıtlar için uygun yeterli depo alanı bulunmalıdır.

3.28 Hassas cihazları titreşim, elektriksel etkileşim, nem gibi etkenlerden korumaya yönelik ayrı odalar gerekebilir.

3.29 Biyolojik numuneler gibi özel maddelerin kullanıldığı laboratuvarlarda özel gereklilikler söz konusudur.

Yardımcı Alanlar

3.30 Dinlenme odaları ve kantinler diğer alanlardan ayrı olmalıdır.

3.31 Kıyafet değiştirme, duş ve tuvalet bölümleri kolay erişilebilir ve kullanıcı sayısına uygun miktarda olmalıdır. Tuvaletler, üretim veya depolama alanları ile doğrudan bağlantılı olmamalıdır.

3.32 Bakım atölyeleri üretim alanlarından mümkün olduğunca ayrı olmalıdır. Yedek parça ve aletlerin üretim alanlarında saklanması durumunda, bu parça ve aletler, bu amaçla ayrılmış oda veya dolaplar içerisinde saklanmalıdır.

3.33 Hayvan barınakları, ayrı giriş (hayvan girişi) ve ayrı havalandırma tesisatları ile diğer alanlardan iyice ayrılmış (izole edilmiş) olmalıdır.

Donanımlar

3.34 Üretim donanımları, kullanım amacına uygun bir şekilde tasarlanmalı, yerleştirmeli ve bakımı yapılmalıdır.

3.35 Bakım ve onarım işlemleri ürün kalitesine yönelik hiçbir bir tehlike oluşturmamalıdır.

3.36 Üretim donanımları kolay ve tamamen temizlenebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Bu donanımlar, ayrıntılı olarak yazılmış prosedürlere göre temizlenmeli ve yalnızca temiz ve kuru koşullarda saklanmalıdır.

3.37 Yıkama ve temizlik donanımları kontaminasyon kaynağı teşkil etmeyecek şekilde seçilmeli ve kullanılmalıdır.

3.38 Donanımlar her türlü hata ve kontaminasyon riskini önleyecek şekilde yerleştirilmelidir.

3.39 Üretimde kullanılan donanımlar, ürün için herhangi bir tehlike yaratmamalıdır. Ürün ile temas eden donanım parçaları, ürün kalitesini etkileyecek dolayısıyla ürüne zarar verecek ölçüde etkileşime giren, madde salan veya emici özellikte olmamalıdır.

3.40 Üretim ve kontrol işlemleri için uygun aralıkta ve uygun hassasiyette ölçüm yapan terazi ve ölçüm cihazları mevcut olmalıdır.

3.41 Ölçüm, tartım, kayıt ve kontrol donanımları kalibre edilmeli ve belirli aralıklarla uygun yöntemlerle kontrol edilmelidir. Bu gibi testlere ilişkin kayıtlar saklanmalıdır

3.42 Sabit boru tesisatları, uygun olan yerlerinde içeriğini ve akış yönünü açıkça gösterecek şekilde etiketlenmelidir.

3.43 Distile, deiyonize ve uygunsa diğer su tesisatı, mikrobiyolojik kontaminasyon eylem limitleri ve alınacak önlemler hakkında detaylı bilgi veren yazılı prosedürlere göre temizlenmelidir.

3.44 Mümkünse, bozuk donanımlar üretim veya kalite kontrol alanlarından çıkarılmalı veya en azından bozuk olduğuna dair açık bir uyarı etiketi ile etiketlenmelidir.

BÖLÜM 4

DOKÜMANTASYON

İlke

İyi dokümantasyon kalite güvence sisteminin önemli bir bölümünü oluşturur ve GMP gerekliliklerine uygun hareket etmenin anahtarıdır. Kullanılan çeşitli doküman ve ortam türleri, üreticinin Kalite Yönetim Sistemi'nde tam olarak açıklanmalıdır.

Dokümantasyon, kâğıt esaslı, elektronik veya fotoğrafik ortamlar olmak üzere çeşitli şekillerde yapılabilir.

Kullanılan dokümantasyon sisteminin temel hedefi; tıbbi ürünlerin kalitesini her yönüyle doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen tüm faaliyetleri belirlemek, kontrol etmek, izlemek ve kaydetmek olmalıdır. Kalite Yönetimi Sistemi, gerekliliklerin sürekli olarak uygulandığını gösteren çeşitli işlemlere ve tüm gözlemlerin değerlendirmelerine ait kayıtları sağlamanın yanı sıra, gerekliliklere ilişkin ortak bir anlayışın oluşmasını kolaylaştıran yeterli öğretici ayrıntıya yer vermelidir.

GMP uygunluğunun sağlanması ve kayıt altına alınması için kullanılan başlıca iki tip dokümantasyon mevcuttur. Bunlar: talimatlar (yönergeler, gereklilikler) ve kayıtlar/raporlar. Belge tipine göre uygun İyi Dokümantasyon Uygulamaları kullanılmalıdır.

Dokümanların doğruluğu, bütünlüğünü, kullanılabilirliğini ve okunabilirliğini sağlamak için uygun kontroller yapılmalıdır. Talimatların yer aldığı dokümanlar, hatasız ve yazılı olarak bulunmalıdır. “Yazılı” terimi, verilerin insanlar tarafından okunabilir şekle dönüştürüldüğü bir ortamda dokümante edildiği veya kaydedildiği anlamına gelmektedir.

Gerekli GMP Dokümanları (türe göre):

Üretim Yeri Ana Dosyası: Üreticinin GMP ile ilgili aktivitelerini açıklayan bir belge.

Talimat (yönergeler veya gereklilikler) türü:

Spesifikasyonlar: Üretim sürecinde kullanılan veya elde edilen ürünler ile malzemelerin uymak zorunda olduğu gereklilikleri ayrıntılı olarak tanımlar. Kalite değerlendirmesi için esas teşkil eder.

Üretim Formülü, İşleme, Ambalajlama ve Test Etmeye Yönelik Talimatlar: Kullanılacak tüm başlangıç maddeleri, donanım ve bilgisayarlı sistemlerle ilgili ayrıntılara yer verir. Süreçler, ambalajlama, numune alma ve test etmeye yönelik tüm talimatları ayrıntılı olarak açıklar. Üretim aşaması kontrolleri ve kullanılacak süreç analiz teknolojileri gerekli yerlerde kabul kriterleriyle birlikte ayrıntılı olarak sunulmalıdır.

Prosedürler: (Standart İşlem Prosedürleri, SOP) belirli işlemlerin gerçekleştirilmesine yönelik yönergeleri verir.

Protokoller: Bazı gizli işlemlerin gerçekleştirilmesine ve kayıt altına alınmasına yönelik talimatları verir.

Teknik anlaşmalar: Dış kaynaklı hizmetler için sözleşmeyi verenler ve alanlar arasında yapılır.

Kayıt/Rapor türü:

Kayıtlar: faaliyetler, etkinlikler, araştırmalar gibi gerçekleştirilen çeşitli eylemlerde talimatlara uyulduğunun gösteren veya üretilmiş seri durumunda dağıtımı da dâhil olmak üzere her bir ürün serisinin geçmişine ilişkin kanıtlar sağlar. Kayıtlar, diğer kayıtların oluşturulmasında kullanılan ham veriyi içerir. Elektronik kayıtlar için belirli kullanıcılar, hangi verilerin ham veri olarak kullanılacağına karar vermelidir. En azından, kalite kararlarında esas olarak alınan tüm veriler ham veri olarak tanımlanmalıdır.

Analiz Sertifikaları: ürünler veya malzemelerden alınan numunelere ait test sonuçlarının, belirtilen bir spesifikasyona uygunluğa yönelik değerlendirmesiyle birlikte özetini sunar.

Dokümantasyon alternatif olarak, onaylı pazarlama izni dosyası uyarınca, tamamen veya kısmen, süreç analiz teknolojisi (PAT), parametre veya ölçülerden elde edilen gerçek zamanlı verilerin değerlendirilmesi temelinde yapılabilir

Raporlar: Özel çalışmaların, projelerin veya araştırmaların gerçekleştirildiğini elde edilen sonuçlar, tartışma ve tavsiyelerle birlikte dokümanlar.

Dokümanların Oluşturulması ve Kontrolü

4.1 Tüm doküman türleri tanımlanmalı ve bunlara bağlı kalınmalıdır. Gereklilikler, tüm doküman ortam türü formları için aynı şekilde geçerlidir. Karmaşık sistemlerin anlaşılması, uygun bir şekilde dokümante edilmesi, valide edilmesi ve bu doğrultuda gerekli kontrollerin yapılması gerekir. Birçok belge (talimatlar ve/veya kayıtlar) hibrid şekilde, yani bazıları kâğıt esaslı ve bazıları elektronik ortamda olabilir. Hem hibrid hem de homojen sistemler için, ana dokümanlar, resmi kopyalar, bilgi işleme ve kayıtlara ait ilişkiler ve kontrol önlemlerinin belirtilmesi gerekir. Şablonlar, formlar ve ana dokümanlar gibi elektronik dokümanlara yönelik uygun kontroller yapılmalıdır. Saklama süresi boyunca kayıtların bütünlüğünü sağlamak için uygun kontroller gerçekleştirilmelidir.

4.2 Dokümanlar dikkatle tasarlanmalı, hazırlanmalı, incelenmeli ve dağıtılmalıdır. Bu dokümanlar, Gerekli hallerde, Ürün Spesifikasyon Dosyaları ile Üretim ve Pazarlama İzni dosyalarının ilgili kısımlarıyla uyumlu olmalıdır. Çalışma dokümanlarının ana dokümanlar

üzerinden yeniden oluşturulmasında bu süreç boyunca hiç bir hata oluşumuna izin verilmemelidir.

4.3 Talimatların yer aldığı dokümanlar, ilgili ve yetkili kişiler tarafından onaylanmalı ve imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Dokümanlar açık ve net bir içeriğe sahip olmalı ve tek başına tanımlanabilmelidir. Dokümanların geçerlilik tarihi belirtilmelidir.

4.4 Talimatların yer aldığı dokümanlar düzenli bir sıraya göre dizilmeli ve kolay kontrol edilebilmelidir. Dokümanların biçimi ve dili kullanım amaçlarına uygun olmalıdır. Standart İşlem Prosedürleri, Çalışma Talimatları ve Yöntemleri emir kipinde yazılmalıdır.

4.5 Kalite Yönetimi Sistemi dâhilindeki dokümanlar düzenli olarak gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir.

4.6 Dokümanlar el yazımı olmamalıdır ancak dokümanların veri girilmesini gerektirdiği durumlarda ilgili girişler için yeterli boşluk bırakılmalıdır.

İyi Dokümantasyon Uygulamaları

4.7 El yazısı ile yapılan veri girişleri açık, okunaklı ve silinmeyecek bir şekilde yapılmalıdır.

4.8 Kayıtlar her eylemin gerçekleştiği anda ve veteriner tıbbi ürünlerin üretimine ilişkin tüm önemli faaliyetler izlenebilecek şekilde tutulmalı veya tamamlanmalıdır.

4.9 Bir belgedeki veri girişi üzerinde yapılan tüm değişiklikler imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Bu değişiklik, esas bilginin okunmasına izin vermelidir. Uygun olan durumlarda bu değişikliğin nedeni kaydedilmelidir.

Dokümanların Saklanması

4.10 Her bir üretim faaliyetiyle ilgili hangi kayıtların olduğu ve bu kayıtların nerede bulunduğu net bir şekilde tanımlanmalıdır. Saklama süresi boyunca kayıtların bütünlüğünü sağlamak için güvenlik kontrolleri yapılmalı ve uygun olduğunda bu kontroller valide edilmelidir.

4.11 Seri dokümantasyonunda, daha uzun süreli olan geçerli olmak üzere, ilgili serinin son kullanım tarihinden itibaren bir yıl veya bu serinin Sorumlu Yönetici tarafından onaylanmasını takiben en az beş yıl süreyle saklanmasını içeren özel gereklilikler uygulanır. Seri dokümanları, araştırma amaçlı veteriner tıbbi ürünler için serinin kullanıldığı son klinik çalışmanın tamamlanmasını veya resmi olarak sona ermesini takiben en az beş yıl süreyle saklanmalıdır. Dokümanların saklanmasına ilişkin diğer gereklilikler, belirli ürün türleri (örneğin, ileri tıbbi tedavi ürünleri) ile ilgili mevzuatta tanımlanabilir ve belirli dokümanların daha uzun süreli saklanması gerektiğini belirtebilir.

4.12 Diğer dokümantasyon türleri için saklama süresi, dokümantasyonun desteklediği ticari faaliyete bağlı olacaktır. Pazarlama İzni bilgilerini destekleyen ham verileri (ör: validasyon veya

stabilite ile ilgili) de içeren kritik dokümantasyonlar, izin geçerli olduğu süre boyunca saklanmalıdır. Mevcut verilerin bir takım yeni veriler tarafından geçersiz kılındığı durumlarda belirli dokümanların (ör: validasyon raporları veya stabilite raporlarını destekleyen ham veriler) geri çekilmesi uygun görülebilir. Bu işlemin gerekçesi dokümante edilmeli ve seri dokümanların saklanması yönelik gereklilikleri dikkate alınmalıdır; örneğin, süreç validasyon verileri konusunda, bu verilerin beraberindeki ham veriler, en az, bu validasyon uygulamasına istinaden serbest bırakılan tüm seri kayıtlarının süresi kadar saklanmalıdır.

Aşağıdaki bölümde, gerekli dokümanlarla ilgili bazı örnekler yer almaktadır. Kalite yönetimi sistemi, ürün kalitesinin ve insan, hayvan güvenliğinin sağlanması için gerekli tüm dokümanları tanımlamalıdır.

Spesifikasyonlar

4.13 Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemeleri ile bitmiş ürünler için usulünce onaylanmış ve tarih atılmış spesifikasyonlar bulunmalıdır.

Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemeleri için spesifikasyonlar

4.14 Başlangıç maddeleri ve birincil veya baskılı ambalaj malzemelerine yönelik spesifikasyonlar, varsa aşağıdaki referansları içermeli veya sağlamalıdır:

- a) Aşağıdakileri kapsayacak şekilde malzemelerin tanımlanması:
 - Belirlenen isim ve dâhili referans kodu;
 - Varsa, farmakope monografına atıf;
 - Onaylanmış tedarikçiler ve mümkünse malzemenin asıl üreticisi;
 - Basılı malzemelerin bir örneği.
- b) Numune alma ve test etmeye ilişkin talimatlar,
- c) Kabul limitleriyle birlikte niteliksel ve niceliksel gereklilikler,
- d) Saklama koşulları ve önlemler,
- e) Yeniden inceleme öncesi azami saklama süresi.

Ara ve dökme (bulk) ürünler için spesifikasyonlar

4.15 Ara ve dökme (bulk) ürünler bir başka yerden satın alınmış veya gönderilmiş ise veya ara ürüne ilişkin olarak elde edilen veriler bitmiş ürünün değerlendirilmesinde kullanılıyorsa, ara ürün veya dökme (bulk) ürün spesifikasyonları mevcut olmalıdır. Bu ürünlere yönelik spesifikasyonlar, mümkünse başlangıç maddelerine veya bitmiş ürünlere yönelik spesifikasyonlar ile benzer olmalıdır.

Bitmiş ürünler için spesifikasyonlar

4.16 Bitmiş ürünlere yönelik spesifikasyonlar aşağıdakileri içermeli veya bunlara atıfta bulunmalıdır:

- a) Ürünün belirlenen ismi ve gerektiği yerde referans kodu,
- b) Ürün formülü,
- c) Farmasötik şeklin tanımlanması ve ambalaj ayrıntılarının,
- d) Numune alma ve test etmeye ilişkin talimatlar,
- e) Kabul sınırlarıyla birlikte nitel ve nicel gereklilikler,
- f) Gerektiği durumda, saklama koşulları ve taşımaya yönelik özel önlemler,
- g) Raf ömrü.

Üretim Formülü ve İşlem Talimatları

Üretilen her bir ürün ve seri boyutu için Onaylı ve yazılı üretim formülü ve işlem talimatları bulunmalıdır.

4.17 Üretim formülü şunları içermelidir:

- a) Spesifikasyona ilişkin ürün referans kodu ile birlikte ürünün adı,
- b) Farmasötik şekil, ürün etkinliği ve seri boyutunun tanımlanması,
- c) Her birinin miktarının belirtildiği kullanılacak tüm başlangıç maddelerinin bir listesi; üretim sürecinde yok olabilecek tüm maddeler belirtilmelidir,
- d) Kabul edilebilir sınırlar dâhilinde beklenen nihai verime ve gerektiği yerde, ilgili ara verimlere yönelik bir açıklama.

4.18 Üretim süreci talimatları şunları içermelidir:

- a) İşlem yeri ve kullanılacak temel donanıma yönelik bir bildirim,
- b) Kritik donanımların hazırlanmasında kullanılacak yöntemler (temizlik, montaj, kalibrasyon, sterilizasyon) veya bu yöntemlere yapılan atıflar,
- c) Donanım ve çalışma alanının, planlanan işlem için gerekli olmayan önceki ürün, doküman veya malzemelerden temizlendiği ve donanımların temiz ve kullanım için hazır olduğuna dair kontroller,
- d) Üretim sürecinin adım adım ayrıntılı talimatları [örneğin, malzemelerin kontrolü, ön işlemler, malzemelerin eklenme sırası, kritik süreç parametreleri (zaman, sıcaklık vb.),
- e) Sınırlarıyla birlikte tüm üretim aşaması kontrollerine ilişkin talimatlar,
- f) Uygun görülüyorsa kap, etiketleme ve özel saklama koşulları da dâhil olmak üzere, ara ürünlerin depolanmasına ilişkin gereklilikler,
- g) Uyulması gereken tüm özel önlemler.

Ambalajlama Talimatları

4.19 Her bir ürün, ambalaj boyutu ve türü için onaylı ambalajlama talimatları bulunmalıdır. Bu talimatlar aşağıdakileri içermeli veya bunlara atıfta bulunmalıdır:

- a) Ara ürün ve bitmiş ürünün seri numarası da dâhil olmak üzere ürünün adı,
- b) Ürünün farmasötik şekli ve uygun olduğunda, etkisinin tanımlanması,

- c) Son kaptaki ürün sayısı, ağırlık veya hacim olarak ifade edilen ambalaj boyutu,
- d) Her ambalaj malzemesine ait spesifikasyona ilişkin kod veya referans numarasıyla birlikte boyutları, miktarları ve türleri de dâhil olmak üzere gerekli tüm ambalaj malzemelerinin tam bir listesi,
- e) Uygun olduğu durumda, ilgili basılı ambalaj malzemesinin bir örneği veya kopyası ve ürünün seri numarası referansları ve raf ömrü bilgilerinin nereye konulacağını gösteren örnekler,
- f) Donanım ve çalışma alanının, planlanan ambalajlama işlemleri (hat temizliği) için gerekli olmayan önceki ürün, doküman veya malzemelerden temizlendiğine ve donanımın temiz ve kullanım için hazır olduğuna kontrolleri,
- g) İşlemler başlamadan önce, hattın temizliğini anlamak için alanın ve donanımın dikkatle incelenmesi de dâhil olmak üzere, uyulması gereken tüm özel önlemler,
- h) Önemli tüm yardımcı işlemler ve kullanılacak donanımın da dâhil olmak üzere ambalajlama işleminin tanımlanması,
- i) Numune alma talimatları ve kabul sınırlarıyla birlikte üretim aşaması kontrollerine yönelik ayrıntılar.

Seri İşlem Kaydı

4.20 Seri İşlem Kaydı, işlenen her bir seri için tutulmalıdır. Bu kayıt mevcut, onaylı Üretim Formülü ve İşlem Talimatlarının ilgili bölümlerine dayanmalı ve aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- a) Ürün adı ve seri numarası,
- b) Üretimin başlama, önemli ara aşamalar ve bitiş zamanına ilişkin tarih ve saatler,
- c) Sürecin önemli her bir adımını gerçekleştiren kişinin/kişilerin kimliği (isimlerinin baş harfleri) ve uygun olduğunda, bu işlemleri kontrol eden kişilerin isimleri,
- d) Her bir başlangıç maddesinin gerçekten tartılan miktarı (geri kazanılmış ya da yeniden işlenmiş maddenin seri numarası ve miktarı da dâhil olmak üzere) yanı sıra seri numarası ve/veya analitik kontrol numarası,
- e) İlgili herhangi bir işlem uygulaması veya etkinliği ile kullanılan temel donanım,
- f) Üretim aşaması kontrollerinin kaydı ve bu kontrolleri yapan kişinin/kişilerin isimlerinin baş harfleri ve elde edilen sonuçlar,
- g) Üretimin farklı ve ilgili aşamalarında elde edilen ürün verimi,
- h) Üretim Formülü ve İşlem Talimatları'ndan herhangi bir şekilde sapmaya ilişkin imzalı onay ile birlikte detayların da belirtildiği özel sorunlar hakkında notlar,
- i) İşlem faaliyetlerinden sorumlu kişinin onayı.

Not: Otomatik olarak oluşturulan raporlar valide bir sürecin sürekli olarak izlendiği ve denetlendiği durumlarda uygunluk özetleri ve istisnai/spesifikasyon dışı veri raporları ile sınırlı kalabilir.

Seri Ambalajlama Kaydı

4.21 İşlenen her bir seri veya seri bölümü için Seri Ambalajlama Kaydı tutulmalıdır. Bu kayıt, Ambalajlama Talimatlarının ilgili bölümlerine dayanmalıdır.

Seri ambalajlama kaydı aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- a) Ürünün adı ve seri numarası,
- b) Ambalajlama faaliyetlerine ilişkin tarih(ler) ve saatler,
- c) Sürecin önemli her bir adımını gerçekleştiren kişinin/kişilerin kimliği (isimlerinin baş harfleri) ve uygun olduğunda, bu işlemleri kontrol eden kişilerin isimleri,
- d) Üretim aşaması kontrollerinin sonuçları da dâhil olmak üzere, tanıma ve ambalajlama talimatlarıyla uygunluk kontrollerinin kayıtları,
- e) Kullanılan donanım ve ambalajlama hatlarına ilişkin referanslar dâhil olmak üzere, gerçekleştirilen ambalajlama işlemlerinin detayları,
- f) Mümkün olduğunda, seri kodlama örnekleri, son kullanma tarihi ve diğer ilave üst baskıları da içeren kullanılan basılı ambalaj malzemelerinin numuneleri,
- g) Ambalajlama Talimatları'ndan herhangi bir şekilde sapmanın İmza ile onaylandığı herhangi bir özel sorun veya olağandışı olaya ait detaylı notlar,
- h) Gerekli mutabakatın sağlanabilmesi için, tüm basılı ambalaj malzemeleri ve çıkarılan, kullanılan, imha edilen veya stoklara geri gönderilen dökme (bulk) ürünlerin miktarları, referans numarası ve tanımı ile elde edilen ürünlerin miktarları. Ambalajlama esnasında sağlam elektronik kontrollerin yapıldığı durumda bu bilginin dâhil edilmeyişi kabul edilebilir,
- i) Ambalajlama işlemlerinden sorumlu kişinin onayı.

Prosedürler ve kayıtlar

Alındı Belgesi

4.22 Her bir başlangıç maddesi (dökme ürün, ara ürün veya bitmiş ürünler de dâhil olmak üzere), birincil, ikincil ve basılı ambalaj malzemesinin her bir sevkiyatının alınması için yazılı prosedürler ve kayıtlar olmalıdır.

4.23 Alındı belgesi kayıtları aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- a) Malzemenin alındı belgesi ve kaplardaki adı,
- b) Malzemenin "kurum-içi" adı ve/veya kodu (a maddesinden farklıysa)
- c) Alındı belgesi tarihi,
- d) Tedarikçinin adı ve üreticinin adı,
- e) Üreticinin seri ve referans numarası,
- f) Teslim alınan toplam kap miktarı ve sayısı,
- g) Teslim alındıktan sonra verilen seri numarası,
- h) Konuyla ilgili düşünceler.

4.24 Uygun görüldüğü şekilde, başlangıç maddeleri, ambalajlama malzemeleri ve diğer malzemelerin kurum içi etiketlenmesi, karantinaya alınması ve depolanmasına ilişkin yazılı prosedürler bulunmalıdır.

Numune alma

4.25 Malzemelerin kontaminasyonunu ve niteliğinin bozulmasını önlemek için, kullanılacak yöntem ve donanımları, alınacak numune miktarı ve uyulacak özel önlemleri de içeren yazılı numune alma prosedürleri bulunmalıdır.

Test etme

4.26 Üretimin farklı aşamalarındaki malzeme ve ürünlerin test edilmesine ilişkin, kullanılacak metotları ve donanımları tanımlayan yazılı prosedürler bulunmalıdır. Gerçekleştirilen testler kaydedilmelidir.

Diğer

4.27 Malzeme ve ürün, özellikle de bitmiş ürünün Sorumlu Yönetici tarafından satış izni onayı için yazılı serbest bırakma ve reddetme prosedürleri mevcut bulunmalıdır. Sorumlu Yönetici tüm kayıtlara erişebilmelidir. Önemli veriler üzerindeki özel gözlemleri ve tüm değişiklikleri gösterecek bir sistem kullanılmalıdır.

4.28 Gerektiğinde herhangi bir serinin geri çekilmesini kolaylaştırmak için bir ürünün her bir serisine ait dağıtım kayıtları saklanmalıdır.

4.29 Uygun olan durumlarda, aşağıdaki örneklere ait yazılı politika, prosedür, protokol, rapor ve gerçekleştirilen eylemler ile varılan sonuçlara ait kayıtlar bulunmalıdır:

- Üretim süreçleri, donanım ve sistemlerin validasyonu ve kalifikasyonu,
- Donanımların montaj ve kalibrasyonu,
- Teknoloji transferi,
- Bakım, temizlik ve sanitasyon,
- İmza listeleri, GMP ve teknik konularda eğitim, kıyafet ve hijyen ile eğitimin etkinliğinin doğrulanması da dâhil olmak üzere personelle ilgili konular,
- Çevresel izleme,
- Haşere denetimi,
- Şikâyetler,
- Geri çekmeler,
- İadeler,
- Değişiklik kontrolü,
- Sapmalara ve uyumsuzluklara yönelik araştırmalar,
- İç kalite/GMP uygunluk denetimleri,
- Uygun olduğu durumlarda kayıt özetleri (örneğin, ürün kalite incelemesi),

- Tedarikçiye yönelik denetimler.

4.30 Üretim ve test donanımlarının temel öğelerine yönelik açık işlem prosedürleri bulunmalıdır.

4.31 Temel veya kritik analitik testler, üretim donanımları ve ürünlerin işlem gördüğü üretim alanlara dair günlük kayıt defterleri (logbook) tutulmalıdır. Bu defterler, alanların tüm kullanımını, donanım/yöntem, kalibrasyon, bakım, temizlik veya onarım işlemlerinin tarihleri ve işlemleri gerçekleştiren kişilerin kimlikleri de dâhil olmak üzere, mümkünse kronolojik sırayla kaydedilmesinde kullanılmalıdır.

4.32 Kalite Yönetim Sistemi dâhilindeki dokümanların bir envanteri (sayım defteri) tutulmalıdır.

BÖLÜM-5

ÜRETİM

İlke

Üretim işlemleri açıkça tanımlanmış prosedürleri takip etmelidir. Bunlar gerekli kalitede ürünlerin elde edilmesi için İyi Üretim Uygulamaları ilkelerine uymak ve ilgili üretim ve pazarlama izinlerine uygun olmak zorundadır.

Genel

5.1 Üretim tecrübeli kişiler tarafından gerçekleştirilmeli ve gözetlenmelidir.

5.2 Malzeme ve ürünlerin; teslim alma ve karantina, numune alma, depolama, etiketleme, tartma, işleme, ambalajlama ve dağıtım gibi tüm işlemleri yazılı prosedürler veya talimatlara göre yapılmalı ve gereken yerlerde kaydedilmelidir.

5.3 Gelen tüm malzemeler, sevkedilen malın istenen siparişi karşıladığını garanti etmek için kontrol edilmelidir. Kaplar gerekli yerlerde temizlenmeli ve gerektiğinde reçete edilen veri ile etiketlenmelidir.

5.4 Kaplardaki hasar ve malzemenin kalitesini kötü etkileyecek diğer tüm problemler araştırılmalı, kaydedilmeli ve Kalite Kontrol Birimine bildirilmelidir.

5.5 Gelen malzemeler ve bitmiş ürünler teslim alındıktan veya işlendikten hemen sonra kullanım veya dağıtım için serbest bırakılincaya kadar fiziksel veya idari olarak karantina altına alınmalıdır.

5.6 Satın alınan ara ürün ve dökme (bulk) ürünler teslim alınırken, sanki onlarda başlangıç maddeleriymiş gibi işlem görmelidir.

5.7 Tüm malzemeler ve ürünler, üretici tarafından belirlenmiş uygun koşullarda ve serilerin ayırımına ve stok çevrimine izin vermek için düzenli bir şekilde depolanmalıdır.

5.8 Kabul edilebilir sınırlar dışında hiçbir tutarsızlık olmadığı garanti etmek için gerekli verim kontrolleri ve miktarların uzlaştırması gerçekleştirilmelidir.

5.9 Farklı ürünlerin işlemleri, hiçbir karışıklık veya çapraz kontaminasyon riski olmadığı sürece, eş zamanlı veya ardışık olarak aynı oda içinde gerçekleştirilmemelidir.

5.10 Tüm işleme aşamalarında, ürünler ve malzemeler mikrobiyal ve diğer kontaminasyondan korunmalıdır.

5.11 Kuru malzemeler ve ürünlerle çalışıldığı zaman, toz oluşumunu ve yayılmasını engellemek için özel önlemler alınmalıdır. Bu durum özellikle yüksek aktiviteye sahip veya duyarlılık oluşturan maddelerle çalışılırken uygulanmalıdır.

5.12 İşlemler süresince tüm zamanlarda, tüm malzemeler, dökme (bulk) ürün kapları, donanımın önemli parçaları ve uygun yerlerde kullanılan odalar etiketlenmeli veya işlem gören ürün veya malzemenin bir göstergesiyle, etki gücüyle (uygulanabilen yerlerde) ve seri numarasıyla tanımlanmalıdır. Uygulanabilen yerlerde, bu gösterge aynı zamanda üretim aşamasını da belirtmelidir.

5.13 Kaplar, donanım veya tesislere uygulanan etiketler açık, net ve firmaca kabul edilen biçimde olmalıdır. Etiketlerin üzerindeki ifadeler ek olarak, durum gösteren renkler kullanılması (ör: karantinada, kabul edildi, reddedildi, temiz vb.) genellikle faydalı olur.

5.14 Ürünlerin bir alandan bir diğerine taşınması için kullanılan boru hatlarının ve diğer donanım parçalarının doğru şekilde bağlandığını garanti etmek için kontroller gerçekleştirilmelidir.

5.15 Talimatlardaki veya prosedürlerdeki herhangi bir sapmadan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bir sapma oluşursa yetkili bir kişi tarafından, mümkünse Kalite Kontrol Biriminin de katılımıyla yazılı olarak onaylanmalıdır.

5.16 Üretim tesislerine erişim yetkili personelle sınırlandırılmalıdır.

Üretimde Çapraz Kontaminasyonun Önlenmesi

5.17 Normalde, veteriner tıbbi ürünlerin üretimi amacıyla kullanılan alan ve donanımlarla tıbbi olmayan ürünlerin üretiminden kaçınılmalıdır, ancak, gerekçelendirilen yerlerde, tıbbi ürünlerle çapraz kontaminasyonu önlemek için aşağıda ve Bölüm-3'de açıklanan tedbirlerin uygulanabildiği yerlerde izin verilebilir. Tıbbi ürünlerin üretimi ve/veya depolanma için kullanılan alanlarda pestisitler (bunların tıbbi ürünlerin üretimi için kullanıldığı yerler hariç) ve herbisitler gibi teknik zehirlerin üretimine ve/veya depolanmasına izin verilmemelidir.

5.18 Başlangıç maddesi veya ürünün bir başka madde veya ürün ile kontaminasyonu önlenmelidir. Etkin maddelerden, diğer başlangıç maddelerinden, işlem gören ürünlerden, donanım üzerindeki kalıntılardan ve çalışanların giysilerinden ileri gelen toz, gaz, buhar, aerosoller, genetik maddeler ve organizmaların kontrol edilemeyen salınımından kaynaklanan bu kaza sonucu çapraz kontaminasyon riski değerlendirilmelidir. Bu riskin önemi, kontaminantın niteliğine ve kontamine olan ürüne göre değişir. Çapraz kontaminasyon olasılığının en önemli olduğu ürünler enjeksiyon yoluyla uygulananlar ve uzun süre uygulanan ilaçlardır. Ancak, kontaminasyonun niteliğine ve boyutuna bağlı olarak tüm ürünlerin kontaminasyonu hasta güvenliği için bir risk teşkil eder.

5.19 Çapraz kontaminasyon Bölüm 3'de belirtildiği şekilde bina ve donanımların tasarımına dikkat edilerek önlenmelidir. Bu durum, süreç tasarımına ve çapraz kontaminasyon riskini

kontrol altında tutmak için uygulanacak etkili ve tekrarlanabilir temizlik süreçleri dâhil ilgili teknik veya organizasyonel tedbirlere dikkat edilerek desteklenmelidir.

5.20 Üretilmiş ürünlerin oluşturduğu çapraz kontaminasyon risklerini değerlendirmek ve kontrol etmek için, bir potansiyel ve toksikolojik değerlendirmeyi de içeren bir Kalite Risk Yönetimi süreci kullanılmalıdır. Aynı zamanda, tesis/ekipman tasarımı ve kullanımı, personel ve malzeme akışı, mikrobiyolojik kontroller, etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri, süreç özellikleri, temizlik süreçleri ve ürün değerlendirmelerinden belirlenen ilgili limitlere ilişkin analitik yeteneklerin dâhil olduğu faktörler de dikkate alınmalıdır. Kalite Risk Yönetimi sürecinin çıktısı, tesisler ve donanımın belirli bir ürün veya ürün grubuna ayrılması (dedike) gerekliliğinin ve boyutunun belirlenmesi için temel olmalıdır. Bu, ürüne temas eden spesifik parçaların ayrılmasını (dedike) veya tüm üretim tesisinin ayrılmasını içerebilir. Bir çoklu ürün tesisinde üretim faaliyetlerinin ayrılmış, kendinden sınırlandırılmış bir üretim alanıyla sınırlı tutulması (savunulabilen yerlerde) kabul edilebilir.

5.21 Kalite Risk Yönetimi sürecinin çıktısı, çapraz kontaminasyon riskini kontrol etmek için gereken teknik ve organizasyonel önlemlerin boyutunun belirlenmesi için temel olmalıdır. Bu önlemler, aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere şunları içerir:

Teknik Önlemler

- i. Ayrılmış (dedike) üretim alanları (tesisler ve donanım);
- ii. Ayrı işlem donanımı ve ayrı ısıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC) sistemlerine sahip kendinden-sınırlandırılmış üretim alanları. Ayrıca, bazı destek sistemlerin diğer alanlarda kullanılanlardan izole edilmesi de istenebilir;
- iii. İşleme, bakım ve temizlik sırasında sırasında çapraz kontaminasyon fırsatlarını azaltmak için üretim süreçleri, tesisler ve donanımın tasarımı;
- iv. İşleme ve donanımlar arasındaki malzeme/ürün transferi için “kapalı sistemlerin” kullanılması;
- v. Sınırlandırma önlemleri olarak fiziksel bariyerler sistemlerinin (izolatörler dâhil) kullanılması;
- vi. Kontaminant kaynağı yakınındaki tozun kontrollü olarak (ör: lokalize ekstraksiyon yoluyla) uzaklaştırılması;
- vii. Donanımın ayrılması (dedike), ürüne temas eden parçaların ayrılması (dedike) veya temizlenmesi zor olan seçilmiş parçaların (ör: filtrelerin) ayrılması (dedike), bakım aletlerin ayrılması (dedike);
- viii. Tek kullanımlık kullan-at teknolojilerin kullanımı;
- ix. Temizliği kolaylaştırmak için tasarlanmış donanımın kullanılması;
- x. Potansiyel hava kaynaklı kontaminantı spesifik bir alan içinde hapsetmek için hava kilitleri ve hava basınç silsilelerinin uygun şekilde kullanılması;
- xi. İşlem görmemiş veya yetersiz şekilde işlem görmüş havanın resirkülasyonu veya tekrar girişinden kaynaklanan kontaminasyon riskinin en aza indirilmesi;

- xii. Etkinliği valide edilmiş otomatik yerinde temizlik (CIP) sistemlerinin kullanımı;
- xiii. Ortak genel yıkama alanları için yıkama, kurutma donanımının ve saklama alanlarının ayrılması.

Organizasyonel Tedbirler

- i. Tüm üretim tesisinin ayrılması (dedikasyon) veya etkinliği valide edilmiş bir temizlik süreci ardından kampanya esaslı (zaman içinde ayırım) kendinden sınırlandırılmış bir üretim alanı;
- ii. Yüksek çapraz kontaminasyon riskli ürünlerin işlem gördüğü alanlar içinde özel koruyucu giysiler bulundurulması;
- iii. Kalite Risk Yönetimi yaklaşımının etkinliğini desteklemek amacıyla, daha yüksek risk taşıdığı kabul edilen ürünler için, her bir ürün kampanyası ardından temizlik doğrulaması (verifikasyon) tespit edici bir araç olarak düşünölmelidir;
- iv. Kontaminasyon riskine bağlı olarak, hava kaynaklı kontaminasyona veya mekanik transfer yoluyla oluşan kontaminasyona karşı alınan kontrol önlemlerinin etkinliğini kanıtlamak için, ürünle temas etmeyen yüzeylerin temizliğinin doğrulanması (verifikasyon) ve üretim alanı ve/veya bitişik alanlar içersindeki havanın izlenmesi;
- v. Atıkların işlenmesi, kontamine durulama suları ve kirli laboratuvar önlükleri için özel önlemler;
- vi. Dökölme olaylarının, kaza durumları veya prosedürlerden sapmaların kaydedilmesi;
- vii. Tesisler ve donanıma ait temizlik süreçlerinin, temizlik süreçlerin kendilerinin çapraz kontaminasyon riski oluşturmayacak şekilde tasarımı;
- viii. Temizliğin onaylı prosedürlere göre tamamlanmasını sağlamak amacıyla, temizlik süreçleri için detaylı kayıtların tasarımı ve temizlik durum etiketlerin donanım üzerinde ve üretim alanlarında kullanımı;
- ix. Ortak genel yıkama alanlarının kampanya esaslı kullanılması;
- x. Eğitim etkinliğini ve ilgili prosedürel kontrollere uygunluğu garantilemek için çalışma davranışlarının gözetimi.

5.22 Çapraz kontaminasyonu engellemek için alınan önlemler ve bunların etkinliği belirlenmiş prosedürlere göre periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

Validasyon

5.23 Validasyon çalışmaları, İyi Üretim Uygulamalarını güçlendirmeli ve tanımlanmış prosedürlere göre yürütölmelidir. Sonuçlar ve kararlar kaydedilmelidir.

5.24 Herhangi bir yeni üretim formölü veya hazırlama yöntemi kabul edildiği zaman, rutin süreçler için uygunluğunun göstermek amacıyla adımlar atılmalıdır. Tanımlanan sürecin belirlenmiş malzeme ve donanımlar kullanılarak gereken kalitede bir ürünü sürekli olarak elde ettiği gösterilmelidir.

5.25 Üretim sürecinde ürün kalitesi ve/veya sürecin tekrarlanabilirliğini etkileyebilecek önemli değişiklikler, donanım veya malzemelerdeki herhangi bir değişim dâhil, valide edilmelidir.

5.26 Süreçler ve prosedürler, amaçlanan sonuçlara ulaşma yeteneğini sürdürdüklerini garanti etmek için periyodik kritik revalidasyona tabi tutulmalıdır.

Başlangıç Maddeleri

5.27 Başlangıç maddeleri tedarikçilerinin seçimi, kalifikasyonu, onaylanması ve muhafazası ile bunların satın alınması ve kabulleri farmasötik kalite sisteminin bir parçası olarak dokümanite edilmelidir. Gözetim seviyesi, maddenin kaynağı, üretim süreci, tedarik zincirinin karmaşıklığı ve maddenin içine konduğu tıbbi ürünün nihai kullanımı dikkate alınarak, her bir maddenin oluşturduğu risklerle orantılı olmalıdır. Herbir tedarikçi/madde onayı için destekleyici kanıtlar bulundurulmalıdır. Bu faaliyetlerde bulunan personel tedarikçiler, tedarik zinciri ve ilgili riskler hakkında güncel bir bilgiye sahip olmalıdır. Başlangıç maddeleri mümkün olan yerlerde, doğrudan başlangıç maddesi üreticilerinden satın alınmalıdır.

5.28 Başlangıç maddeleri için üretici tarafından oluşturulan kalite gereklilikleri tedarikçilerle tartışılmalı ve kararlaştırılmalıdır. İşleme, etiketleme, ambalajlama ve dağıtım gereklilikleri, şikâyetler, geri çekme ve red etme prosedürleri de dâhil üretim, test etme ve kontrol aşamalarının uygun yönleri, resmi bir kalite sözleşmesi veya spesifikasyon içinde dokümanite edilmelidir.

5.29 Etkin madde ve yardımcı madde tedarikçilerinin onaylanması ve muhafazası için aşağıdakiler gereklidir.

Etkin maddeler

Tedarik zincirinin izlenebilirliği oluşturulmalı ve etkin madde başlangıç maddelerinden bitmiş tıbbi ürüne kadar ilişkili riskler resmi olarak değerlendirilmeli ve periyodik olarak doğrulanmalıdır. Etkin maddenin kalitesini etkileyen risklerin azaltılması için uygun tedbirler uygulamaya konulmalıdır.

Herbir etkin madde için tedarik zinciri ve izlenebilirlik kayıtları (etkin madde başlangıç maddeleri dâhil) hazırda bulundurulmalı ve tıbbi ürünün Türkiye'deki üreticisi veya ithalatçısı tarafından saklanmalıdır.

Etkin maddelerin üreticilerinde ve dağıtıcılarında ilgili iyi üretim uygulamaları ve iyi dağıtım uygulamaları gereklilikleriyle uyumlu olduklarını doğrulamak için, denetimler gerçekleştirilmelidir. (Veteriner tıbbi ürünleri için denetimler risk esaslı şekilde gerçekleştirilebilir.) Üretim yeri izni sahibi bu şekildeki uygunluğu kendisi tarafından yada bir sözleşme altında kendisi adına çalışan bir kuruluş vasıtasıyla doğrulatacaktır.

Denetimler tam ve açık bir GMP değerlendirmesini garanti edecek uygun bir sürede ve kapsamda olmalıdır; alandaki diğer maddelerden potansiyel çapraz kontaminasyon riski göz önünde

bulundurulmalıdır. Rapor, açıkça tanımlanmış tüm eksikliklerle birlikte denetimde neler yapıldığını ve gözlemlendiğini tamamen yansıtmalıdır. Gerekli tüm düzeltici ve önleyici faaliyetler uygulanmalıdır.

Standartların muhafazasını ve onaylı tedarik zincirinin sürekli kullanımını garanti etmek için, kalite risk yönetimi sürecin tarafından belirlenen aralıklarda ilave denetimler gerçekleştirilmelidir.

Yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler ve yardımcı madde tedarikçileri, Avrupa Komisyonu ‘*Beşeri tıbbi ürünlerin yardımcı maddeleri için uygun İyi Üretim Uygulamalarının sağlanması için resmileştirilmiş risk değerlendirmesi kılavuzları*’ ile uyumlu, resmileştirilmiş bir kalite risk değerlendirmesinin sonuçlarına dayalı olarak uygun şekilde kontrol edilmelidir.

5.30 Her bir başlangıç maddesi teslimatı için, kaplar ilgili yerlerde müdahale göstergeli mühür dâhil ambalaj sağlamlığı yönünden ve teslimat fişi, satın alma emri, tedarikçi etiketleri ve tıbbi ürün üreticisi tarafından muhafaza edilen onaylı üretici ve tedarikçi bilgileri arasındaki uygunluk yönünden kontrol edilmelidir. Herbir teslimattaki satın alma kontrolleri dokümanite edilmelidir.

5.31 Eğer bir maddenin teslimatı farklı serilerden oluşuyorsa, her bir seri numune alma, test etme ve serbest bırakma açısından ayrı ayrı dikkate alınmalıdır.

5.32 Depolama alanındaki başlangıç maddeleri uygun şekilde etiketlenmelidir (Madde 13e bakınız). Etiketler en azından aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- i. Ürünün belirlenmiş ismi ve uygulanabilen yerlerde iç referans kodu;
- ii. Teslimatta verilen bir seri numarası;
- iii. Uygun yerlerde, içeriğin durumu (ör: karantinada, test ediliyor, serbest bırakıldı, reddedildi);
- iv. Uygun yerlerde, bir son kullanma tarihi veya yeniden test edilmesi gerekli bir tarih.

Tamamen bilgisayarlı depolama sistemi kullanıldığı zaman, yukarıdaki tüm bilgilerin etiket üzerinde mutlaka okunaklı bir formda olmasına gerek yoktur.

5.33 Herbir başlangıç maddesi kabının içeriğinin tanınmasını temin etmek için uygun prosedürler ve önlemler bulunmalıdır. Numunelerin alındığı dökme (bulk) ürün kapları tanımlanmalıdır (bakınız Bölüm 6).

5.34 Sadece Kalite Kontrol Birimi tarafından serbest bırakılmış ve yeniden test periyodu içinde olan başlangıç maddeleri kullanılmalıdır.

5.35 Bitmiş ürünlerin üreticileri başlangıç malzemelerinin (*Benzer bir yaklaşım 5.45 bölümünde belirtilen ambalaj malzemelerine uygulanmalıdır.*) ruhsat dosyasında belirtildiği gibi test edilmesinden sorumludur. Üreticiler, onaylı başlangıç malzemesi üreticisinden gelen kısmi veya tam (full) test sonuçlarını kullanabilirler ancak, en azından Ek-8'e göre herbir serinin tanıma testi (*Başlangıç maddelerinin tanıma testi ilgili pazarlama izin dosyasındaki yöntemlere ve spesifikasyonlara göre gerçekleştirilmelidir*) gerçekleştirmek zorundadır.

5.36 Test işleminde dış kaynak kullanımı gerekçesi açıklanmalı ve dokümanite edilmelidir ve aşağıdaki gereklilikler karşılanmalıdır:

- i. Başlangıç maddelerinin kalite özelliklerini muhafaza etmek ve test sonuçlarının teslim edilen maddeler için geçerli kaldığını garanti etmek için dağıtım kontrollerine (nakliye, toptan satış, depolama ve teslimat) özel önem verilmelidir;
- ii. Tıbbi ürün üreticisi, iyi üretim uygulamalarıyla ve pazarlama izin dosyasında belirtilen spesifikasyonlar ve test yöntemleriyle uyumluluğu sağlamak için başlangıç maddesi testlerinin (numune alma işlemleri dâhil) gerçekleştirildiği yer(ler)de, kendisi veya üçüncü taraflar aracılığıyla uygun risk esaslı sıklıklarla denetim gerçekleştirmelidir;
- iii. Başlangıç maddesi üreticisi/tedarikçisi tarafından sunulan analiz sertifikası, uygun kalifikasyon ve deneyime sahip belirlenmiş bir kişi tarafından imzalanmalıdır. İmza, bu güvence ayrı bir şekilde verilmediği sürece, her bir serinin kabul edilmiş ürün spesifikasyonu ile uyum yönünden kontrol edildiğini güvenceye alır.
- iv. Tıbbi ürün üreticisi kurum içi testleri azaltmadan önce, önceden teslim alınmış serilerin ve uyum geçmişinin değerlendirilmesi dâhil başlangıç maddesi üreticisi ile ilgili (bir tedarikçi aracılığıyla sağlanan deneyimler dahil) yeterli deneyime sahip olmalıdır. Üretim veya test etme süreçlerindeki herhangi bir önemli değişiklik göz önünde bulundurulmalıdır.
- v. Tıbbi ürün üreticisi aynı zamanda (veya ayrı olarak onaylanmış bir sözleşmeli laboratuvar aracılığıyla) uygun risk esaslı sıklıklarla bir tam (full) analiz gerçekleştirmeli ve analiz sertifikasının güvenilirliğini kontrol etmek için, sonuçları bu maddenin üreticisi veya tedarikçisinin analiz sertifikasıyla karşılaştırmalıdır. Bu testlerde herhangi bir tutarsızlık tespit edilirse, bir inceleme gerçekleştirilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Bu önlemler tamamlanıncaya kadar, bu maddenin üreticisi veya tedarikçisinden gelen analiz sertifikalarının kabulü durdurulmalıdır.

5.37 Başlangıç malzemeleri, doğru maddelerin temiz ve düzgünce etiketlenmiş kaplar içinde doğru bir şekilde tartıldığını veya ölçüldüğünü garanti etmek için, sadece belirlenmiş kişiler tarafından yazılı bir prosedür takip edilerek tartılmalıdır.

5.38 Tartılan her bir madde ve bu maddenin ağırlığı veya hacmi bağımsız bir şekilde kontrol edilmeli ve bu kontrol kaydedilmelidir.

5.39 Her bir seri için tartılan maddeler bir arada tutulmalı ve yine kolayca görünür şekilde etiketlenmelidir.

Süreç İşlemleri: Ara Ürün ve Dökme (Bulk) Ürünler

5.40 Herhangi bir sürecin başlamasından önce, çalışma alanı ile donanımın temiz ve o andaki işlem için gerekli olmayan herhangi bir başlangıç maddesi, ürün, ürün kalıntısı veya dokümanın bulunmamasını garanti etmek için gerekli önlemler alınmalıdır.

5.41 Ara ve dökme (bulk) ürünler uygun koşullar altında tutulmalıdır.

5.42 Kritik süreçler valide edilmelidir (Bu bölümdeki “Validasyon” kısmına bakınız)

5.43 Gerekli tüm üretim aşaması kontrolleri ve ortam kontrolleri yapılmalı ve kaydedilmelidir.

5.44 Beklenen verimdeki önemli herhangi bir sapma kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

Ambalajlama Malzemeleri

5.45 Birincil ve basılı ambalaj malzemeleri tedarikçilerinin seçimi, kalifikasyonu, onayı ve muhafazasında başlangıç maddeleri için gösterilene benzer öneme tabi tutulacaktır.

5.46 Basılı malzemelere özel bir önem gösterilmelidir. Bunlar, yetkisiz girişi engelleyecek şekilde uygun güvenlik koşulları altında saklanmalıdır. Kesilmiş etiketler ve diğer serbest basılı malzemeler, karışıklığı önlemek için ayrı kapalı kaplarda saklanmalı ve taşınmalıdır. Ambalajlama malzemeleri kullanım için , onaylı ve dokümanite edilmiş bir prosedür takip edilerek sadece yetkili personel tarafından verilmelidir.

5.47 Basılı veya birincil ambalajlama malzemelerinin her bir teslimatına veya serisine özel bir referans numarası veya tanımlama işareti verilmelidir.

5.48 Güncel olmayan veya kullanılmayan (eski) birincil ambalajlama malzemeleri veya basılı ambalajlama malzemeleri imha edilmeli ve bu imha işlemi kayıt edilmelidir.

Ambalajlama İşlemleri

5.49 Ambalajlama işlemleri için bir program oluşturulurken çapraz kontaminasyon, karışıklık veya yerine kullanım risklerini en aza indirmeye özel önem gösterilmelidir. Farklı ürünler fiziksel bir ayırım olmadığı sürece yakın bir şekilde ambalajlanmamalıdır.

5.50 Ambalajlama işlemleri başlamadan önce, çalışma alanı, ambalajlama hatları, baskı makineleri ve diğer donanımın temiz olduğunu ve daha önce kullanılmış tüm ürünler, malzemeler veya dokümanların şayet bunlar mevcut işlem için gerekli değilse uzaklaştırıldığını garanti etmek için gereken adımlar atılmalıdır. Hat temizliği uygun bir kontrol listesine göre gerçekleştirilmelidir.

5.51 İşlem gören ürünün ismi ve seri numarası her bir ambalajlama istasyonu veya hattında gösterilmelidir.

5.52 Kullanılacak tüm ürün ve ambalajlama malzemeleri, ambalajlama bölümüne teslim edilirken miktarı, tanımlaması ve Ambalajlama Talimatlarına uygunluğu açısından kontrol edilmelidir.

5.53 Dolum öncesinde, dolum yapılacak kaplar temiz olmalıdır. Cam parçaları ve metal parçacıkları gibi tüm kontaminantlardan kaçınmaya ve uzaklaştırmaya önem verilmelidir.

5.54 Normalde dolum ve kapatma (sıvama) olabildiğince çabuk şekilde etiketleme tarafından takip etmelidir. Eğer böyle bir durum yoksa, hiçbir karışma veya yanlış etiketleme olmayacağını garanti etmek için gerekli prosedürler uygulanmalıdır.

5.55 Aynı zamanda veya ambalajlama sırasında yapılacak herhangi bir baskı işleminin (ör: kod numarası ve son kullanma tarihleri) doğru performansı, kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Düzenli aralıklarla tekrar kontrol edilmesi gereken el baskılarına dikkat gösterilmelidir.

5.56 Kesilmiş etiketler kullanıldığında ve hattın dışında üzerine baskı yapıldığında özel ilgi gösterilmelidir. Normalde rulo ile beslenen etiketler, karışmaların önlenmesine yardımcı olduğundan kesilmiş etiketlere tercih edilmelidir.

5.57 Elektronik kod okuyucular, etiket sayıcılar veya benzer cihazların doğru şekilde çalıştığını garanti etmek için kontroller yapılmalıdır.

5.58 Ambalajlama malzemeleri üzerindeki basılı veya kabartmalı bilgiler, belirgin ve solma veya silinmeye karşı dayanıklı olmalıdır.

5.59 Ambalajlanması sırasında ürünün online kontrolü en azından aşağıdakilerin hususların denetimini içermelidir:

- i. Ambalajların genel görünümü;
- ii. Ambalajların tamamlanmış olup olmadığı;
- iii. Doğru ürün ve ambalajlama malzemelerinin kullanılıp kullanılmadığı;
- iv. Herhangi bir üzerine baskı işleminin doğru olup olmadığı;
- v. Hat göstergelerin doğru işlev görmesi.
- vi. Ambalajlama hattından çıkarılan numuneler geriye dönderilmemelidir.

5.60 Olağan dışı bir durum içinde yer almış ürünler, ancak özel denetim, inceleme ve yetkili kişilerce onaylanması ardından sürece geri gönderilmelidir. Bu işleme ilişkin detaylı kayıt tutulmalıdır.

5.61 Dökme (bulk) ürün, baskılı ambalajlama malzemesi miktarlarının ve üretilen birimlerin sayılarıyla uzlaştırılması sırasındaki tüm önemli veya normal olmayan farklılıklar serbest bırakma işleminden önce incelenmeli ve tatmin edici şekilde hesaplanmalıdır.

5.62 Ambalajlama işleminin bitiminde, kullanılmayan seri kodlu tüm ambalajlama malzemeleri imha edilmeli ve imha kayıt edilmelidir. Kodlanmamış basılı ambalaj malzemeleri stoğa iade edilirse, dokümanite edilmiş bir prosedür takip edilmelidir.

Bitmiş ürünler

5.63 Bitmiş ürünler, son serbest bırakılmalarına kadar üretici tarafından belirlenen koşullarda karantinada tutulmalıdır.

5.64 Satış için ürünün serbest bırakılmasından önce gerekli olan bitmiş ürünlerin ve dokümantasyonun değerlendirmesi 6. Bölüm'de (Kalite Kontrol) açıklanmaktadır.

5.65 Bitmiş ürünler serbest bırakıldıktan sonra üretici tarafından oluşturulan koşullarda kullanılabilir stok olarak depolanmalıdır.

Reddedilmiş, geri kazanılan ve geri dönen malzemeler

5.66 Reddedilmiş malzemeler ve ürünler bu şekliyle açıkça işaretlenmeli ve kısıtlanmış alanlarda ayrı olarak depolanmalıdır. Bunlar ya tedarikçilere geri gönderilmeli veya, uygun yerlerde, yeniden işlenmeli veya imha edilmelidir. Ne faaliyet yapılırsa yetkili personel tarafından onaylanmalı ve kayıt edilmelidir.

5.67 Reddedilen ürünlerin yeniden işlenmesi istisnai bir durum olmalıdır. Bu işleme izin verilebilmesi, ancak bitmiş ürünün kalitesi etkilenmiyorsa, spesifikasyonlar karşılanıyorsa ve ilgili risklerin değerlendirilmesinden sonra tanımlanmış ve izin verilmiş bir prosedüre göre yapılıyorsa mümkündür. Yeniden işleme ilişkin kayıtlar tutulmalıdır.

5.68 Gerekli kaliteye uyan daha önceki serilerin tamamının veya bir kısmının aynı ürünün başka bir serisine üretimin belirli bir basamağında katılarak geri kazanılmasına daha önce izin verilmiş olmalıdır. Bu geri kazanma, raf ömründeki olası herhangi bir etki dâhil, ilgili risklerin değerlendirilmesinden sonra tanımlanmış bir prosedüre göre yürütülmelidir. Geri kazanım işlemi kaydedilmelidir.

5.69 Yeniden işlenen veya içine geri kazanılan bir ürün dâhil edilen herhangi bir bitmiş ürünün ilave test edilme ihtiyacı Kalite Kontrol Birimi tarafından dikkate alınmalıdır.

5.70 Piyasadan iade alınan ve üreticinin kontrolünden çıkmış ürünler, kalitelerinin tatminkâr olduğuna dair kanıt olmadığı sürece imha edilmelidir. Bu ürünlerin yeniden satışa sunulması, yeniden etiketlenmesi veya takip eden bir seri içinde geri kazanılması ancak yazılı bir prosedüre göre Kalite Kontrol Birimi tarafından ciddi olarak değerlendirildikten sonra düşünülebilir. Ürünün doğası, ihtiyaç duyduğu tüm özel saklama koşulları, durumu ve geçmişi ile pazara verilmesinden itibaren geçen zaman gibi tüm faktörler bu değerlendirmede dikkate alınmalıdır. Etken maddeleri geri kazanmak için temel kimyasal yeniden işleme mümkün olabilmesine rağmen ürünün kalitesiyle ilgili herhangi bir şüphe olduğu yerlerde, yeniden pazara vermesi

veya yeniden kullanım uygun olarak düşünülmemelidir. Alınan her bir önlem uygun şekilde kayıt edilmelidir.

Üretim kısıtlamaları nedeniyle ürün yetersizliği

5.71 Üretici, arzda olağanüstü kısıtlama ile sonuçlanabilecek üretim faaliyetlerindeki herhangi bir kısıtlamayı pazarlama izin sahibine (PİS) raporlamalıdır. Bu, PİS'in yasal yükümlülüklerine uyumlu olarak ürün arzındaki kısıtlamanın ilgili yetkili otoritelere raporlamasını kolaylaştırmak için zamanında yapılmalıdır.

BÖLÜM 6

KALİTE KONTROL

İlke

Bu bölüm GMP kılavuzun ilgili tüm bölümleri ile birlikte okunmalıdır.

Kalite Kontrol; numune alınması, spesifikasyonlar ve testlerle birlikte organizasyon, dokümantasyon ile gerekli ve ilgili testlerin gerçekleştirildiğini ve malzemelerin kaliteleri yeterli bulunana kadar kullanım, satış veya tedarik için piyasaya sürülmediğini garanti eden piyasaya sürme prosedürleriyle ilgilidir. Kalite Kontrol laboratuvar işlemleriyle sınırlı değildir; ürünün kalitesine ilişkin tüm kararlarda yer almalıdır. Kalite Kontrol faaliyetlerinin tam anlamıyla yürütülmesi için Kalite Kontrolün Üretimden bağımsız olması temel olarak düşünülmektedir.

Genel

6.1 Üretim iznine sahip her işletmede bir Kalite Kontrol Birimi bulunmalıdır. Bu birim diğer birimlerden bağımsız olmalı ve hizmetinde bir veya birden çok kontrol laboratuvarı bulunan, uygun niteliklere ve deneyime sahip bir kişinin sorumluluğu altında işletilmelidir. Kalite kontrol düzenlemelerinin etkin ve güvenilir bir şekilde uygulamaya konulduğundan emin olmak için yeterli kaynaklara erişilebilir olmalıdır.

6.2 Kalite Kontrol sorumlusunun temel görevleri Bölüm 2’de özetlenmektedir. Kalite Kontrol Birimi bir bütün olarak, örneğin tüm kontrol prosedürlerini oluşturmak, valide etmek ve uygulamak; uygun zamanlarda malzeme ve ürünlerin referans ve/veya saklama numunelerinin kontrolünü gözetlemek; malzeme ve ürün kaplarının doğru bir şekilde etiketlenmesini sağlamak; ürün stabilitesini izlemek ve ürün kalitesine ilişkin şikâyetlerin incelenmesine katılmak gibi diğer görevler de üstlenecektir. Tüm bu işlemler yazılı prosedürlere göre gerçekleştirilmeli ve gerekli yerlerde kayıt altına alınmalıdır.

6.3 Bitmiş ürün değerlendirmesinde, üretim koşulları, üretim aşaması testleri, üretim dokümanlarının gözden geçirilmesi (ambalajlama dâhil), Bitmiş Ürün Spesifikasyonu ile uyumluluk ve bitmiş ürün ambalajının incelenmesi dahil olmak üzere, ilgili tüm etkenler göz önünde bulundurulmalıdır.

6.4 Kalite Kontrol personeli, numune alma ve inceleme yapma amacıyla üretim alanlarına uygun bir erişim hakkına sahip olmalıdır.

İyi Kalite Kontrol Laboratuvarı Uygulamaları

6.5 Kalite Kontrol laboratuvarı bina ve donanımları, Bölüm 3’te Kalite Kontrol alanları için belirtilen genel ve özel gereklilikleri karşılamalıdır. Laboratuvar donanımları yanlışlıkla oluşabilecek çapraz bulaşmayı önlemek için yüksek riskli alanlar arasında rutin olarak

taşınmamalıdır. Özellikle, mikrobiyoloji laboratuvarı çapraz bulaşma riskini en aza indirecek şekilde düzenlenmelidir.

6.6 Personel, bina ve laboratuvar donanımları üretim işlemlerinin niteliği ve ölçeğinin gerektirdiği görevlere uygun olmalıdır. Dış Kaynaklı Faaliyetler başlıklı Bölüm 7’de ayrıntılarıyla belirtilen ilkelere uygun olarak, dış laboratuvarların kullanılması belirli gerekçelerle kabul edilebilir ancak bu kullanım, Kalite Kontrol kayıtlarında belirtilmelidir.

Dokümantasyon

6.7 Laboratuvar dokümanları, Bölüm 4’te sunulan ilkelerle uyumlu olmalıdır. Bu dokümanların önemli bir kısmı Kalite Kontrol ile ilgilidir ve Kalite Kontrol Birimi aşağıdaki ayrıntılara her zaman ulaşılabilir konumda olmalıdır:

- i. Spesifikasyonlar,
- ii. Numune alma, test etme, kayıtlar (test çalışma sayfaları ve/veya laboratuvar not defterleri de dahil), kayıt etme ve doğrulama işlemlerini tanımlayan prosedürler,
- iii. Aletlerin kalibrasyon/ kalifikasyon ve donanım bakımına ilişkin prosedürler ve kayıtlar,
- iv. Spesifikasyon dışı (OOS) ve eğilim (trend) dışı(OOT) sonuçların incelenmesine ilişkin bir prosedür,
- v. Test raporları ve/veya analiz sertifikaları,
- vi. Çevre izlemelerinden (hava, su ve diğer destek hizmetler) elde edilen veriler (gerekten yerlerde),
- vii. Test metotlarının validasyon kayıtları (uygulanabilir yerlerde).

6.8 Bir seri kaydına ilişkin her herhangi bir Kalite Kontrol dokümantasyonu, Bölüm-4’de belirtilen seri dokümanlarının saklanması ile ilgili esaslara dâhilinde saklanmalıdır.

6.9 Bazı veri türleri (ör: test sonuçları, verimler, çevresel kontroller) eğilim (trend) değerlendirmesine imkan verecek şekilde kaydedilmelidir. Herhangi bir spesifikasyon dışı (OOS) veya eğilim (trend) dışı sonuç ele alınmalı ve incelemeye tabi tutulmalıdır.

6.10 Seri dokümantasyonunun parçası olan bilgilere ek olarak, laboratuvar defterleri ve/veya kayıtlar gibi diğer ham veriler saklanmalı ve kolaylıkla erişilebilir olmalıdır.

Numune Alma

6.11 Numune alınması, aşağıdaki hususları tanımlayan onaylı, yazılı prosedürlere uygun şekilde yapılmalı ve kaydedilmelidir:

- i. Numune alma metodu,
- ii. Kullanılacak donanım,
- iii. Alınacak numune miktarı,

- iv. Gerekli olan numune kesitine ilişkin talimatlar,
- v. Kullanılacak numune kabının türü ve durumu,
- vi. Numune alınan kabın tanımlanması,
- vii. Gözetilmesi gereken özel tedbirler (özellikle steril veya tehlikeli malzemelerden numune alınmasıyla ilgili olarak)
- viii. Depolama koşulları,
- ix. Numune alma malzemelerinin temizlik ve depolama talimatları.

6.12 Numuneler alındıkları malzeme veya ürün serisini temsil etmelidir. Bir sürecin en kritik kısmını izlemek için başka numuneler de alınabilir (ör: bir sürecin başlangıcı veya bitişi). Kullanılan numune alma planı uygun şekilde gerekçelendirilmeli ve bir risk yönetim yaklaşımına dayandırılmalıdır.

6.13 Numune kaplarının üzerinde, seri numarası, numune alma tarihi ve numunelerin alındığı kapla birlikte içeriğini belirten bir etiket bulunmalıdır. Bu kaplar karışıklık riskini en aza indirecek ve olumsuz depolama koşullarından korunacak şekilde yönetilmelidir.

6.14 Referans ve saklama numunelerine ilişkin ilave bilgiler Ek-19'da sunulmaktadır.

Test Etme

6.15 Test metotları valide edilmelidir. Bir test metodu kullanmakta olan ve orijinal validasyon çalışması gerçekleştirilmemiş bir laboratuvar, test metodunun uygunluğunu doğrulamalıdır (verifiye etmelidir). Pazarlama izninde veya teknik dosyada belirtilen tüm test işlemleri onaylanmış metotlara göre gerçekleştirilmelidir.

6.16 Elde edilen sonuçlar kayıt altına alınmalıdır. Kalite göstergesi veya kritik olarak tanımlanan parametrelerin sonuçları birbirleriyle tutarlılığın sağlanması için izlenmeli (trend takibi) ve kontrol edilmelidir. Tüm hesaplamalar ciddi olarak incelenmelidir.

6.17 Gerçekleştirilen testler kaydedilmeli ve kayıtlar asgari olarak aşağıdaki verileri içermelidir:

- i. Malzeme veya ürünün adı ve uygun yerlerde dozaj formu;
- ii. Seri numarası ve uygun yerlerde, üretici ve/veya tedarikçi;
- iii. İlgili spesifikasyon ve test prosedürlerine atıflar;
- iv. Test sonuçları (gözlemler ve hesaplamalar dâhil) ve analiz sertifikalarına atıf;
- v. Test tarihleri;
- vi. Testi gerçekleştiren kişilerin parafları;
- vii. Uygun yerlerde, testi ve hesaplamaları doğrulayan kişilerin parafları;
- viii. Piyasaya sürme veya reddetme kararını (veya başka bir durum kararını) belirten açık bir bildirim ve sorumlu kişinin tarihli imzası.
- ix. Kullanılan donanımlara atıflar,

6.18 Üretim alanında üretim personeli tarafından yapılanlar da dâhil olmak üzere, tüm üretim aşaması (in proses) kontrolleri Kalite Kontrol tarafından onaylanan metotlara göre gerçekleştirilmeli ve sonuçları kaydedilmelidir.

6.19 Laboratuvar reaktifleri, çözeltiler, cam malzemeler, referans standartları ve besi yerlerinin kalitesine özel önem gösterilmelidir. Bunlar yazılı prosedürlerle uyumlu olarak hazırlanmalı ve kontrol edilmelidir. Kontrollerin düzeyi kullanımlarıyla ve mevcut stabilite verileriyle orantılı olmalıdır.

6.20 Referans standartlar amaçlanan kullanımlarına uygun şekilde oluşturulmalıdır. Bunların kalifikasyon ve sertifikasyonu olabildiğince açık belirtilmeli ve dokümante edilmelidir. Resmi olarak bilinen bir kaynaktan gelen kompendiyal referans standartlar mevcut olduğu zamanlarda, tam olarak gerekçelendirilemediği sürece (herhangi bir zamanda birincil standartlarla izlenebilirlik ispat edilmişse ve dokümante edilirse ikincil standartlarının kullanılmasına izin verilir) tercihen bunlar birincil referans standart olarak kullanılmalıdır. Bu kompendiyal malzemeler, aksine Bakanlıkça izin verilmediği sürece ilgili monografda açıklanan amaç için kullanılmalıdır.

6.21 Laboratuvar reaktifleri, çözeltiler, referans standartlar ve besiyerleri üzerlerinde hazırlanma ve açılma tarihleri ile bunları hazırlayan kişinin imzası belirtilmelidir. Reaktifler ve besi yerlerinin son kullanma tarihi, özel saklama koşullarıyla birlikte etiket üzerinde gösterilmelidir. Buna ek olarak, hacimsel çözeltiler için son standardizasyon tarihi ve son güncel faktör de belirtilmelidir.

6.22 Gereken yerlerde, test işlemleri için kullanılan her türlü maddenin (ör. Reaktifler, çözeltiler ve referans standartlar) satın alınma tarihi kap üzerinde belirtilmelidir. Kullanım ve saklama talimatlarına uyulmalıdır. Belirli durumlarda, reaktif maddelerin tesliminde veya kullanımdan önce bir tanımlama testine ve/veya başka bir teste tabi tutulması gerekli olabilir.

6.23 Kültür ortamları (besiyeri) bilimsel olarak gerekçelendirilmedikçe üreticinin gerekliliklerine uygun olarak hazırlanmalıdır. Tüm kültür ortamlarının (besiyeri) performansı kullanımdan önce doğrulanmalıdır.

6.24 Kullanılmış mikrobiyolojik besi yerleri ve suşlar standart bir prosedüre göre dekontamine edilmeli ve çapraz kontaminasyon ve kalıntı birikimini önleyecek bir şekilde imha edilmelidir. Mikrobiyolojik besi yerlerinin ilk kullanımdan sonraki raf ömürleri (in-use) belirlenmeli, dokümante edilmeli ve bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

6.25 Test bileşenleri, malzeme ve ürünler için kullanılan hayvanlar, uygun olan hallerde kullanımdan önce karantinaya alınmalıdır. Bu hayvanlar, kullanım amacına uygunluklarının temin edileceği bir şekilde muhafaza ve kontrol edilmelidir. Hayvanlar tanımlanmalı ve kullanım geçmişini gösteren yeterli kayıtlar tutulmalıdır.

Sürekli Stabilite Programı

6.26 Piyasaya sürme sonrasında, veteriner tıbbi ürünlerin stabilitesi piyasaya sürülen ambalajdaki formülasyonla bağlantılı her türlü stabilite sorununun (ör: safsızlık düzeylerinde veya çözünme profilinde değişiklik) tespitine imkân verecek uygun bir programa göre sürekli izlenmelidir.

6.27. Sürekli stabilite programının amacı, ürünü raf ömrü boyunca izlemek ve ürünün etikette belirtilen saklama koşulları altında, spesifikasyon sınırlarını karşıladığını ve karşılamasının beklenebileceğini tespit etmektir.

6.28 Bu program temel olarak satışa sunulan ambalaj içerisindeki bitmiş tıbbi ürün için geçerlidir ancak dökme (bulk) ürünlerin de programa dâhil edilmesi düşünülmelidir. Örneğin, dökme (bulk) ürün ambalajlamadan önce ve/veya bir üretim alanından ambalajlama alanına sevkiyattan önce uzun bir süre depoda saklanacaksa, bunun ambalajlanmış ürünün stabilitesi üzerindeki etkisi ortam koşulları altında değerlendirilmeli ve incelenmelidir. Buna ek olarak, uzun süre depolanan ve kullanılan ara ürünler de göz önünde bulundurulmalıdır. Sulandırılarak hazırlanan (rekonstitüye) ürüne ilişkin stabilite çalışmaları ürün geliştirme aşamasında gerçekleştirilir ve bu ürünlerin stabilitesinin sürekli olarak izlenmesine gerek yoktur. Ancak, gerekli olan durumlarda, sulandırılarak hazırlanan ürünün stabilitesi de izlenmelidir.

6.29 Sürekli stabilite programı, Bölüm 4'teki genel kurallara göre yazılı bir protokol halinde tanımlanmalı ve sonuçlar rapor haline getirilmelidir. Sürekli stabilite programı için kullanılan donanımlar (diğerlerinin yanında, stabilite odası dâhil) kalifiye edilmeli ve Bölüm 3 ve Ek-15'de belirtilen genel kurallar izlenerek bakıma alınmalıdır.

6.30 Sürekli stabilite programına ilişkin protokol, raf ömrünün sonuna kadar olan süreyi kapsamalı ve aşağıdaki parametreleri (bunlarla sınırlı olmamakla birlikte) içermelidir:

- i. Etki gücü başına seri sayısı ve varsa, farklı seri büyüklükleri,
- ii. İlgili fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve biyolojik test metotları,
- iii. Kabul kriterleri,
- iv. Test metotlarının referansları,
- v. Kap kapama sisteminin/sistemlerinin tanımı,
- vi. Test aralıkları (süre noktaları),
- vii. Saklama koşullarının tanımı (uzun süreli test için, ürün etiketiyle tutarlı, standardize ICH/VICH koşulları kullanılmalıdır),
- viii. Tıbbi ürüne özgü diğer uygulanabilir parametreler.

6.31 Sürekli stabilite programına ilişkin protokol, pazarlama izni dosyasında belirtilen ilk uzun süreli stabilite çalışmasındakinden farklı olabilir; ancak, bu durumda, bu farklılık protokolde gerekçelendirilmeli ve dokümanite edilmelidir (ör: test sıklığı veya ICH/VICH tavsiyelerine göre güncelleme).

6.32 Seri sayısı ve test sıklığı eğilim (trend) analizi için yeterli miktarda veri sağlamalıdır. Aksi kanıtlanmadığı sürece, stabilite programına, her bir etki gücünde ve ilgiliyse her bir birincil ambalajlama tipinde üretilen ürün için yılda en az bir seri dâhil edilmelidir (söz konusu yılda üretim yapılmadığı durumlar haricinde). Sürekli izlemenin normal şartlarda hayvanların kullanıldığı testlerin yapılmasını gerekli kıldığı ve uygun herhangi bir alternatif, valide edilmiş tekniklerin olmadığı ürünler için, test sıklığı belirlenirken bir risk-fayda yaklaşımı göz önünde tutulabilir. Protokolde bilimsel düzeyde kanıtlanması halinde, Bloklama ve Matrisleme tasarımları ilkesi uygulanabilir.

6.33 Belirli durumlarda, sürekli stabilite programına ilave seriler eklenebilir. Örneğin, süreç veya ambalajda görülen önemli her değişiklik veya önemli bir sapmanın ardından, sürekli stabilite çalışması yapılmalıdır. Her türlü tekrar çalışma, yeniden işleme veya geri kazanma işleminin de programa dâhil edilmesi düşünülmelidir.

6.34 Sürekli stabilite çalışmalarının sonuçları kilit personelin ve özellikle de Sorumlu Yöneticinin erişimine hazır tutulmalıdır. Sürekli stabilite çalışmalarının dökme (bulk) veya bitmiş ürünlerin üretim alanından başka bir alanda gerçekleştirildiği hallerde, ilgili taraflar arasında yazılı bir anlaşma olmalıdır. Sürekli stabilite çalışmalarının sonuçları, Bakanlık incelemeleri için üretim alanında hazır bulunmalıdır.

6.35 Spesifikasyon dışı veya önemli atipik eğilimler (trendler) incelenmelidir. Piyasadaki serbest bırakılmış ürün serilerini etkileyen, onaylanmış her türlü spesifikasyon dışı durum veya önemli negatif eğilim (trend) Bakanlığa bildirilmelidir. Piyasadaki seriler üzerindeki muhtemel etki, GMP Kılavuzunun 8. Bölümüne uygun olarak ve Bakanlık ile istişare içerisinde değerlendirilmelidir.

6.36 Programa ilişkin ara sonuçlar dâhil olmak üzere, üretilen tüm verilerin özeti yazıya dökülmeli ve saklanmalıdır. Bu özet, düzenli aralıklarla gözden geçirilmelidir.

Test Metotlarının Teknik Transferi

6.37 Bir test metodu transfer edilmeden önce, transfer edilen taraf test metotlarının Pazarlama İzni Dosyası veya ilgili teknik dosyada tanımlananlar ile uyumlu olduğunu doğrulamalıdır. Test metotlarının orijinal validasyonu ICH/VICH gerekliliklerine uyum yönünden gözden geçirilmelidir. Teknik transfer süreci başlatılmadan önce, yapılması gereken herhangi bir tamamlayıcı validasyon çalışmasını tanımlamak amacıyla bir boşluk analizi (gap analysis) yapılmalı ve dokümanite edilmelidir.

6.38 Test metotlarının bir laboratuvarından (transfer edilen) başka bir laboratuvara (alıcı laboratuvar) transferi ayrıntılı bir protokolde belirtilmelidir.

6.39 Protokol aşağıdaki parametrelere içermeli ancak bunlarla sınırlı olmamalıdır:

- i. Tapılacak test işleminin ve transfer edilmekte olan ilgili test metodu(lar)nun tanımlanması,
- ii. İlave eğitim gerekliliklerinin tanımlanması,
- iii. Test edilecek standart ve numunelerin tanımlanması,
- iv. Test maddelerine dair herhangi bir özel taşıma ve saklama koşulunun tanımlanması,
- v. Kabul kriterleri (metodolojiye ait güncel validasyon çalışması ve ICH/VICH gereklilikleri esas alınarak hazırlanmalı)

6.40 Protokolden sapmalar teknik transfer süreci kapatılmadan önce incelenmelidir. Teknik transfer raporu, sürecin karşılaştırmalı sonuçlarını dokümante etmeli ve eğer varsa, ilave test metodu revalidasyonu gerektiren alanları tanımlamalıdır.

6.41 Uygun olan yerlerde, özel test metotlarının transfer işlemleri için (ör: Near Infrared Spectroscopy) diğer Avrupa Birliği Kılavuzlarında belirtilen özel gereklilikler göz önünde bulundurulmalıdır.

BÖLÜM 7

DIŞ KAYNAKLI (FASON) FAALİYETLER

İlke

Yetersiz kalitede iş ve ürün üretilmesine neden olabilecek yanlış anlamaları önlemek için, üretim yeri dışında gerçekleştirilen GMP kılavuzu kapsamındaki herhangi bir dış kaynaklı faaliyet, uygun şekilde tanımlanmalı, anlaşmaya bağlanmalı ve kontrol edilmelidir. Sözleşmenin tarafları arasında her iki tarafın yükümlülüklerini açıkça belirten yazılı bir sözleşme mevcut olmalıdır. Bu sözleşme, her bir ürün serisi için serbest bırakma onayı veren Sorumlu Yönetici'nin, tüm sorumluluklarını yerine getirme şeklini de ortaya koymalıdır.

Not; Bu bölüm üreticilerin, Pazarlama ve Üretim İzni verilmesi konusunda, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığına karşı olan sorumlulukları ele alır. Sözleşmeyi veren ve kabul eden tarafların tüketiciye olan yükümlülüklerini herhangi bir şekilde etkilemek istenmemektedir;

Genel

7.1 Dış kaynaklı faaliyetler, bunlarla ilişkili ürünler ve işlemler ile onlarla bağlantılı olarak yapılan her türlü teknik düzenlemeyi kapsayan yazılı bir sözleşme olmalıdır.

7.2 Teknik veya diğer düzenlemeler için önerilen değişiklikler de dâhil olmak üzere, dış kaynaklı faaliyetler için yapılan tüm düzenlemeler yürürlükteki mevzuat ve ilgili ürün için alınan Pazarlama İzni ile uyumlu olmalıdır.

7.3 Pazarlama izni sahibi ve üreticinin aynı olmadığı durumlarda, bu bölümde açıklanan ilkeleri dikkate alan uygun düzenlemeler var olmalıdır.

Sözleşmeyi veren taraf

7.4 Sözleşme Veren tarafın farmasötik kalite sistemi, herhangi bir dış kaynaklı faaliyetin kontrol ve incelenmesini kapsamalıdır. Sözleşme Veren taraf dış kaynaklı faaliyetlerin kontrolünü sağlayan süreçlerin bulunduğunu garanti edecek nihai sorumludur. Bu süreçlere kalite risk yönetimi ilkeleri dâhil edilmeli ve özellikle bulunmalıdır.

7.5 Dış kaynaklı faaliyetler öncesinde Sözleşmeyi veren taraf, sözleşmeyi kabul eden tarafın yasallığını, uygunluğunu ve öngörülen işi başarılı bir şekilde yapma yetkinliğini değerlendirmekten sorumludur. Sözleşme Veren taraf, GMP ilkeleri ve kılavuzlarına bu Kılavuzda yorumlandığı şekilde uyulduğunu sözleşme yoluyla garanti etmekle ayrıca sorumludur.

7.6 Sözleşmeyi veren taraf, sözleşmeyi kabul eden kişiye, sözleşmede yapılacağı belirtilen işlemlerin doğru bir şekilde ve yürürlükteki mevzuata ve söz konusu ürünün pazarlama iznine

uygun olarak yapılması için gerekli olan tüm bilgileri vermelidir. Sözleşmeyi veren taraf, ürün veya iş ile ilgili her tür problemin, kendisine ait tesis, donanım, personel, diğer malzeme veya diğer ürünlere zarar verebileceği hakkında sözleşmeyi kabul eden kişinin bilgi sahibi olmasını sağlamalıdır.

7.7 Sözleşme Veren taraf, sözleşmeyi kabul eden tarafın performansını ve gerekli herhangi bir iyileştirmenin tespit edilmesini ve uygulanmasını ve izlemeli ve incelemelidir.

7.8 Sözleşme Veren taraf, dış kaynaklı faaliyet kayıtlarının ve sonuçlarının incelenmesinden ve değerlendirilmesinden sorumlu olmalıdır. Sözleşmeyi veren taraf, ya kendisi yada Sözleşmeyi kabul eden tarafın Sorumlu Yöneticisinin onayını esas olarak kendisine teslim edilen tüm ürün ve malzemelerin GMP ve pazarlama izni ile uyumlu olarak işlendiğinden emin olmalıdır.

Sözleşmeyi kabul eden taraf

7.9 Sözleşmeyi kabul eden taraf, Sözleşmeyi veren tarafça sipariş edilen işi yeterli tesis, donanım, bilgi, tecrübe ve nitelikli personele sahip olma yoluyla memnun edici bir şekilde gerçekleştirebilmelidir.

7.10 Sözleşmeyi kabul eden taraf, kendisine ulaştırılan tüm ürün, malzeme ve bilgilerin istenen amaca uygun olduğundan emin olmalıdır.

7.11 Sözleşmeyi kabul eden taraf, sözleşme dâhilinde kendisine verilmiş herhangi bir işi Sözleşme verenin anlaşmalar hakkındaki ön değerlendirmesi ve onayı olmaksızın üçüncü bir şahsa devredemez. Sözleşmeyi kabul eden kişi ile herhangi üçüncü bir kişi arasında yapılan anlaşmalar, üretimin ve analitik bilgilerin asıl Sözleşmeyi veren taraf ve Sözleşmeyi kabul eden kişi arasında olduğu gibi, geçerli kılındığını garanti etmelidir.

7.12 Sözleşmeyi kabul eden taraf, Sözleşme'deki maddeler dışında Sözleşmeyi veren taraf için dış kaynaklı faaliyetlerin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek izinsiz değişiklikler yapmamalıdır.

7.13 Sözleşmeyi kabul eden taraf, sözleşmeli analiz dâhil dış kaynaklı faaliyetlerin Bakanlık denetimine tabi olabildiğini bilmelidir.

Sözleşme

7.14 Sözleşmeyi veren ve Sözleşmeyi kabul eden taraf arasında bir sözleşme yapılmalı ve bu sözleşme, tarafların dış kaynaklı faaliyetler ile ilgili karşılıklı sorumluluklarını ve iletişim süreçlerini belirtmelidir. Sözleşmenin teknik konuları; dış kaynaklı faaliyetler ve İyi Üretim Uygulamaları konularında yeterli bilgiye sahip yetkili kişiler tarafından hazırlanmalıdır. Dış kaynaklı faaliyetler için yapılan tüm düzenlemeler Pazarlama İznine uygun olmalı ve her iki tarafça kabul edilmelidir.

7.15 Sözleşmede, bilgi yönetimi, teknoloji transferi, tedarik zinciri, alt yükleniciler, malzemelerin satın alınması ve kalitesi, test ve serbest bırakma malzemeleri, üstlenilen üretim ve kalite kontrolleri (üretim aşaması kontrolleri, numune alma ve analiz dahil) gibi dış kaynaklı faaliyetlerin her bir aşamasının kim tarafından üstlenileceği açıkça tanımlanmalıdır.

7.16 Dış kaynaklı faaliyetlerle ilgili üretim, analiz ve dağıtım kayıtları gibi tüm kayıtlar ve referans numuneler, Sözleşmeyi veren tarafça saklanmalı veya onların erişimine açık olmalıdır. Bir şikâyet veya hata şüphesi durumunda ürün kalitesini değerlendirilmesi veya hileli üründen şüphelenilen durumların incelenmesi ile ilgili her türlü kayıtlara ulaşılabilir olmalı ve Sözleşmeyi veren tarafın ilişkili prosedürlerinde belirtilmelidir.

7.17 Sözleşme, sözleşmeyi kabul eden taraf veya onun alt yüklenicisi tarafından gerçekleştirilen faaliyetlerin denetim hakkını sözleşmeyi veren tarafa vermelidir.

BÖLÜM 8

ŞİKÂyetLER, KALİTE KUSURLARI VE ÜRÜN GERİ ÇEKMELER

İlke

Halk sağlığı ve hayvan sağlığının korunması için, potansiyel kalite kusurları dâhil şikâyetleri kaydetmek, değerlendirmek, araştırmak ve gözden geçirmek ve gerektiğinde veteriner tıbbi ürünleri dağıtım açısından etkili ve hızlı bir şekilde geri çekmek için bir sistem ve uygun prosedürler mevcut olmalıdır. Kalite kusurlarının incelenmesinde ve değerlendirmesinde ve ürün geri çekmelere dair düzeltici ve önleyici faaliyetler ve diğer risk azaltıcı faaliyetler ile ilgili karar alma sürecinde Kalite Risk Yönetimi ilkeleri uygulanmalıdır. Bu ilkelerle ilgili rehberlik Bölüm 1’de sunulmaktadır.

Bir tıbbi ürünün piyasadan geri çekilmesi veya tedarikinde olağanüstü kısıtlamaya neden olabilecek teyit edilmiş bir kalite kusuru durumunda (hatalı üretim, ürün bozulması, sahtecilik tespiti, pazarlama izni veya ürün spesifikasyon dosyasıyla uyumsuzluk veya diğer ciddi kalite sorunları) ilgili tüm yetkili otoriteler zamanında bilgilendirilmelidir.

Piyasadaki ürünün pazarlama izniyle uyumsuzluğunun tespit edildiği durumlarda, uyumsuzluğun derecesi planlanmamış sapmaların ele alınmasına dair Ek-16 kısıtlamalarını karşılıyorsa, ilgili yetkili otoritelerin bilgilendirilmesine gerek yoktur.

Dış kaynaklı faaliyetlerde, kusurlu bir ürünle ilgili değerlendirme, karar alma ve bilginin dağıtım ve risk azaltıcı faaliyetlerin uygulanmasıyla ilişkili olarak üreticinin, pazarlama izin sahibinin ve ilgili tüm diğer üçüncü tarafların rol ve sorumlulukları bir sözleşmede tanımlanmalıdır.

Sözleşmelerle ilgili rehberlik Bölüm 7’de sağlanmaktadır. Bu tür sözleşmeler aynı zamanda kalite kusurlarının yönetimi ve geri çekme sorunlarıyla ilgili olarak, her bir taraftaki sorumlularla nasıl irtibat kurulacağını da ele almalıdır.

Personel ve Organizasyon

8.1 Şikâyet ve kalite kusuru incelemelerinin yönetiminde ve geri çekmeler dâhil, bu sorunlardan kaynaklanan tüm potansiyel risk(ler)in yönetimi için alınacak önlemlere karar verilmesinde uygun şekilde eğitilmiş ve deneyimli personel sorumlu olmalıdır. Bu kişiler, aksi gerekçelendirilmediği sürece, satış ve pazarlama organizasyonundan bağımsız olmalıdır. Eğer bu kişiler arasında ilgili seri veya serilerin serbest bırakma sertifikasyonunda yer alan Sorumlu Yönetici bulunmuyorsa, Sorumlu Yönetici tüm incelemeler, tüm risk azaltıcı faaliyetler ve tüm geri çekme faaliyetlerinden zamanında haberdar edilmelidir.

8.2 Şikâyetlerin ve kalite kusurlarının ele alınması, değerlendirmesi, incelenmesi ve gözden geçirilmesi için ve risk azaltıcı faaliyetlerin uygulanması için yeterli sayıda eğitimli personel ve kaynaklar mevcut olmalıdır. Yetkili otoritelerle ilişkilerin yönetimi için de yeterli sayıda eğitimli personel ve kaynaklar mevcut olmalıdır.

8.3 Uygun şekilde eğitilmiş Kalite Yönetimi personeli dâhil disiplinler-arası ekiplerin kullanımını göz önünde bulundurulmalıdır.

8.4 Şikâyet ve kalite kusurlarının ele alma süreçlerinin bir kuruluş bünyesindeki tek merkezden yönetildiği durumlarda, ilgili tarafların konuyla ilgili rolleri ve sorumlulukları dokümente edilmelidir. Ancak merkezden yönetim konunun incelenmesi ve yönetiminde gecikmelere sebep olmamalıdır.

Şikâyetlerin (olası kalite kusurları dâhil) ele alınma ve inceleme prosedürleri

8.5 Bir şikâyetin alınması sonrasında gerçekleştirilecek faaliyetleri tanımlayan yazılı prosedürler olmalıdır. Tüm şikâyetler, olası bir kalite kusuru veya başka sorunlar teşkil edip etmediğinin belirlenmesi için dokümente edilmeli ve değerlendirilmelidir.

8.6 Bir şikâyetin veya şüpheli kalite kusurunun sahtecilikle ilişkili olup olmadığının tespiti için özel önem gösterilmelidir

8.7 Bir firmaya ulaşan tüm şikâyetler gerçek kalite kusurlarını temsil etmeyebileceğinden, potansiyel bir kalite kusurunu işaret etmeyen şikâyetler uygun şekilde dokümente edilmeli ve o nitelikteki şikâyetlerin incelenmesinden ve yönetiminden sorumlu ilgili grup veya kişiye (şüpheli istenmeyen etkiler gibi) iletilmelidir.

8.8 Raporlanmış şüpheli bir istenmeyen etki olayının incelemesini desteklemek üzere, bir tıbbi ürünün bir serisinin kalite incelemesine dair bir talebi kolaylaştıracak prosedürler yürürlükte bulunmalıdır.

8.9 Bir kalite kusuru incelemesi başlatıldığında, en azından aşağıdakileri ele almak için prosedürler yürürlükte bulunmalıdır:

- i. Raporlanmış kalite kusurunun tanımı.
- ii. Kalite kusurunun boyutunun belirlenmesi. Referans ve/veya saklama numunelerinin kontrolü veya test edilmesi bunun bir parçası olarak düşünülmelidir ve bazı durumlarda, seri üretim kaydına, seri sertifikasyon kaydına ve seri dağıtım kayıtlarına (özellikle sıcaklık-duyarlı ürünler için) dair bir gözden geçirme gerçekleştirilmelidir.
- iii. Şikâyet sahibinden kusurlu ürünün bir numunesi veya ürünün iadesi talep edilmesine dair ihtiyaçlar ve numunenin sağlanan yerlerde, gerçekleştirilecek uygun bir değerlendirme için ihtiyaçlar.
- iv. Kalite kusuru tarafından oluşturulan risk(ler)in kalite kusurunun ve boyutuna dayalı olarak değerlendirilmesi.
- v. Dağıtım aşında (seri veya ürün geri çekmeler) veya diğer faaliyetlerde uygulanacak risk azaltıcı faaliyetlere yönelik potansiyel ihtiyaçlar konusunda kullanılacak karar alma süreci.
- vi. Herhangi bir geri çekme faaliyetinin etkilenen herhangi bir pazardaki

- hasta/hayvanlar için tıbbi ürün bulunabilirliği üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve bu etkinin ilgili otoritelere bildirilmesi ihtiyacı.
- vii. Bir kalite kusuru ve onun incelenmesi ile ilişkili yapılması gereken iç ve dış iletişimler.
 - viii. Kalite kusurunun potansiyel kök-neden(ler)in tespiti.
 - ix. Sorunla ilgili olarak tespit edilecek ve uygulanacak uygun Düzeltici ve Önleyici Faaliyetler (DÖF'ler) ve bu DÖF'lerin etkinliğini değerlendirme ihtiyacı.

İnceleme ve Karar Alma

8.10 Olası kalite kusurlarıyla ilişkili raporlanmış bilgiler tüm orijinal detaylar dâhil kaydedilmelidir. Raporlanmış tüm kalite kusurlarının geçerliliği ve boyutu, incelemenin ve alınacak önlemin derecesiyle ilgili kararları desteklemek üzere, Kalite Risk Yönetimi ilkelerine uyumlu şekilde dokümente edilmeli ve değerlendirilmelidir.

8.11 Bir seri içinde bir ürün kusuru fark edilirse veya şüphelenilirse diğer serilerin ve bazı durumlarda diğer ürünlerinde etkilenip etkilenmediğinin tespit edilmesi için kontrol edilmesi akılda tutulmalıdır. Özellikle, kusurlu serinin bir bölümünü veya kusurlu bileşenlerini içeren diğer seriler incelenmelidir.

8.12 Kalite kusuru incelemeleri, dikkat isteyen ve muhtemelen daha fazla yasal işlem gerektiren özel veya yineleyen sorunların gösterimi için, önceki kalite kusuru raporlarının veya ilgili diğer tüm bilgilerin bir gözden geçirmesini içermelidir.

8.13 Kalite kusuru incelemeleri sırasında ve sonrasında alınan kararlar, pazarlama izni/ürün spesifikasyon dosyası veya GMP gereklilikleri yönünden herhangi bir uygunsuzluğun ciddiyetini olduğu kadar, kalite kusuru tarafından sunulan risk seviyesini yansıtmalıdır. Bu gibi kararlar insan ve hayvan sağlığının korunduğunu garanti etmek için, söz konusu sorunlar tarafından sunulan riskin seviyesiyle orantılı bir şekilde zamanında alınmalıdır.

8.14 Kalite kusurunun niteliği ve boyutu hakkında kapsamlı bilgiler bir inceleme sürecinin ilk aşamalarında her zaman bulunmayabildiğinden, karar alma süreçleri yine de uygun risk azaltıcı faaliyetlerin söz konusu incelemeler esnasında uygun bir zaman noktasında alınmalarını garanti etmelidir. Bir kalite kusurunun bir sonucu olarak alınan tüm kararlar ve önlemler dokümente edilmelidir.

8.15 Kalite kusurları, söz konusu kalite kusurunun ürünün geri çekilmesi veya ürünün tedarikinde anormal bir kısıtlama ile sonuçlanabileceği durumlarda, üretici tarafından pazarlama izin sahibine/sponsora ve ilgili tüm Yetkili Otoritelere zamanında raporlanmalıdır.

Kök Neden Analizi ve Düzeltici ve Önleyici Faaliyetler

8.16 Kalite kusurlarının incelenmesi sırasında uygun seviyede bir kök neden analizi çalışması uygulanmalıdır. Kalite kusurunun doğru kök sebebinin belirlenemediği yerler olması

durumunda, en muhtemel kök sebebin tespit edilmesine ve bu bunların ele alınmasına önem verilmelidir.

8.17 Bir kalite kusurunun sebebi olarak insan hatasından şüphe edildiği veya tespit edildiği yerlerde, bu durum resmi olarak doğrulanmalı ve varsa süreç, prosedür veya sistem bazlı hataların veya problemlerin gözden kaçırılmadığını garanti etmek için özen gösterilmelidir.

8.18 Bir kalite kusuruna cevap olarak uygun DÖF'ler tanımlanmalı ve uygulanmalıdır. Bu gibi faaliyetlerin etkinliği izlenmeli ve değerlendirilmelidir.

8.19 Dikkat gerektiren özel veya yinelenen sorunların gösterilmesi için, kalite kusuru kayıtları gözden geçirilmeli ve trend (eğilim) analizleri düzenli aralıklarla gerçekleştirilmelidir.

Ürün Geri Çekmeler ve Diğer Risk Azaltıcı Faaliyetler

8.20 Herhangi bir geri çekme faaliyetine girişmek veya diğer herhangi bir risk azaltıcı faaliyeti uygulamak için gerektiğinde düzenli olarak gözden geçirilen ve güncellenen yazılı prosedürler oluşturulmuş olmalıdır.

8.21 Bir ürün piyasaya sunulduktan sonra o ürünün dağıtım açısından bir kalite kusurunun sonucu olarak geri alınması, bir geri çekme olarak görülmeli ve yönetilmelidir. (Bu hüküm, bir kalite kusuru sorununa/raporuna dair bir incelemeyi kolaylaştırmak için ürün numunelerinin dağıtım açısından çıkartılmasında (veya iadesinde) uygulanmaz)

8.22 Geri çekme işlemleri çok hızlı ve herhangi bir zamanda başlatılabilme yeteneğine sahip olmalıdır. Bazı durumlarda halk ve hayvan sağlığını korumak için, kalite kusurunun kök neden(ler)i ve tüm boyutu ortaya konulmadan önce geri çekme işlemlerinin başlatılmasına ihtiyaç duyulabilir.

8.23 Seri/ürün dağıtım kayıtları, geri çekme işleminden sorumlu kişilerin erişimine açık olmalı ve ecza depoları ve doğrudan satış yapılan müşteriler (ihraç edilen ürünler ve tıbbi numuneler de dâhil olmak üzere) hakkında yeterli bilgileri (adresler, mesai saatleri içinde ve dışındaki telefon ve/veya faks numaraları, seri numaraları ve teslimat miktarlarıyla birlikte) içermelidir.

8.24 Araştırma amaçlı tıbbi ürünler olması halinde, tüm deney tesisleri tanımlanmalı ve gönderilen ülkeler gösterilmelidir. Pazarlama izni verilmiş bir araştırma amaçlı tıbbi ürün olması halinde, araştırma amaçlı tıbbi ürün üreticisi, sponsor ile işbirliği içerisinde, izin verilen tıbbi ürünle ilgili olabilecek her türlü kalite kusurunu pazarlama izni sorumlusuna bildirmelidir. Sponsor, maskelenmiş ürünlerin hızla açığa çıkarılması için (hızlı bir geri çekme için bunun gerektiği yerlerde) bir prosedür uygulamalıdır. Sponsor, prosedürün maskelenmiş ürünün kimliğini sadece gerekli olduğunda açığa çıkartacağını garanti etmelidir.

8.25 İlgili yetkili otoriteler ile görüşmeler sonrasında, halk veya hayvan sağlığına olan potansiyel risk ve teklif edilen geri çekme faaliyetinin sahip olabileceği herhangi bir etki göz

önünde bulundurularak, bir geri çekme işleminin dağıtım ağında ne seviyeye kadar genişletileceğine dikkat edilmelidir. Yetkili otoriteler aynı zamanda serinin kullanım ömrünün sona ermesi (kısa raf ömürlü ürünler gibi) sebebiyle kusurlu bir seri için herhangi bir geri çekme işleminin teklif edilmediği durumlarda da bilgilendirilmelidir.

8.26 İlgili tüm yetkili otoriteler ürünlerin geri çekilmesinin planlandığı durumlarda önceden bilgilendirilmelidir. Çok ciddi sorunlar için (hasta veya hayvan sağlığına ciddi olarak etki potansiyeli bulunanlar gibi) yetkili otoritelere bildirim öncesinde hızlı risk azaltıcı faaliyetlerin (bir ürün geri çekme gibi) uygulanması gerekebilir. Mümkün olan her yerde, bunların yürütülmesi öncesinde ilgili yetkili otoritelerle anlaşmak için girişimler yapılmalıdır.

8.27 Aynı zamanda, teklif edilen geri çekme faaliyetinin farklı pazarları farklı yollarla etkileyip etkilemeyeceği de göz önünde bulundurulmalı ve böyle bir durum varsa, pazara-özel uygun risk azaltıcı faaliyetler geliştirilmeli ve ilgili yetkili otoriteler ile tartışılmalıdır. İzinli hiç alternatifi olmayan bir tıbbi ürünün pazarda bulunamama riski, (o ürünün terapötik kullanımı dikkate alınarak) geri çekme gibi bir risk azaltıcı faaliyet hakkında karar vermeden önce göz önünde bulundurulmalıdır. Aksi durumda gerekli olan bir risk azaltıcı faaliyeti uygulamamak için alınacak herhangi bir karar, yetkili otorite ile önceden kararlaştırılmalıdır.

8.28 Geri çekilen ürünler tanımlanmalı ve bunların akıbetleri hakkındaki karar beklenirken ayrılmış şekilde güvenli bir alanda saklanmalıdır. Tüm geri çekilen seriler için resmi bir bertaraf yapılmalı ve dokümanite edilmelidir. Geri çekilen ürünlerin yeniden işlenmesi hakkındaki herhangi bir kararın gerekçesi dokümanite edilmeli ve ilgili yetkili otorite ile tartışılmalıdır. Piyasaya sürülmesi düşünülen tüm yeniden işlenen seriler için aynı zamanda geri kalan raf ömrü uzunluğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

8.29 Geri çekme sürecinin ilerleyişi kapanış anına kadar kaydedilmeli ve söz konusu ürünlerin/serilerin dağıtımını yapılan ve geri çekilen miktarları arasındaki bir uzlaştırmanın dahil edildiği bir sonuç raporu hazırlanmalıdır.

8.30 Geri çekmeler için yürürlükteki düzenlemelerin etkinliği, bunların güçlü ve kullanım için uygun kaldıklarını doğrulamak için düzenli olarak değerlendirilmelidir. Bu gibi değerlendirmeler mesai saatleri içindeki durumların ve mesai-saatleri dışındaki durumların her ikisini de kapsamalı ve, bu gibi değerlendirmeleri yaparken yapay-geri çekme faaliyetleri gerçekleştirilip gerçekleştirildiğine önem gösterilmelidir. Bu değerlendirme belgelendirilmeli ve gerekçelendirilmelidir.

8.31 Geri çekmelere ilave olarak, kalite kusurları tarafından sunulan riskleri yönetmek için göz önünde bulundurulabilecek diğer potansiyel risk azaltıcı faaliyetler vardır. Bu gibi faaliyetler sağlık mesleği mensuplarına, onların potansiyel olarak kusurlu bir seriyi kullanımlarıyla ilgili olarak, uyarı duyurularının verilmesini içerebilir. Bunlar vaka-bazlı olarak değerlendirilmeli ve ilgili yetkili otoritelerle tartışılmalıdır.

BÖLÜM 9

İÇ DENETİM

İlke

İç Denetimler, uygulamayı ve İyi Üretim Uygulamaları ilkelerine uyumu izlemek ve gerekli düzeltmeleri önermek amacıyla gerçekleştirilmelidir.

9.1 Personel konuları, bina ve tesisler, donanımlar, dokümanlar, üretim, kalite kontrol, veteriner tıbbi ürünlerin dağıtımı, şikâyetler ve geri çekme düzenlemeleri ile birlikte iç denetim; kalite güvencesi ilkelerine uygunluğun doğrulanması amacıyla önceden hazırlanmış bir program sonrasında düzenli aralıklarla incelemeye alınmalıdır.

9.2 İç denetim, üreticinin bu amaçla görevlendirilmiş tecrübeli üyesi/üyeleri tarafından bağımsız ve ayrıntılı bir şekilde yürütülmelidir. Harici uzmanların gerçekleştireceği bağımsız denetimler de yararlı olabilir.

9.3 Tüm iç denetimler kayıt altına alınmalıdır. Raporlarda, denetimler sırasında belirlenen tüm gözlemler ve varsa, düzeltici tedbir önerileri yer almalıdır. Bu önerilere karşılık atılan adımları içeren bildirimler de kayıt altına alınmalıdır.

KISIM II

**Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan
Etkin Maddelere İlişkin Temel
Gereklilikler**

1. Giriş

Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik kapsamındaki ilaç etkin maddelerinin kullanımı, ancak üretim yapan tesisin GMP gerekliliklerine uygun olması halinde mümkün olabilmektedir. Bu bölüm ilaç etkin maddesi üretimi için özel bir bölüm olup, GMP kılavuzunun ilgili diğer bölümleri de uygulanabilir.

1.1 Amaç

Bu kılavuzda uygun kalite yönetimi sistemi altında etkin maddelerin üretimine yönelik İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) ilişkin rehberlik sağlanması amaçlanmıştır. Bu kılavuz ayrıca, etkin maddelerin taşınması gereken kalite ve saflığa dair gerekliliklerin karşılandığından emin olunması için hazırlanmıştır.

Bu kılavuzda geçen "üretim" malzeme alımı, etkin madde üretimi, ambalajlama, yeniden ambalajlama, etiketleme, yeniden etiketleme, kalite kontrol, serbest bırakma, depolama ve etkin maddelerin dağıtımını gibi tüm işlemleri ve bunlarla ilişkili kontrolleri kapsar. "-meli -malı" ekleri; uygulanamaz olduğu kanıtlanmadıkça, GMP kılavuzunun ilgili herhangi bir ekinde değiştirilmedikçe veya en azından ona eşdeğer bir kalite güvence seviyesi sunan bir alternatifle değiştirilmedikçe uygulanması beklenen tavsiyeleri ifade eder.

GMP kılavuzu genel anlamda üretimde yer alan personelin güvenliği veya çevrenin korunmasına ilişkin konuları kapsamaz. Bu kontroller üreticinin kendi sorumluluğu altındadır ve yürürlükteki diğer mevzuata göre belirlenmiştir.

Bu kılavuzda, izin (pazarlama/üretim izni) gerekliliklerinin belirlenmesi veya farmakope gerekliliklerinin değiştirilmesi amaçlanmamıştır. Bu kılavuz ayrıca, Bakanlığın pazarlama/üretim izinleri kapsamında etkin maddelere dair özel izin gerekliliklerinin oluşturulmasındaki sorumluluğunu etkilemez. İzin dokümanlarındaki tüm taahhütlerin yerine getirilmesi zorunludur.

1.2 Kapsam

Bu kılavuz hayvanlarda kullanımı amaçlanan veteriner tıbbi ürünlere yönelik etkin maddelerin üretiminde geçerlidir. Bu kılavuz yalnızca etkin maddenin steril olarak işlenmesinden hemen öncesinde ki noktaya kadar olmak şartıyla steril etkin maddelerin üretimi içinde geçerlidir. Steril etkin maddelerin aseptik işlenmesi ve sterilizasyonu bu kılavuzların kapsamı dâhilinde değildir ancak bu işlemler ve GMP Kılavuzunun Ek-1'inde belirtilen esaslara uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

Hayvanlarda kullanımı amaçlanan ektoparazit ilaçları için malzemenin uygun kalitede olduğunu gösteren bu kılavuz dışındaki diğer standartlar kullanılabilir.

Son olarak, bu kılavuz dökme (bulk) ürün halinde ambalajlanan veteriner tıbbi ürünler için geçerli değildir. Etkin maddelerin belirli türlerine yönelik tamamlayıcı kılavuzların yer aldığı

özellikle Ek 2 ve 3 olmak üzere GMP Kılavuzu Eklerinde tanımlanan her türlü istisnaya tabi olan tüm diğer etkin başlangıç maddeleri için geçerlidir. Sonuç itibariyle Ekler bir incelemeye tabi tutulacak fakat aynı zamanda ve sadece söz konusu inceleme tamamlanana kadar üreticiler temel gerekliliklerin I. Kısımına devam etmeyi seçebilirler ve bu eklerin kapsamına giren ürünlere ilişkin Ekleri kullanmaya devam edebilirler veya yalnızca Kısım II'yi uygulayabilirler.

Bölüm 19 sadece araştırma amaçlı veteriner tıbbi ürünlerde kullanılan etkin maddelerin üretilmesinde geçerli olan bilgileri kapsamaktadır.

“Etkin Madde Başlangıç Maddesi”; etkin maddenin üretiminde kullanılan ve etkin maddenin yapısında önemli yapısal parça olarak yer alan hammadde, ara ürün veya etkin maddedir. Etkin Madde Başlangıç maddesi bir ticaret anlaşması, sözleşme veya ticari bir anlaşma kapsamında bir veya daha fazla tedarikçiden satın alınan veya kurum içerisinde üretilen bir malzeme olabilir. Etkin Madde Başlangıç Maddesi genelde kimyasal özellikler ve yapıyı tanımlamıştır.

Üretici etkin madde üretimine başlayacağı zaman gerekçesini belirtmesi ve dokümanite edilmesi gerekir. Sentetik süreçlerde, bu zaman “Etkin Madde Başlangıç Maddesi”nin sürece girdiği nokta olarak bilinir. Diğer süreçlerde ise (ör: Fermantasyon, ekstraksiyon, saflaştırma, vb.) bu gerekçenin vaka bazlı olarak belirtilmesi gerekir. Tablo-1’de normal olarak Etkin Madde Başlangıç Maddesi’nin sürece dâhil edilme zamanı hakkında bilgiler verilmiştir. Bu zamandan itibaren, bu kılavuzlarda belirtilen uygun GMP’nin söz konusu ara ürün ve/veya etkin madde üretim aşamalarında uygulanması gerekir. Bu durum etkin maddenin kalitesini etkilemesi beklenen kritik işlem aşamalarının validasyonunu kapsamaktadır. Ancak, bir üreticinin bir süreç aşaması valide etmesinin bu aşamanın kritik olarak tanımlanması için gerekli olmadığı unutulmamalıdır. Bu kılavuzda yer alan bilgiler normalde Tablo 1’de gri renkle gösterilen aşamalar için uygulanacaktır. Bu, gösterilen tüm aşamaların tamamlanması gerektiğini ifade etmemektedir. Etkin madde üretiminde GMP’nin sıklığı, üretimin ilk aşamadan son aşamasına, saflaştırma ve ambalajlamaya doğru ilerledikçe artmalıdır. Granülasyon, kaplama veya partikül boyutunun fiziksel işlemleri (ör: öğütme, mikronize etme) gibi etkin maddeye uygulanan fiziksel işlemler en azından bu kılavuzların standartlarına göre gerçekleştirilmelidir. Bu kılavuz tanımlı “Etkin Madde Başlangıç Maddesi”nin ilk girişinden önceki aşamalar için uygulanmaz.

Bu Kılavuzun diğer bölümlerinde İlaç Etkin Maddesi (API) terimi tekrar tekrar kullanılmaktadır ve "Etkin Madde" teriminin yerine geçebileceği düşünülmelidir. 20. Bölümünde verilen sözlükçe, sadece bu kısım (2 nci kısım) için geçerlidir. Aynı terimlerin bazıları GMP kılavuzunun I. bölümünde tanımlanmış olup sadece Kısım I bağlamında geçerlidir.

Tablo 1: Kılavuzun İlaç Etkin Maddesi Üretiminde Uygulanması

Üretimin tipi	Kılavuzun ilaç etkin maddesi üretiminde uygulanacağı basamaklar (Gri ile gösterilen alanlar)				
Kimyasal üretim	İlaç etkin maddesi Başlangıç Maddesinin üretimi	İlaç Etkin Maddesi Başlangıç Maddesinin sürece dâhil edilmesi	Ara ürün/ürünlerin üretimi	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlem ve Ambalajlama
Hayvansal kökenli ilaç etkin maddeleri	Organ, sıvı veya doku toplanması	Kesme, karıştırma ve/veya başlangıç işlemleri	İlaç Etkin Maddesi Başlangıç Maddesinin sürece dâhil edilmesi	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlem ve Ambalajlama
Bitkisel kökenli ilaç etkin maddeleri	Bitkilerin toplanması	Kesme ve ilk ekstrakt alma işlemi/işlemleri	İlaç Etkin Maddesi Başlangıç Maddesinin sürece dâhil edilmesi	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlem ve Ambalajlama
İlaç etkin maddesi olarak kullanılan bitki özleri	Bitkilerin toplanması	Kesme ve ilk özüt alma işlemi		İleri Ekstraksiyon	Fiziksel işlem ve Ambalajlama
Ezilmiş veya toz haline getirilmiş bitkilerden oluşan ilaç etkin maddeleri	Bitkilerin toplanması ve/veya yetiştirme ve hasat	Kesme/Ezme			Fiziksel işlem ve Ambalajlama
Biyoteknoloji: Fermantasyon/ Hücre Kültürü	Ana hücre bankasının ve çalışan hücre bankasının kurulması	Çalışma hücre bankasının sürdürülmesi	Hücre kültürü ve/veya Fermantasyon	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlem ve Ambalajlama
Klasik Fermantasyon ile ilaç etkin maddesi üretimi	Hücre bankasının kurulması	Hücre bankasını sürdürülmesi	Hücrelerin Fermantasyona dâhil edilmesi	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlem ve Ambalajlama

Artan GMP Gereklilikleri

2. Kalite Yönetimi

2.1 İlke

2.10 Kalite, üretime dâhil olan herkesin sorumluluğunda olmalıdır.

2.11 Her bir üretici, yönetim ve uygun üretim personelinin etkin katılımıyla oluşturulan kalite yönetimi için etkin bir sistem kurmalı, dokümente etmeli ve uygulamalıdır.

2.12 Kalite yönetim sistemi, ilaç etkin maddelerinin kalite ve saflığa ilişkin belirtilen şartları karşıladığından emin olmak için gerekli faaliyetlerin yanı sıra kurumsal yapıyı, prosedürleri, süreçleri ve kaynakları da kapsamalıdır. Kaliteye ilişkin tüm faaliyetler tanımlanmalı ve dokümente edilmelidir.

2.13 Üretimden bağımsız ve hem kalite güvencesi (*KG*) hem de kalite kontrolüne (*KK*) ilişkin sorumlulukları yerine getiren kalite birimi/birimleri olması gerekir. Bu birimler birbirinden ayrı *KG* ve *KK* şeklinde olmakla birlikte kuruluşun yapısına ve büyüklüğüne bağlı olarak tek bir kişi veya grup şeklinde de olabilir.

2.14 Ara ürünler ve ilaç etkin maddelerini piyasaya sürmeye yetkili kişilerin belirlenmesi gerekir.

2.15 Kalite ile ilişkili tüm faaliyetler yapıldığı anda kayıt altına alınmalıdır.

2.16 Oluşturulmuş prosedürlerdeki tüm sapmalar dokümente edilmeli ve açıklanmalıdır. Kritik sapmalar araştırılmalı ve bu araştırma ve sonuçları dokümente edilmelidir.

2.17 Hiçbir malzeme, kalite birimi/birimleri tarafından yapılan değerlendirmeden olumlu bir sonuç çıkmadan veya kullanıma imkân tanıyacak uygun sistemler (ör: Bölüm 10.20'de anlatılan karantina altında piyasaya sürme veya değerlendirmenin tamamlanmasını bekleyen hammadde veya ara ürünlerin kullanımı) bulunmadıkça piyasa sürülmemeli veya kullanılmamalıdır.

2.18 Bakanlık denetimleri, ciddi GMP eksiklikleri, ürün hataları ve bununla ilgili faaliyetler (ör: kaliteyle ilgili şikâyetler, geri çekmeler, düzenleyici işlemler vb.) hakkında sorumlu yönetimi zamanında uyaracak prosedürler bulunmalıdır.

2.19 Güvenilir kalite hedefine ulaşmak için, İyi Üretim Uygulaması, Kalite Kontrol ve Kalite Risk Yönetimini de dâhil edildiği kapsamlı olarak tasarlanmış ve doğru uygulanan bir kalite sisteminin bulunması gerekir.

2.2 Kalite Risk Yönetimi

2.20 Kalite risk yönetimi, etkin maddenin kalitesine yönelik risklerin değerlendirilmesi, kontrolü, iletişimi ve incelenmesi ile ilgili sistematik bir süreçtir. Hem ileri dönük hem de ve geriye dönük olarak uygulanabilir.

2.21 Kalite risk yönetiminin aşağıdakileri sağlaması gerekir:

- Bilimsel bilgi birikimi, süreçle ilgili deneyim ve son olarak etkin madde kullanıcıları ile iletişime geçerek insan ve hayvanların korunmasına dair bağlantılara dayalı Kaliteye yönelik risk değerlendirmesi,

- Kalite risk yönetim sürecinin çaba, resmiyet ve dokümantasyon düzeyi risk seviyesi ile orantılıdır.

Kalite risk yönetimi süreçleri ve uygulamalarına ait örnekler 3. Kısım 2. Bölümde verilmiştir.

2.3 Kalite Birim/Birimlerinin Sorumlulukları

2.30 Kalite birim/birimleri kaliteyle ilgili tüm konulara katılmalıdır.

2.31 Kalite birim/birimleri kaliteyle ilgili gerekli tüm dokümanları incelemeli ve onaylamalıdır.

2.32 Bağımsız kalite birim/birimlerinin temel sorumlulukları devredilemez. Bu sorumluluklar yazılı olarak belirtilmeli ve aşağıda belirtilenleri kapsamalı ancak bunlarla sınırlı kalmamalıdır:

1. Tüm ilaç etkin maddelerinin serbest bırakılması veya reddedilmesi. Ara ürünlerin üretici firmanın kontrolü dışında kullanım için serbest bırakılması veya reddedilmesi,
2. Hammadde, ara ürün, ambalajlama ve etiket malzemelerinin serbest bırakılması veya reddedilmesi için bir sistemi kurulması,
3. İlaç etkin maddeleri piyasaya sürülmeden önce bitmiş seri üretim kayıtlarının ve kritik işlem aşamalarına ait laboratuvar kontrol kayıtlarının incelenmesi,
4. Kritik sapmaların araştırıldığından ve çözümlendiğinden emin olunması,
5. Her türlü spesifikasyon ve ana üretim talimatlarının onaylanması,
6. Ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin kalitesini etkileyen tüm prosedürlerin onaylanması,
7. İç denetimlerin gerçekleştirildiğinden emin olunması,
8. Dış kaynaklı (fason) ara ürün ve ilaç etkin maddesi üreticilerinin onaylanması,
9. Potansiyel olarak ara ürün veya ilaç etkin maddesinin kalitesini etkileyebilecek değişikliklerin onaylanması,
10. Validasyon protokollerinin ve raporlarının incelenmesi ve onaylanması,
11. Kaliteyle ilgili şikâyetlerin incelendiğinden ve çözüme kavuşturulduğundan emin olunması,
12. Kritik donanımların kalibrasyonu ve bakımı için etkin sistemlerin kullanıldığından emin olunması,
13. Malzemelerin uygun şekilde test edildiğinden ve sonuçların raporlandığından emin olunması,
14. Uygun olan yerlerde ilaç etkin maddelerinin ve/veya ara ürünlerin yeniden test edilmesini veya son kullanım tarihleri ve saklama koşulları destekleyecek stabilite verilerinin var olduğundan emin olunması,
15. Ürün kalite incelemelerinin gerçekleştirilmesi (Bölüm 2.5'de belirtildiği gibi).

2.4 Üretim Faaliyetlerine İlişkin Sorumluluklar

2.40 Üretim faaliyetlerine ilişkin sorumluluklar yazılı olarak belirtilmeli ve aşağıdakileri kapsamalı fakat bunlarla sınırlı kalmamalıdır:

1. İlaç etkin maddelerinin veya ara ürünlerin üretiminde kullanılan talimatların yazılı prosedürlere uygun olarak hazırlanması, incelenmesi, onaylanması ve dağıtılması;
2. İlaç etkin maddelerinin ve eğer uygunsa ara ürünlerin önceden onaylanmış talimatlara uygun olarak üretilmesi;
3. Tüm üretim seri kayıtlarının incelenmesi ve bu kayıtların tamamlandığından ve imzalandığından emin olunması;
4. Tüm üretim sapmalarının raporlandığından ve değerlendirildiğinden ve aynı zamanda kritik sapmaların araştırıldığından ve sonuçların kaydedildiğinden emin olunması;
5. Üretim tesislerinin temizliğinden ve uygun durumlarda dezenfekte edildiğinden emin olunması;
6. Gerekli kalibrasyonların yapıldığından ve kayıtların tutulduğundan emin olunması;
7. Bina ve donanımların bakımının yapıldığından ve kayıtların tutulduğundan emin olunması;
8. Validasyon protokollerinin ve raporlarının incelendiğinden ve onaylandığından emin olunması;
9. Ürün, süreç veya donanımla ilgili değişiklik önerilerinin değerlendirilmesi;
10. Yeni ve eğer uygunsa tadilat yapılmış tesis ve donanımların yeterli olduğundan emin olunması.

2.5 İç Denetimler (Kendi Kendini Denetleme)

2.50 İlaç etkin maddelerinin GMP ilkelerine uygun olduğunun onaylanabilmesi için düzenli iç denetimler onaylı bir programa göre gerçekleştirilmelidir.

2.51 Denetim bulguları ve düzeltici eylemler dokümente edilmeli ve firmanın sorumlu yönetiminin dikkatine sunulmalıdır. Üzerinde uzlaşılan düzeltici eylemler zamanında ve etkin bir şekilde tamamlanmalıdır.

2.6 Ürün Kalite İncelemesi

2.60 İlaç etkin maddelerinin düzenli kalite incelemeleri; sürecin tutarlılığının doğrulanması amacıyla uygulanmalıdır. Bu tür incelemeler normalde yıllık olarak yapılmalı ve dokümente edilmelidir ve en az aşağıdakileri kapsamalıdır:

- Kritik üretim aşaması kontrolleri ve ilaç etkin maddesinin kritik test sonuçlarına yönelik inceleme,
- Belirtilen şartı/şartları taşımayan tüm serilere yönelik inceleme,
- Tüm kritik sapmaların veya uyumsuzlukların ve bunlarla ilgili araştırmalara yönelik inceleme,
- Süreçlerdeki veya analitik metotlardaki herhangi bir değişikliğe yönelik inceleme,
- Stabilitate izleme programının sonuçlarına yönelik inceleme,
- Kaliteyle ilgili tüm iade, şikâyet ve geri çekmelere yönelik inceleme,

- Düzeltici eylemlerin yeterliliğine yönelik inceleme.

2.61 Bu incelemenin sonuçları değerlendirilmeli ve düzeltici eylem veya revalidasyon gerekip gerekmediğine ilişkin bir karar verilmelidir. Bu tür düzeltici eylemlerin gerekçeleri dokümanite edilmelidir. Üzerinde uzlaşılan düzeltici eylemlerin zamanında ve etkili bir şekilde tamamlanması gerekir.

3. Personel

3.1 Personel Nitelikleri

3.10 Ara ürünlerin ve ilaç etkin maddelerinin üretimini sağlamak ve denetlemek için uygun eğitime, yeteneğe ve/veya deneyime sahip yeterli sayıda personel bulunmalıdır.

3.11 Ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin üretiminde yer alan tüm personelin sorumlulukları yazılı olarak belirtilmelidir.

3.12 Nitelikli kişilerce düzenli aralılarla eğitimler verilmeli ve bu eğitimler en azından çalışanların yürüttükleri özel işlemleri ve GMP'yi (çalışanların görevleri ile ilgili olduğu için) de kapsamalıdır. Eğitimlere ait kayıtlar saklanmalıdır. Eğitimler düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.

3.2 Personel Hijyeni

3.20 Personel iyi temizlik ve sağlık alışkanlıklarına sahip olmalıdır.

3.21 Personel yer aldığı üretim faaliyetlerine uygun kıyafetler giymeli ve bu kıyafetler gerektiğinde değiştirilmelidir. Ara ürün ve ilaç etkin maddelerini kontaminasyondan korumak için gerekli olduğu zamanlarda baş, yüz, el ve kolları kapatan ek koruyucu kıyafetler giyilmelidir.

3.22 Personel ara ürünler veya ilaç etkin maddeleriyle doğrudan temas kurmaktan kaçınmalıdır.

3.23 Sigara içme, yeme-içme, sakız çiğneme ve yiyecek saklama faaliyetleri, üretim alanından ayrı, bu amaçla ayrılmış alanlarla kısıtlı olmalıdır.

3.24 Bulaşıcı bir hastalığı olan veya vücudunun görünür yerlerinde açık yaraları olan personel ilaç etkin maddelerinin kalitesini tehlikeye atabilecek faaliyetlerde bulunmamalıdır. Herhangi bir zamanda (tıbbi muayene veya denetçi gözlemi sonucunda) ilaç etkin maddelerinin kalitesini kötü yönde etkileyecek belirgin bir hastalığa veya açık yaralara sahip herhangi bir kişi, sağlık durumu düzelene kadar veya yetkili tıbbi personel bu kişinin faaliyetlerde yer almasının ilaç etkin maddelerinin güvenliğini veya kalitesini tehdit etmediğine ilişkin onay verene kadar faaliyetlerde yer almamalıdır.

3.3 Danışmanlar

3.30 Ara ürünlerin ve ilaç etkin maddelerinin üretim ve kontrolü konusunda tavsiyelerde bulunan danışmanların ilgili oldukları konuda tavsiyede bulunabilmeleri için yeterli eğitime, yeteneğe, deneyime ve bunların çeşitli bileşimlerine sahip olmaları gerekmektedir.

3.31 Bu danışmanların adını, adresini, niteliklerini ve verdikleri hizmet türünü belirten kayıtlar tutulmalıdır.

4. Binalar ve Tesisler

4.1 Tasarım ve İnşaat

4.10 Ara ürünlerin ve ilaç etkin maddelerinin üretilmesinde kullanılan bina ve tesisler üretim türüne ve aşamasına uygun olarak, temizlik, bakım ve işlemlere yardımcı olacak şekilde konuşlandırılmalı, tasarlanmalı ve inşa edilmelidir. Tesisler olası kontaminasyonları en aza indirecek şekilde tasarlanmalıdır. Ara ürün ve ilaç etkin maddelerine yönelik mikrobiyolojik şartların belirlendiği yerlerde, tesisler sakıncalı mikrobiyolojik kontaminantlara maruz kalmayı sınırlandıracak şekilde uygun olarak tasarlanmalıdır.

4.11 Binalar ve tesisler, karışıklığı ve kontaminasyonu önlemek için donanım ve malzemelerin düzenli olarak yerleştirilebileceği yeterli alana sahip olmalıdır.

4.12 Donanımların kendisi yeterli malzeme kontrolünü sağlıyorsa (ör: kapalı veya sınırlandırılmış sistemler) bu donanımlar bina dışında konuşlandırılabilir.

4.13 Bina veya tesislerdeki, malzeme ve personel akışı karmaşıklığı veya kontaminasyonu önleyecek şekilde tasarlanmalıdır.

4.14 Aşağıda belirtilen faaliyetler için belirlenmiş alan veya diğer kontrol sistemlerinin bulunması gerekir:

- Gelen malzemelerin, serbest bırakılmayı bekleyen veya reddedilmiş ürünlerin kabulü, tanımlanması, numune alınması ve karantinaya alınması,
- Ara ürünlerin ve ilaç etkin maddelerinin serbest bırakılması veya reddedilmesinden önce karantinaya alınması;
- Ara ürünlerden ve ilaç etkin maddelerinden numune alınması;
- Reddedilen malzemelerin daha ileri işlemlere (ör. geri dönüşüm, yeniden işleme veya imha) kadar bekletilmesi;
- Serbest bırakılan malzemelerin depolanması;
- Üretim işlemleri;
- Ambalajlama ve etiketleme işlemleri ve
- Laboratuvar işlemleri;

4.15 Personel için yeterli, temiz, yıkanma ve tuvalet olanakları temin edilmelidir. Bu yıkanma yerleri, uygun şekilde sıcak ve soğuk su, sabun veya deterjan, havalı kurutucular veya tek kullanımlık havlular ile donatılmalıdır. Yıkanma ve tuvalet yerleri üretim alanından

ayrı fakat kolay ulaşılabilir olmalıdır. Gerektiğinde, duş ve/veya kıyafet değiştirme için yeterli imkânlar sağlanmalıdır.

4.16 Laboratuvar alanları/işlemleri normalde üretim alanlarından ayrı olmalıdır. Özellikle üretim aşaması kontrollerinde kullanılanlar olmak üzere bazı laboratuvar alanları, üretim sürecine ait işlemler laboratuvar ölçümlerinin doğruluğunu olumsuz etkilemiyorsa veya laboratuvar ve ilgili işlemler üretim sürecini, ara ürünleri veya ilaç etkin maddelerini olumsuz etkilemiyorsa üretim alanları içinde konuşlandırılabilir.

4.2 Teknik Destek Hizmetleri

4.20 Üretim kalitesini etkileyecek tüm teknik destek hizmetleri (ör: buhar, gaz, basınçlı hava, ısıtma, havalandırma ve klima sistemi) yeterli düzeyde olmalı ve uygun şekilde izlenmelidir. Sınırlar aşıldığında gerekli işlemler yapılmalıdır. Belirtilen teknik destek hizmetlerine ait çözümler hazır bulundurulmalıdır.

4.21 Uygun yerlerde yeterli havalandırma, hava filtreleme ve egzoz sistemleri sağlanmalıdır. Bu sistemler kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon riskini en aza indirecek şekilde tasarlanmalı ve inşa edilmelidir. Bu sistemler üretim aşamasına uygun olarak hava basıncı, mikro organizma (eğer varsa), toz, nem ve sıcaklığı kontrol eden donanımları da taşımalıdır. İlaç etkin maddelerinin açık ortama maruz kaldığı bölgelere özel önem gösterilmelidir.

4.22 Eğer hava, üretim alanlarında sirküle ediliyorsa kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon riskini kontrol etmek için uygun önlemler alınmalıdır.

4.23 Kalıcı olarak kurulan boru hatları uygun şekilde tanımlanmalıdır. Bu tanımlama işlemi boruların tek tek tanımlanması, dokümantasyon, bilgisayarlı kontrol sistemleri veya alternatif araçlarla yapılabilir. Boru hatları, ilaç etkin maddeleri ve ara ürünlerin kontaminasyonuna sebep olmayacak şekilde yerleştirilmelidir.

4.24 Atık su kanalları uygun boyutta olmalı ve eğer uygunsa bir hava tuzağı veya geri sifonlamayı engelleyecek bir alet bulundurulmalıdır.

4.3 Su

4.30 İlaç etkin maddelerinin üretiminde kullanılan suyun kullanım amacına uygun olduğu gösterilmelidir.

4.31 Aksi belirtilmedikçe, üretim sürecinde kullanılacak su en azından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarında içme suyu kalitesi için belirtilen şartları karşılamalıdır.

4.32 Eğer içme suyu, ilaç etkin maddelerinin kalitesini temin edilmesi için yeterli değilse ve daha sıkı kimyasal ve/veya mikrobiyolojik su kalitesi özellikleri isteniyorsa, fiziksel/kimyasal katkıları, toplam mikroorganizma sayısı, zararlı organizmalar ve/veya endotoksinlere yönelik uygun spesifikasyonların hazırlanması gerekir.

4.33 Süreçlerde kullanılan suyun istenilen kaliteyi elde etmek için üretici tarafından işlendiği durumlarda, bu işleme süreci valide edilmeli ve uygun eylem sınırları içinde izlenmelidir.

4.34 Non-steril bir ilaç etkin maddesi üreticisinin, sonraki işlemlerinde steril tıbbi ürünler üretmek istemesi veya buna uygun olduğunu iddia etmesi durumunda, son izolasyonda ve saflaştırma aşamalarında kullanılan su izlenmeli ve toplam mikroorganizma sayısı, zararlı organizmalar ve endotoksin yönünden kontrol edilmelidir.

4.4 Sınırlandırma

4.40 Penisilin veya sefalosporin gibi yüksek hassasiyetteki maddelerin üretiminde, tesisleri, hava işleme ve/veya süreç donanımlarını kapsayan ayrılmış üretim alanları kullanılmalıdır.

4.41 Valide edilmiş inaktivasyon ve temizlik prosedürleri oluşturulmadıkça ve sürdürülmedikçe hastalık yapıcı, yüksek farmakolojik etkinlikte veya toksisite içeren maddeler (Örnek: bazı steroidler veya sitotoksik anti-kanser ajanları) söz konusu olduğunda da ayrılmış üretim sahaları göz önünde bulundurulmalıdır.

4.42 Ayrılmış bir alandan başka bir alana geçen personel, malzeme vb.den kaynaklanabilecek çapraz kontaminasyonun önlenmesi için uygun önlemlerin alınmalı ve uygulanmalıdır.

4.43 Yüksek toksisiteye sahip herbisit ve pestisitler gibi tıbbi olmayan maddelerin hiç bir üretim faaliyeti (Tartma, öğütme ve ambalajlama dahil) ilaç etkin maddeleri üretiminde kullanılan bina veya donanımlar kullanılarak gerçekleştirilmemelidir. Bu tür yüksek toksisiteye sahip non-farmasötik maddelerin kullanımı ve depolanması ilaç etkin maddelerinden ayrılmalıdır.

4.5 Aydınlatma

4.50 Tüm alanlarda temizlik ve bakım işlemlerini kolaylaştırmak ve gerekli işlemler için yeterli aydınlatma sağlanmalıdır.

4.6 Atık su ve çöp

4.60 Bina içerisindeki, binadan çıkan veya yakın çevredeki atık su, çöp ve diğer atıklar (ör: üretimden kaynaklanan katı, sıvı veya gaz yan ürünler) güvenli, zamanında ve sıhhi bir şekilde atılmalıdır. Atık madde kapları ve/veya boruları açık şekilde belirtilmelidir.

4.7 Sanitasyon ve Bakım

4.70 Ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin üretiminde kullanılan binalar uygun şekilde bakımı yapılmalı, onarılmalı ve temiz koşullarda tutulmalıdır.

4.71 Sanitasyon sorumluluğunu belirleyen ve temizlik programlarını, yöntemlerini, donanımlarını ve binaların ve tesislerin temizliğinde kullanılacak malzemeleri tanımlayan yazılı prosedürler oluşturulmalıdır.

4.72 Gerektiğinde donanım, hammadde, ambalajlama /etiketleme malzemeleri, ara ürünler ve ilaç etkin maddelerinde kontaminasyonu önlemek amacıyla uygun rodentisit, insektisit, fungusit, fumigasyon ajanları ve temizlik-sanitasyon ajanlarının kullanımına yönelik yazılı prosedürler hazırlanmalıdır.

5 Süreç Donanımları

5.1 Tasarım ve İnşaat

5.10 Ara ürün ve ilaç etkin maddeleri üretiminde kullanılan donanımlar uygun tasarım ve boyuta sahip olmalı ve kullanım amacına ve temizlik, sanitasyon (uygun durumlarda) ve bakım işlemleri için uygun şekilde konuşlandırılmalıdır.

5.11 Donanımların hammadde, ara ürün veya ilaç etkin maddelerine temas eden yüzeylerin ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin kalitesini yasal veya belirlenmiş diğer spesifikasyonlar dışında değiştirmeyecek şekilde kurulmalıdır.

5.12 Üretim donanımları sadece kalifiye edilmiş işlem aralığı içinde kullanılmalıdır.

5.13 İlaç etkin maddeleri veya ara ürünlerin üretilmesinde kullanılan büyük donanımlar (ör: reaktörler, saklama kapları) ve kalıcı olarak kurulmuş işlem tesisatları uygun şekilde tanımlanmalıdır.

5.14 Kaydırıcı, ısıtma sıvısı veya soğutucu gibi donanımların çalışmasıyla ilgili hiç bir malzeme, yasal veya diğer belirlenmiş şartların dışında ilaç etkin maddeleri ve ara ürünlerle kalitelerini değiştireceği için temas etmemelidir. Bu konudaki her türlü sapma, malzemenin kullanım amacına uygunluğuna hiçbir zararlı etkisinin bulunmadığından emin olmak için değerlendirilmelidir. Eğer mümkünse gıdalarda kullanıma uygun kaydırıcılar ve sıvı yağlar kullanılmalıdır.

5.15 Uygun durumlarda kapalı veya ağzı sıkı kapanmış donanımlar kullanılmalıdır. Açık donanımların kullanıldığı yerlerde veya donanım açıldığında kontaminasyon riskini azaltmak için uygun önlemler alınmalıdır.

5.16 Donanımlar ve kritik kurulumlar (cihazlar ve teknik destek sistemleri gibi) için bir dizi güncel çizimler bulundurulmalıdır.

5.2 Donanımların Bakım ve Temizliği

5.20 Programlar ve prosedürler (sorumluluk üstlenilmesi dâhil) donanımların koruyucu bakımını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.

5.21 Donanım temizliği ve ilaç etkin maddesi ve ara ürün üretiminde sonraki kullanım için serbest bırakılmasına dair yazılı prosedürler belirlenmelidir. Temizlik prosedürleri uygulayıcılara her türlü donanımın temizliğini yinelenabilir ve etkili bir şekilde yapma imkânı tanıyacak yeterli ayrıntıları içermelidir. Bu prosedürlerin aşağıdaki hususları kapsamaması gerekir:

- Donanım temizlenmesine dair sorumluluğun belirlenmesi,
- Uygun durumlarda sanitasyon şemaları da dahil temizlik programları,
- Donanımların temizliğinde kullanılan temizlik maddelerinin seyreltilmesi dâhil kullanılan malzeme ve yöntemlerin tam bir tanımı,

- Temizliğin eksiksiz yapılması için uygun durumlarda donanımların tüm parçalarının sökülmesi ve tekrar takılmasına yönelik talimatlar,
- Önceki seri tanımının kaldırılması veya silinmesine yönelik talimatlar,
- Temizlenen donanımların kullanılmadan önce kontaminasyona karşı korunmasına yönelik talimatlar,
- Uygulanabiliyorsa donanımların kullanılmadan önce temizliğinin kontrol edilmesi,
- Uygun durumlarda işlem sonlanması ve donanım temizliği arasında geçen maksimum sürenin belirlenmesi.

5.22 Donanım ve aletler, kontaminasyonu ve yasal veya diğer belirlenmiş spesifikasyonlar dışında ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin kalitesini etkileyebilecek maddelerin sonraki seriye taşınmasını önlemek amacıyla temizlenmeli, depolanmalı ve uygun durumlarda sanitize veya sterilize edilmelidir.

5.23 Donanımlar, aynı ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin ardışık serilerinin sürekli üretiminde veya kampanyalı üretimlerinde kullanıldığında, kontaminantların (ör: yıkıcı veya zararlı mikroorganizmaların oluşumu) oluşmasını ve taşınmasını önlemek amacıyla uygun aralıklarla temizlenmelidir.

5.24 Sadece tek bir ürün üretimi için ayrılmamış donanımlar çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla farklı malzemelerin üretimleri arasında temizlenmelidir.

5.25 Kalıntılar ile birlikte temizlik prosedürleri ve temizlik maddelerinin seçimine ilişkin kabul kriterlerinin tanımlanması ve gerçekleştirilmesi gerekir.

5.26 Donanımların içerik ve temizlik durumları uygun araçlarla belirtilmelidir.

5.3 Kalibrasyon

5.30 Ara ürün ve İlaç etkin maddeleri kalitesinin sağlanmasında kritik olan kontrol, tartım, ölçüm, izleme ve test donanımları yazılı prosedür ve belirlenmiş programlara göre kalibre edilmelidir.

5.31 Donanım kalibrasyonları, varsa onaylı standartlara dayanan standartlar kullanılarak yapılmalıdır.

5.32 Bu kalibrasyonların kayıtları saklanmalıdır.

5.33 Kritik donanımların mevcut kalibrasyon durumları bilinmeli ve doğrulanabilir olmalıdır.

5.34 Kalibrasyon kriterlerini karşılamayan aletler kullanılmamalıdır.

5.35 Kritik aletlerde onaylı kalibrasyon standartlarından sapmalar olması halinde, son başarılı kalibrasyondan itibaren bu aletler kullanılarak üretilen ilaç etkin maddeleri veya ara ürünlerin kalitesi üzerinde yaptığı etkiyi belirlemek için araştırılmalıdır.

5.4 Bilgisayarlı Sistemler

5.40 GMP ile ilgili bilgisayarlı sistemler valide edilmelidir. Validasyonun derinliği ve kapsamı, bilgisayarlı uygulamanın çeşitliliği, karmaşıklığı ve kritikliğine göre değişmektedir.

5.41 Uygun kurulum ve işletim kalifikasyonu, kendisine verilen görevleri yerine getirmek için bilgisayar donanımı ve yazılımının uygun olduğunu göstermelidir.

5.42 Ticari olarak bulunan kaliteli yazılımlar aynı düzeyde test edilmeyi gerektirmez. Eğer mevcut bir sistem kurulum sırasında valide edilmemişse, uygun dokümanlar bulunduğu takdirde geriye dönük bir validasyon yapılabilir.

5.43 Bilgisayarlı sistemler verilere yetkisiz erişim veya yetkisiz değişiklik yapılmasını önleyecek yeterli kontrollere sahip olmalıdır. Veri eksikliğini önleyen kontroller bulunmalıdır (ör: sistem kapanması veya veri alınmaması). Yapılan her türlü veri değişikliği, bir önceki giriş, değişikliği yapan kişiyi ve değişikliğin ne zaman yapıldığını gösteren bir rapor bulunmalıdır.

5.44 Bilgisayarlı sistemlerin çalıştırılması ve bakımı için yazılı prosedürler bulunmalıdır.

5.45 Kritik bilgilerin elle girildiği durumlarda girdinin doğruluğuna yönelik ek bir kontrol olmalıdır. Bu kontrol ikinci bir kullanıcı veya sistemin kendisi tarafından yapılabilir.

5.46 Ara ürünlerin veya ilaç etkin maddelerinin kalitesini veya kayıtların veya test sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebilecek bilgisayarlı sistemlerle ilgili olaylar kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

5.47 Bilgisayarlı sistemdeki değişiklikler bir değişim prosedürüne göre yapılmalı ve resmi olarak izin verilmeli, dokümanite edilmeli ve test edilmelidir. Kayıtlar, donanım, yazılım ve diğer kritik tüm sistem bileşenlerinde yapılan küçük değişimler ve yükseltme faaliyetleri dâhil tüm değişiklikleri saklamalıdır. Bu kayıtlar sistemin valide bir durumda kaldığını göstermelidir.

5.48 Sistem çöküşleri veya hatalarının kalıcı veri kaybı ile sonuçlanmaması için yedekleme sistemi temin edilmelidir. Tüm bilgisayarlı sistemler için veri koruma sağlayan araçlar kurulmalıdır.

5.49 Veriler bilgisayar sistemine ek olarak ikinci bir yöntemle de kaydedilebilir.

6. Dokümantasyon ve Kayıtlar

6.1 Dokümantasyon Sistemi ve Özellikleri

6.10 Ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin üretimi ile ilgili tüm dokümanlar yazılı prosedürlere göre hazırlanmalı, gözden geçirilmeli, onaylanmalı ve dağıtılmalıdır. Bu dokümanlar basılı veya elektronik ortamda olabilir.

6.11 Tüm dokümanların yayınlanma, düzeltme, kaldırılma veya geri çekilme işlemleri düzeltme geçmişinin sürdürülmesi ile kontrol edilmelidir.

6.12 Gelişim tarihi raporları, büyüme raporları, teknik transfer raporları, süreç validasyon raporları, eğitim kayıtları, üretim kayıtları, kontrol kayıtları ve dağıtım kayıtları gibi tüm gerekli dokümanları saklamak için bir prosedür oluşturulmalıdır. Bu dokümanların saklama süreleri belirlenmelidir.

6.13 Tüm üretim, kontrol ve dağıtım raporları serinin son kullanım tarihinden itibaren en az bir yıl saklanmalıdır. Tekrar test tarihi bulunan ilaç etkin maddelerinin kayıtları seri tamamen dağıtıldıktan sonra en az 3 yıl boyunca saklanmalıdır.

6.14 Kayıtlara giriş yapıldığında, bu girişler işlemler gerçekleştirildikten hemen bu amaçla ayrılan boş alanlara silinemeyecek şekilde yapılmalı ve girişi yapan kişi tanımlanmalıdır. Girişlere yapılan düzeltmelerin tarihleri belirtilmeli, imzalanmalı ve ilk giriş okunur şekilde bırakılmalıdır.

6.15 Saklama süresi boyunca kayıtların asılları veya kopyaları, kayıtlarda belirtilen işlemlerin yapıldığı tesislerde kolayca ulaşılabilir şekilde tutulmalıdır. Elektronik olarak veya başka yöntemlerle diğer yerlerden anında alınabilecek kayıtlar kabul edilebilir.

6.16 Spesifikasyonlar, talimatlar, prosedürler ve kayıtlar, hem asıl hem de fotokopi, mikrofilm, mikrofiş gibi gerçek kopyalar veya asıl kayıtların diğer basılı gerçek kopyaları şeklinde saklanabilir. Mikrofilm veya elektronik kayıtlar gibi dönüştürme yöntemlerinin kullanıldığı durumlarda uygun geri alma donanımları ve basılı kopya üretebilecek bir araç mevcut değildir.

6.17 Ham madde, gerekiyorsa ara ürünler, ilaç etkin maddeleri ile etiketleme ve ambalajlama malzemeleri için spesifikasyonlar hazırlanmalı ve dokümante edilmelidir. Ayrıca, ilaç etkin maddeleri ve ara ürünlerin üretiminde kullanılan ve kaliteyi önemli ölçüde etkileyebilecek işlem yardımcıları, contalar ve diğer malzemeler için hazırlanan spesifikasyonlar uygun olabilir. Üretim aşaması kontrolleri için kabul değerleri tanımlanmalı ve dokümante edilmelidir.

6.18 Eğer dokümanlarda elektronik imza kullanılıyorsa bu imzalar onaylanmış ve güvenli olmalıdır.

6.2 Donanımların Temizliği ve Kullanım Kaydı

6.20 Önemli donanımların kullanım, temizlik, sanitasyon-sterilizasyon ve bakım kayıtları, tarih, uygunsa saat, ürün ve bu donanımlarla işlem görmüş her bir serinin seri numarası ile temizlik ve bakımı yapan kişiye ait bilgileri göstermelidir.

6.21 Donanımlar tek bir ilaç etkin maddesi veya ara ürün üretimi için ayrılmışsa ve ara ürün veya ilaç etkin maddesi serileri izlenebilir bir sırayı takip ediyorsa ayrı ayrı donanım kayıtlarına gerek yoktur. Ayrılmış donanımların çalıştığı durumlarda temizlik, bakım ve kullanıma ait kayıtlar seri kaydının bir parçası olabilir veya tutulabilir.

6.3 Ham Madde, Ara Ürün ve İlaç Etkin Maddesi Etiketleme ve Ambalajlama Malzemelerinin Kayıtları

6.30 Kayıtlar aşağıdakileri belirtilen hususları kapsayacak şekilde tutulmalıdır:

- Üreticinin adı; hammadde, ara ürün veya ilaç etkin maddesi için kullanılan etiketleme ve ambalajlama malzemelerinin her bir serisine ait her bir nakliyenin miktarı ve tanımı; tedarikçinin adı; biliniyorsa tedarikçinin kontrol numarası veya diğer tanımlama numaraları; alındı belgesinde belirtilen numara ve alındı belgesinin tarihi,

- İlaç etkin maddesine ait tüm test veya muayeneye ait sonuçlar ile bunlardan türetilen sonuçlar;

- Malzemelerin kullanımını izleyen kayıtlar;

- İlaç etkin maddesi etiketleme ve ambalajlama malzemelerinin hazırlanan spesifikasyonlara uygunluğuna dair muayene ve gözden geçirmenin dokümantasyonu;

- Reddedilen ham madde, ara ürün veya ilaç etkin maddelerine ait etiket ve ambalajlama malzemelerine ilişkin son karar.

6.31 Master (onaylı) etiketler, basılı etiketlerle karşılaştırılabilmesi için saklanmalıdır.

6.4 Ana Üretim Talimatları (Ana Üretim ve Kontrol Kayıtları)

6.40 Seriler arasında bir örnekliğin sağlanması için her bir ara ürün ve ilaç etkin maddesi için ana üretim talimatları hazırlanmalı, tarih atılmalı ve bir kişi tarafından imzalanmalı ayrıca kalite birimi/birimlerinden bir kişi tarafından da bağımsız şekilde kontrol edilmeli, tarih atılmalı ve imzalanmalıdır.

6.41 Ana üretim talimatları aşağıdakileri kapsamalıdır:

- Üretimi yapılan ara ürün veya ilaç etkin maddesinin adı ve eğer uygulanabilirse tanımlayıcı bir doküman kaynak kodu;

- Herhangi bir özel kalite özelliğini tanımlamak için yeterince belirleyici kod veya isimlerle işaretlenmiş hammadde ve ara ürünlerin tam bir listesi;

- Ölçü birimi de dâhil kullanılan her bir ham madde veya ara ürünün, miktar veya oranının doğru beyanı. Miktarın sabit olmadığı durumlarda her bir seri büyüklüğü veya üretim oranı hesabı dâhil edilmelidir. Miktar değişiklikleri kanıtlandığında dâhil edilmelidir;

- Üretim yeri ve kullanılan ana üretim donanımları;

- Aşağıdakiler dâhil olmak üzere ayrıntılı üretim talimatları:

- Takip edilen üretim basamakları,

- Kullanılan süreç parametrelerinin aralıkları,

- Numune alma talimatları ve uygun durumlarda kabul kriterleriyle birlikte üretim aşaması kontrolleri,

- Uygun durumlarda her bir süreç aşaması ve/veya toplam sürecin tamamlanması için zaman sınırları ve

- Uygun süreç veya zaman aşamalarında beklenen verim aralıkları.

- Uygun durumlarda, izlenecek özel uyarılar ve ikazlar veya bunlara çapraz başvuruları ve
- Etiket ve ambalajlama malzemeleri ile uygun durumlarda zaman sınırlarıyla birlikte özel saklama koşulları dâhil olmak üzere ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin kullanıma uygunluğunun temin edilmesi için depolama talimatları.

6.5 Seri Üretim Kayıtları (Seri Üretimi ve Kontrol Kayıtları)

6.50 Seri üretim kayıtları her bir ara ürün ve ilaç etkin maddesi için hazırlanmalı ve her bir serinin üretimi ve kontrolü ile ilgili tüm bilgileri kapsamalıdır. Seri üretim kaydı, onun doğru sürüm olduğunun ve uygun ana üretim talimatlarının okunabilir doğru kopyası olduğundan emin olmak için yayınlanmadan önce kontrol edilmelidir. Eğer seri üretim kaydı ana belgenin ayrı bir bölümünden üretilmişse, bu belge kullanılan mevcut ana üretim talimatını kaynak göstermelidir.

6.51 Bu kayıtlar tek bir seri veya tanımlama numarası numaralanmalıdır ve düzenlendiğinde tarih atılıp imzalanmalıdır. Sürekli üretimlerde son numara verilene kadar ürün kodu tarih ve zamanla birlikte kendine özgü bir tanımlayıcı rolü üstlenebilir.

6.52 Seri üretim kayıtlarında her bir önemli aşamanın tamamlandığını gösteren belgede (seri üretimi ve kontrol raporları) aşağıdakiler yer almalıdır:

- Tarihler ve uygun durumlarda saatler,
- Kullanılan ana donanımların tanımı (ör: reaktörler, kurutucular, öğütücüler vs.),
- Üretimde kullanılan ham madde, ara ürün veya tekrar işlenen her türlü malzemenin ağırlık, ölçüm ve seri numaralarını içeren her bir serinin özel tanımı,
- Kritik süreç parametreleri için kaydedilmiş gerçek sonuçlar,
- Yapılan tüm numune alımları,
- İşlemdeki her bir kritik safhayı gerçekleştiren ve doğrudan onaylayan veya kontrol eden kişilerin imzaları,
- Üretim aşaması ve laboratuvar test sonuçları,
- Uygun aşama ve zamanlardaki gerçek verimler,
- İlaç etkin maddeleri veya ara ürünün ambalaj ve etiket tanımları,
- Eğer ticari olarak mevcutsa ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin tanıtıcı etiketi,
- Tespit edilen her türlü sapma, bunların değerlendirilmesi, eğer uygunsa yapılan inceleme veya eğer ayrı saklanmışsa bu incelemeye ilişkin referanslar,
- Serbest bırakma testinin sonuçları.

6.53 Ara ürün veya ilaç etkin maddesi serilerinin spesifikasyonları karşılamadaki kritik sapma veya hatalarını incelemek için yazılı prosedürler oluşturulmalı ve takip edilmelidir. Bu araştırma, söz konusu tanımlı hata veya sapmalarla ilişkili olabilecek diğer serileri de kapsamalıdır.

6.6 Laboratuvar Kontrol Kayıtları

6.60 Laboratuvar kontrol kayıtları aşağıda belirtilen şekilde muayene ve deneyler dâhil belirlenen spesifikasyon ve standartlara uygunluğunu temin etmek için yapılan tüm testlerden elde edilen tüm verileri kapsamalıdır:

- Malzeme adı veya kaynağı, seri numarası veya diğer ayırıcı kod, numunelerin alındığı tarih ve uygun durumlarda test için alınan numunenin miktarı ve tarihini içeren test için alınmış numunelerin bir tanımı;
- Kullanılan test metodlarının her birine ilişkin açıklamalar veya bunların kaynakları;
- Metot tarafından tanımlanan şekilde her bir testte kullanılan numunenin ağırlığı veya ölçüsüne ilişkin açıklama; Referans standartların, reaktiflerin ve standart çözeltilerin hazırlanması ve test edilmesi hakkında bilgi veya çapraz başvuru verileri,
- Test edilen seriyi ve özel malzemeleri göstermek için açıkça tanımlanan, grafik, çizelge ve laboratuvar aletlerinden alınan görüntülere ek olarak her bir test sırasında oluşan tüm ham verilerin tam bir kaydı,
- Ölçü birimleri, dönüştürme faktörleri ve eşdeğerlik faktörleri gibi testle ilişkili olarak yapılan tüm hesaplamaların bir kaydı;
- Test sonuçları ve bunların belirlenmiş kabul edilen kriterleriyle nasıl karşılaştırıldığına biraçıklaması,
- Her bir testi yapan kişinin imzası ve yapılan testlerin tarihi/tarihleri;
- Asıl kayıtların doğruluk, eksiksizlik ve belirlenmiş standartlara uygunluk yönünden incelendiğini gösteren, ikinci bir kişinin imzası ve tarih.

6.61 Tam kayıtlar ayrıca aşağıdakiler için de tutulmalıdır:

- Oluşturulan analitik bir metot üzerinde yapılan herhangi bir değişiklik;
- Laboratuvar cihazı, alet, gösterge ve kayıt cihazlarının periyodik kalibrasyonu;
- İlaç etkin maddeleri üzerinde yapılacak tüm stabilite testleri;
- Spesifikasyon dışı (SD) araştırmalar.

6.7 Seri Üretim Kaydının İncelenmesi

6.70 Bir serinin serbest bırakılmasından ve dağıtılmasından önce, ara ürünler ve ilaç etkin maddelerinin belirlenmiş spesifikasyonlara uygunluğunu belirlemek amacıyla ambalajlama ve etiketleme de dâhil seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtlarının incelenmesi ve onaylanması için yazılı prosedürler oluşturulmalı ve takip edilmelidir.

6.71 Bir ilaç etkin maddesi serisi serbest bırakılmadan ve dağıtılmadan önce kritik işlem aşamalarına ait seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalite birim(ler)i tarafından incelenmeli ve onaylanmalıdır. Kritik olmayan işlem aşamalarının üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları, nitelikli üretim personeli veya başka bir birim tarafından kalite birimleri tarafından onaylanan prosedürleri takip edilerek incelenebilir.

6.72 Tüm sapma, araştırma ve spesifikasyon dışı raporlar seri serbest bırakılmadan önce seri kayıt incelemesinin bir parçası olarak gözden geçirilmelidir.

6.73 Kalite birim(ler)i üretici firmanın kontrolü dışında gönderilenler hariç ara ürünleri serbest bırakma sorumluluğunu ve yetkisini üretim birimlerine devredebilirler.

7 Malzeme Yönetimi

7.1 Genel Kontroller

7.10 Malzemelerin alınma, tanımlama, karantina, saklama, işleme, numune alma, test etme, onaylama veya reddetme işlemlerini tanımlayan yazılı prosedürlerin bulunması gerekir.

7.11 Ara ürün ve/veya ilaç etkin maddesi üreticilerinin kritik malzeme tedarikçilerini değerlendirebilecekleri bir sistemlere sahip olmalıdır.

7.12 Malzemelerin kalite birimi/birimleri tarafından onaylanmış tedarikçi veya tedarikçilerden üzerinde anlaşmaya varılmış bir spesifikasyon karşılığında alınması gerekir.

7.13 Kritik malzeme tedarikçisi, söz konusu malzemenin üreticisi değil ise ara ürün ve/veya ilaç etkin maddesi üreticisi, söz konusu malzeme üreticisinin adını ve adresini bilmelidir.

7.14 Kritik hammaddelerin temin edildiği kaynakların değişimi Değişiklik Kontrolü bölümüne göre (Bölüm 13) işlem görmelidir.

7.2 Satın Alma ve Karantina

7.20 Satın alma aşamasında ve kabul gerçekleştirmeden önce her bir malzeme kabı veya kap grupları doğru etiketleme, (eğer tedarikçinin kullandığı isim ve kurum içi isim farklıysa bu iki arasındaki bağıntı dâhil), kap hasarı, bozulmuş mühürlere ve oynama veya kontaminasyon kanıtlarına dair görsel olarak muayene edilmelidir. Malzemeler, numune alınana, muayene edilene veya uygunsu test edilene ve kullanım için serbest bırakılana kadar karantinada tutulmalıdır.

7.21 Alınan malzemeler mevcut stoklarla (ör: çözücüler veya silodaki stoklar) karıştırılmadan önce doğru ve uygunsu test edildiği ve piyasaya sunulduğu belirtilmelidir. Gelen malzemelerin mevcut stoka yanlışlıkla eklenmesini önlemeye yönelik prosedürler oluşturulmalıdır.

7.22 Dökme (bulk) ürün teslimatları özel olarak ayrılmış tankerlerde yapılmıyorsa tankerlerden hiçbir çapraz kontaminasyon olmadığının güvencesi olmalıdır. Bu güvenceyi sağlamanın yöntemleri aşağıdakilerden biri veya daha fazlasını kapsayabilir:

- Temizlik sertifikası,
- Safsızlık kalıntı testi,
- Tedarikçinin denetimi.

7.23 Büyük depo kapları ve bunlara ait dağıtıcı borular, dolun ve boşaltım hatları açıkça belirtilmelidir.

7.24 Malzemelerin taşındığı kap veya kap grupları (seriler) ayrılmalı ve ayırıcı bir kod, seri veya alındı numarası tanımlanmalıdır. Bu numara her bir serinin dağıtımına ilişkin kayıtlarda kullanılmalıdır. Her bir serinin durumunu tanımlayan bir sistem oluşturulmalıdır.

7.3 Gelen Üretim Malzemelerinden Numune Alma ve Test Etme

7.30 7.32 maddede tarif edilen malzemeler hariç, her bir malzeme serisinin kimliğini doğrulayan en az bir test yapılmalıdır. Üretici tedarikçileri değerlendirebileceği bir sisteme sahipse, diğer testler yerine tedarikçinin sunmuş olduğu Analiz Sertifikası kullanılabilir.

7.31 Tedarikçi onayı, üreticinin sürekli olarak spesifikasyonları karşılayan malzemeler sağladığına dair yeterli delilleri (ör: önceki kalite geçmişi) gösteren bir değerlendirmeyi kapsamalıdır. Kurum içi testler azaltılmadan önce en az üç seri üzerinde tam analizlerin yapılması gerekir. Bununla birlikte asgari olarak uygun aralıklarda tam bir analizin yapılması ve Analiz Sertifikaları ile karşılaştırılması gerekir. Analiz Sertifikaların güvenilirliği düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

7.32 İşlem yardımcıları, zararlı veya çok zehirli hammaddeler, diğer özel malzemeler veya firma kontrolünde başka bir birime aktarılan malzemelerin, bu hammaddelerin belirtilen şartlara uygun olduğunu gösteren üretici Analiz Sertifikası mevcut ise test edilmesine gerek yoktur. Kap, etiket ve seri numaralarına ait kayıtların gözle muayenesi bu malzemelerin tanımlanmasında yardımcı olacaktır. Bu malzemelerin yerinde test edilmeme nedeni gerekçelendirilmeli ve dokümanite edilmelidir.

7.33 Numuneler alındıkları malzeme serisini temsil etmelidir. Numune alma yöntemleri, numune alınacak kap sayısını, kapların hangi bölümünden numune alınacağını ve her bir kaptan alınacak malzeme miktarını belirtmelidir. Numune alınacak kap sayısı ve numunenin boyutu, malzemenin kritikliğini, değişkenliğini, tedarikçinin geçmiş kalite bilgilerini ve analiz için gerekli miktarı kapsayan bir numune alma planına dayanmalıdır.

7.34 Numune alma işlemi belirlenen yerlerde ve numune alınan malzemenin ve diğer malzemelerin kontaminasyonunu önlemek üzere tasarlanmış prosedürlere göre gerçekleştirilmelidir.

7.35 Numunelerin alındığı kaplar dikkatle açılmalı ve sonra yeniden kapatılmalıdır. Bu kaplar numune alındığını gösterecek bir şekilde işaretlenmelidir.

7.4 Depolama

7.40 Malzemeler bozulma, kontaminasyon ve çapraz kontaminasyonu önleyecek şekilde kullanılmalı ve depolanmalıdır.

7.41 Elyaf bidon, çanta veya kutularda saklanan malzemeler yere temas etmeyen bir yerde depolanmalı ve uygunsa temizliği ve denetimi yapılabilecek şekilde yerleştirilmelidir.

7.42 Malzemeler kalitelerine olumsuz etkisi olmayacak koşullarda ve süreyle depolanmalı ve en eski stoğun ilk önce kullanılması için kontrol edilmelidir.

7.43 Uygun kaplar içinde tutulan bazı malzemeler, tanıtıcı etiketinin okunabilir kalması ve kabin açılmadan ve kullanılmadan önce uygun bir şekilde temizlenmesi kaydıyla dış ortamda tutulabilir.

7.44 Reddedilen malzemeler tanımlanmalı ve üretimde izinsiz olarak kullanılmasını önlemek amacıyla tasarlanan karantina sistemiyle kontrol edilmelidir.

7.5 Tekrar Değerlendirme

7.50 Malzemeler kullanıma uygunluğunun belirlenmesi için (ör: uzun süre saklamadan veya ısı-neme maruz kaldıktan sonra) uygun şekilde tekrar değerlendirilmelidir.

8. Üretim ve Üretim Aşaması Kontrolleri

8.1 Üretim İşlemleri

8.10 Ara ürün ve ilaç etkin maddeleri üretiminde kullanılacak ham maddeler kullanıma uygunluğunu etkilemeyecek uygun koşullarda tartılmalı ve ölçülmelidir. Tartım ve ölçüm cihazlarının kullanım amacına uygun hassasiyette olması gerekir.

8.11 Eğer bir malzeme üretim işlemlerinde daha sonra kullanılmak amacıyla parçalara ayrılmışsa, bu malzemeyi taşıyan kaplar uygun olmalı ve aynı zamanda aşağıda verilen bilgileri içerecek şekilde belirtilmesi gerekir:

- Malzeme adı ve/veya ürün kodu,
- Mal kabul ve kontrol numarası,
- Malzemenin yeni konteynerdeki ağırlığı ve ölçüleri,
- Varsa tekrar değerlendirme veya tekrar test tarihi.

8.12 Kritik tartım, ölçüm veya bölme işlemleri ikinci bir kişi huzurunda yapılmalı veya eşdeğer bir kontrole tabi tutulmalıdır. Üretim personeli kullanım öncesinde, bu malzemelerin amaçlanan ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin seri kaydında belirtilen malzemeler olduğunu doğrulamalıdır.

8.13 Diğer kritik faaliyetler ikinci bir kişi huzurunda yapılmalı veya eşdeğer bir kontrole tabi tutulmalıdır.

8.14 Gerçek verim üretim sürecinin belirlenen aşamalarında beklenen verimle karşılaştırılmalıdır. Uygun beklenen verim aralıkları, önceki laboratuvar, pilot ölçek veya üretim verilerine dayanılarak oluşturulmalıdır. Kritik süreç aşamalarıyla ilişkili verim sapmaları, bunların etkilenen serilerin kalitesi üzerindeki etki veya olası etkilerinin belirlenmesi için araştırılmalıdır.

8.15 Her türlü sapma dokümanite edilmeli ve ilgili açıklamalar yapılmalıdır. Her türlü kritik sapma incelenmelidir.

8.16 Donanımların ana birimlerinin işlem durumları, ya donanım birimleri üzerinde tek tek yada uygun dokümantasyon, bilgisayar kontrollü sistemler veya alternatif araçlarla gösterilmelidir.

8.17 Tekrar işlenecek veya çalışılacak malzemeler izinsiz kullanımı önlemek amacıyla uygun şekilde kontrol edilmelidir.

8.2 Zaman Sınırları

8.20 Ana üretim talimatlarında (6.41'e bakınız) zaman sınırları belirtilmişse ara ürünlerin ve ilaç etkin maddeleri kalitesinin temin edilmesi için bu zaman sınırlarına uyulmalıdır. Sapmalar dokümanite edilmeli ve değerlendirilmelidir. Hedef değere yönelik bir süreçte (ör: önceden belirlenmiş şartlara yönelik pH düzenlemesi, hidrojenasyon ve kurutma işlemi) zaman sınırları uygun olmayabilir. Çünkü reaksiyonların veya süreç aşamalarının tamamlanması üretim aşamasında numunelerinin alınması ve test edilmesi ile belirlenmektedir.

8.21 Daha ileri işlemler için bekletilen ara ürünler kullanım kalitesini korumak için uygun koşullarda saklanmalıdır.

8.3 Üretim Aşamasında Numune Alımı ve Kontrolleri

8.30 Ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin kalite özelliklerinde değişkenliğe sebep olacak süreç aşamalarının performansının ilerleyişi ve kontrolünü izlemek için yazılı prosedürler oluşturulmalıdır. Üretim aşaması kontrolleri ve bunların kabul kriterleri geliştirme aşamasında veya geçmiş verilerden elde edilen bilgilere dayanılarak belirlenmelidir.

8.31 Kabul kriterleri ile testin türü ve kapsamı; üretilen ara ürün veya ilaç etkin maddesinin doğasına, yürütülen reaksiyon veya süreç aşamasına ve sürecin ürün kalitesinde neden olduğu değişkenliğin derecesine bağlı olarak değişebilir. Sürecin başlangıç aşamalarında üretim aşaması kontrollerinin daha az sıkı tutulması uygun olabilirken ilerleyen süreç aşamaları (ör: izolasyon ve saflaştırma adımları) için daha sıkı kontroller yapılması gerekir.

8.32 Kontrol noktaları ve yöntemleri dahil olmak üzere kritik üretim aşaması kontrolleri (ve kritik süreç izleme) kalite birim(ler)i tarafından yazılı olarak belirtmeli ve onaylanmalıdır.

8.33 Üretim aşaması kontrolleri nitelikli üretim bölümü personeli tarafından yapılabilir ve eğer süreç düzenlemeleri önceden kalite birim(ler)i tarafından belirlenen sınırlar içinde yapılırsa; süreç önceden kalite birim(ler)inin onayı olmadan düzenlenebilir. Tüm testler ve sonuçları seri kaydının bir parçası olarak tam olarak dokümanite edilmelidir.

8.34 Üretim aşamasında malzeme, ara ürün ve ilaç etkin maddeleri için numune alma yöntemleri yazılı prosedürler tarafından tanımlanmalıdır. Numune alma planları ve prosedürleri bilimsel numune alma uygulamalarını dayanak almalıdır.

8.35 Üretim aşamasında numune alma işlemi, numune alınan malzeme ve diğer ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin kontaminasyonunu önlemek üzere tasarlanmış prosedürler kullanılarak yürütülmelidir. Numunelerin toplandıktan sonra bütünlüğünün sağlanması amacıyla prosedürler oluşturulmalıdır.

8.36 Sürecin izlenmesi ve/veya düzenlenmesi amacıyla yapılan üretim aşaması testleri için spesifikasyon dışı (SD) incelemelere genellikle gerek yoktur.

8.4 Ara Ürün veya İlaç Etkin Maddeleri Serilerinin Harmanlanması

8.40 Bu belgede geçen harmanlama terimi, homojen bir ara ürün veya ilaç etkin maddeleri üretmek için aynı spesifikasyon kapsamında yer alan malzemelerin birleştirilmesi işlemi olarak tanımlanır. Tek serilerden alınan üretim aşaması karışımlarının parçaları (ör: tek bir kristalizasyon serisinden birkaç santrifüj yükünün toplanması) veya daha ileri bir işlem için birkaç seriden alınan parçaların birleştirilmesi üretim sürecinin bir parçası olarak değerlendirilir ve harmanlama olarak değerlendirilmez.

8.41 Spesifikasyon dışı seriler, spesifikasyonların karşılanması amacıyla diğer seriler ile harmanlanmamalıdır. Karışıma dahil edilen her bir seri, tanımlanmış bir süreç kullanılarak üretilmiş olması ve harmanlama işleminden önce ayrı ayrı test edilmesi ve ilgili spesifikasyonları karşıladıklarının belirlenmiş olması gerekir.

8.42 Kabul edilebilir harmanlama işlemleri aşağıdakileri kapsar fakat bunlarla sınırlı değildir:

- Seri boyutunu büyütmek için küçük serilerin harmanlanması,
- Tek bir seri oluşturmak için aynı ara ürün veya ilaç etkin maddelerinden arta kalan kısımlarının (ör: izole edilmiş malzemenin nispeten küçük miktarları) harmanlanması.

8.43 Harmanlama süreçleri uygun şekilde kontrol edilmeli ve dokümente edilmelidir ve eğer uygunsa, harmanlanan seri belirlenmiş spesifikasyonlara uygunluk yönünden test edilmelidir.

8.44 Harmanlama sürecine ait seri kaydı, harmanlama işlemi oluşturan serilerin her birinin geçmişine yönelik izlenebilirliğe imkân tanınmalıdır.

8.45 İlaç etkin maddelerinin fiziksel özelliklerinin kritik olduğu durumlarda (ör: katı oral dozaj şekillerinde veya süspansiyon şeklinde kullanılacak ilaç etkin maddeleri) harmanlama işlemi birleştirilmiş serinin homojenliğini gösterecek şekilde valide edilmelidir. Validasyon işlemi harmanlama sürecinden etkilenebilecek kritik özelliklerin (ör: parçacık boyut dağılımı, dökme (bulk) ürün yoğunluğu ve dolum yoğunluğu) test edilmesini kapsamalıdır.

8.46 Harmanlama işlemi stabiliteyi olumsuz etkilerse harmanlanmış son serilere stabilite testi uygulanmalıdır.

8.47 Karıştırılmış serinin son kullanım veya tekrar test tarihi olarak karışımdaki en eski arta kalan kısım veya seriye ait üretim tarihi baz alınmalıdır.

8.5 Kontaminasyon Kontrolü

8.50 Arta kalan malzemeler eğer yeterli kontrol varsa, aynı ara ürün veya ilaç etkin maddesinin ardışık serilerine aktarılabilir. Mikronizör duvarına yapışmış kalıntılar, boşaltıldıktan sonra santrifüj kabında kalan yağ kristalin kalıntı tabakası, ve sıvı veya kristallerin sürecin bir sonraki aşamasına geçilirken malzemenin süreç işlemi aracından eksik aktarılması örnek olarak verilebilir. Bu türden taşınmalar, belirlenmiş ilaç etkin maddesinin safsızlık durumunu olumsuz yönde etkileyecek kalıntıların taşınmasına veya mikrobiyal kontaminasyona neden olmamalıdır.

8.51 Üretim işlemleri, ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin diğer malzemeler tarafından kontaminasyonunu önleyecek bir şekilde yürütülmelidir.

8.52 Saflaştırma sonrasında ilaç etkin maddeleri ile çalışırken kontaminasyonun önlenmesine yönelik tedbirler alınmalıdır.

9. İlaç Etkin Maddeleri ve Ara Ürünlerin Ambalajlanması ve Tanımlama Etiketlemesi

9.1 Genel

9.10 Ambalajlama ve etiketleme malzemelerinin satın alınma, tanımlama, karantina, numune alma, muayene ve/veya test etme ve serbest bırakma ve işlemlerini tanımlayan yazılı prosedürler bulunmalıdır.

9.11 Ambalajlama ve etiketleme malzemeleri hazırlanan spesifikasyonlara uygun olmalıdır. Bu spesifikasyonlara uymayan malzemeler uygun bulunmadıkları işlemlerde kullanımlarını önlemek için amacıyla reddedilmelidir.

9.12 Ambalajlama ve etiketleme malzemelerinin nakliyesinde, satın alma, muayene veya test edilme durumları ile kabul veya reddedilip edilmediğini gösteren kayıtlar tutulmalıdır.

9.2 Ambalajlama Malzemeleri

9.20 Kaplar, ilaç etkin maddeleri veya ara ürünlerin nakliye ve tavsiye edilen depolama koşulları sırasında oluşabilecek bozulma veya kontaminasyonunu önleyecek yeterli koruma sağlamalıdır.

9.21 Kaplar temiz olmalı ve ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin yapısının belirtildiği durumlarda, amaçlanan kullanıma uygun olduğundan emin olmak için sanite edilmelidir. Bu kaplar, ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin kalitesini belirlenen sınırlar dışında değiştirmemesi için reaktif, madde salan veya absorban özellikte olmamalıdır.

9.22 Kaplar tekrar kullanılacaksa, yazılı prosedürlere uygun olarak temizlenmeli ve önceki tüm etiketler çıkarılmalı veya silinmelidir.

9.3 Etiketlerin Verilmesi ve Kontrolü

9.30 Etiketlerin saklandığı alanlara sadece yetkili personelin girmesine izin verilmelidir.

9.31 Düzenlenen, kullanılan ve iade edilen etiketlerin miktarlarının eşitlenmesi ve etiketlenen kap sayısı ile düzenlenen etiket sayısı arasındaki eşitsizliklerin değerlendirilmesine yönelik prosedürlere yararlanılmalıdır. Bu tür eşitsizliklerin incelenmesi ve incelemenin kalite birimi/birimlerince onaylanması gerekir.

9.32 Seri numaralarını taşıyan fazla etiketlerin veya serilerle ilgili diğer fazla baskıların hepsinin imha edilmelidir. İade edilen etiketler karışıklıkları önleyecek ve doğru tanımlama sağlayacak şekilde tutulmalı ve depolanmalıdır.

9.33 Süresi dolan ve eski etiketler imha edilmelidir.

9.34 Tüm basılı işlemlerinin seri üretim kaydında belirtilen baskıya uygun olması için ambalajlama işlemlerinde etiketleri basmak için kullanılan baskı aletlerinin kontrol edilmesi gerekir.

9.35 Bir seri için düzenlenen basılı etiketler doğru tanım ve ana üretim kaydındaki spesifikasyonlara uygunluk yönünden dikkatle muayene edilmelidir. Bu incelemeye ait sonuçlar dokümanite edilmelidir.

9.36 Kullanılan basılı etiketin bir örneği, seri üretim kaydına eklenmelidir.

9.4 Ambalajlama ve Etiketleme İşlemleri

9.40 Doğru ambalajlama ve etiket malzemelerinin kullanıldığından emin olmak için yazılı prosedürler olmalıdır.

9.41 Etiketleme işlemleri karışıklığı önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Diğer ara ürün veya ilaç etkin maddelerini kapsayan işlemlerden fiziksel ve mekânsal ayırım olmalıdır.

9.42 Ara ürün veya ilaç etkin maddeleri kaplarında kullanılan etiketler (bu bilgiler ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin kalitesini güvenceye almak için kritikse) ürünün adı veya tanımlayıcı kodu, seri numarasını ve saklama koşullarını içermelidir.

9.43 Eğer ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin üreticinin malzeme yönetim sistemi kontrolü dışına transfer edilmesi amaçlanıyorsa, üreticinin adı ve adresi, içeriklerin miktarı, özel taşıma koşulları ve tüm özel yasal gereklilikler etiket üzerinde yer almalıdır. Son kullanım tarihi bulunan ara ürün ve ilaç etkin maddeleri için son kullanım tarihi etiket ve analiz sertifikasının üzerinde belirtilmelidir. Tekrar test tarihi olan ara ürün ve ilaç etkin maddeleri için, tekrar test tarihi etiket ve/veya analiz sertifikası üzerinde belirtilmelidir.

9.44 Ambalajlama ve etiketleme tesisleri bir sonraki ambalajlama işleminde gerek duyulmayacak olan tüm malzemelerin uzaklaştırıldığından emin olmak amacıyla kullanımdan hemen önce incelenmelidir. Bu inceleme seri üretim kayıtlarında, tesis günlük defterinde veya diğer bir dokümantasyon sistemleriyle dokümanite edilmelidir.

9.45 Ambalajlanan ve etiketlenen ara ürünler veya ilaç etkin maddeleri, seri içindeki ambalaj ve kapların doğru etikete sahip olduğunu güvence altına alacak şekilde muayene edilmelidir. Bu muayene ambalajlama işleminin bir parçası olmalıdır. Bu muayenelerin sonuçları seri üretim veya kontrol kayıtlarında belirtilmelidir.

9.46 Üreticinin kontrolü dışına taşınan ara ürün veya ilaç etkin maddesi kapları, mühür bozulması veya kaybolması durumunda alıcının kap içeriğinin değişebileceği ihtimali hususunda uyarılacağı bir şekilde mühürlenmelidir.

10. Depolama ve Dağıtım

10.1 Depolama (Ambar) Prosedürleri

10.10 Tüm malzemelerin uygun koşullarda (ör: kontrollü sıcaklık ve gerektiğinde kontrollü nem) depolanmasını sağlayacak tesisler mevcut olmalıdır. Eğer bu koşullar malzemelerin özelliklerinin korunması için kritik öneme sahipse bu koşullara ilişkin kayıtlar tutulmalıdır.

10.11 Karantinaya alınmış, reddedilmiş, iade edilmiş veya geri çekilmiş malzemelerin istem dışı veya yetkisiz kullanımını önleyecek alternatif bir sistem yoksa bu malzemelerin gelecekte kullanımına karar verilene kadar geçici olarak saklanması için ayrı depolama alanları ayrılmalıdır.

10.2 Dağıtım Prosedürleri

10.20 İlaç etkin maddeleri ve ara ürünler ancak kalite birim(ler)i tarafından serbest bırakıldıktan sonra üçüncü taraflara dağıtım için serbest bırakılabilir. İlaç etkin maddeleri ve ara ürünler, kalite birim(ler)i tarafından onaylandığında ve uygun kontroller ve dokümanlar mevcutsa firmanın kontrolü altında karantinaya alınıp bir başka birime gönderilebilir.

10.21 İlaç etkin maddeleri ve ara ürünler kalitelerini olumsuz yönde etkilemeyecek şekilde taşınmalıdır.

10.22 İlaç etkin maddeleri veya ara ürünler için özel taşıma ve depolama koşulları etikette yer almalıdır.

10.23 Üretici, ilaç etkin maddeleri veya ara ürünleri taşımayı üstlenen firmanın (yüklenicinin) uygun taşıma ve depolama koşullarını bildiğinden ve takip ettiğinden emin olmalıdır.

10.24 Geri çekme işlemi için, her bir ara ürün ve/veya ilaç etkin maddesi serisinin dağıtım yerlerinin kolaylıkla belirlenebildiği bir sistem bulunmalıdır.

11 Laboratuvar Kontrolleri

11.1 Genel Kontroller

11.10 Uygun laboratuvar tesisleri, bağımsız kalite birim(ler)inin kullanımına hazır halde bulunmalıdır.

11.11 Malzemelerden numune alınması, test edilmesi, onaylanması ve reddedilmesi ile laboratuvar verilerinin kayıt ve saklanmasını gösteren dokümante edilmiş prosedürlerin mevcut olması gerekir. Laboratuvar kayıtları Bölüm 6.6'ya uygun olarak tutulmalıdır.

11.12 Tüm spesifikasyonlar, numune alma planları ve test prosedürleri bilimsel temele dayandırılmalı ve hammadde, ara ürün, ilaç etkin maddesi, etiket ve ambalajlama malzemelerinin oluşturulan kalite ve/veya saflık standartlarına uyumluluğunu garanti etmeye uygun olmalıdır. Spesifikasyonlar ve test prosedürleri kayıt/dosyalamada eklenenlerle uyumlu olmalıdır. Kayıt/dosyalamada belirtilen spesifikasyonlara ek olarak başka spesifikasyonlar de olabilir. Spesifikasyonlar, numune alma planları ve test prosedürleri ve bunlarla ilgili

değişiklikleri, uygun kurumsal birim tarafından tasarlanmalı ve kalite birim(ler)i tarafından incelenip onaylanmalıdır.

11.13 İlaç etkin maddeleri için kabul edilen standartlara göre uygun ve üretim süreciyle uyumlu spesifikasyonlar oluşturulmalıdır Bu spesifikasyonlar safsızlığa ilişkin kontrolleri de kapsamalıdır (ör: organik safsızlık, inorganik safsızlık ve çözücü artıkları). Eğer ilaç etkin maddelerinin mikrobiyolojik saflığa ilişkin bir spesifikasyona sahipse toplam mikroorganizma sayısına ve zararlı organizmalara yönelik uygun eylem sınırları belirlenmeli ve bunlar karşılanmalıdır. İlaç etkin maddelerinin endotoksinlere ilişkin bir spesifikasyonu varsa uygun eylem sınırları belirlenmeli ve karşılanmalıdır.

11.14 Laboratuvar kontrolleri işlem anında takip edilmeli ve dokümante edilmelidir. Yukarıda açıklanan prosedürlerden dışa çıkmalar dokümante edilmeli ve açıklanmalıdır.

11.15 Elde edilen her türlü spesifikasyon dışı sonuç bir prosedüre uygun olarak incelenmeli ve dokümante edilmelidir. Bu prosedür verilerin analizi, önemli bir problemin var olup olmadığının değerlendirmesi, düzeltici eylemlere yönelik görev dağılımı ve sonuçları kapsamalıdır. Spesifikasyon dışı sonuçlar sonrasında yapılacak herhangi bir tekrar numune alma ve/veya tekrar test işlemi dokümante edilen prosedüre uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

11.16 Ayıraçlar ve standart çözeltiler yazılı prosedürleri izlenerek hazırlanmalı ve etiketlenmelidir. "Son kullanma" tarihleri analitik ayıraçlar ve standart çözeltilere uygun şekilde uygulanmalıdır.

11.17 Birincil referans standartları ilaç etkin maddelerinin üretimi için uygun şekilde elde edilmelidir. Her bir birincil referans standardı kaynağı dokümante edilmelidir. Her bir birincil referans standardının saklanma ve kullanım kayıtları tedarikçi tavsiyelerine uygun olarak saklanmalıdır. Normalde, resmi olarak tanınan bir kaynaktan elde edilen birincil referans standartları tedarikçinin tavsiyelerine uygun koşullarda saklanırsa test edilmeden kullanılabilir.

11.18 Resmi olarak tanınmış bir kaynaktan alınan birincil referans standardın bulunmadığı durumlarda "kurum içi birincil standart" oluşturulmalıdır. Birincil referans standardının tanım ve saflığının tam olarak oluşturmak için uygun testler yapılmalıdır. Bu testlere ilişkin uygun dokümantasyon saklanmalıdır.

11.19 İkincil referans standartları uygun bir şekilde hazırlanmalı, tanımlanmalı, test edilmeli, onaylanmalı ve saklanmalıdır. Her bir ikincil referans standart serisinin uygunluğu ilk kullanım öncesinde bir birincil referans standardıyla karşılaştırılarak belirlenmelidir. Her bir ikincil referans standardı serisi yazılı bir protokole göre düzenli aralıklarla yeniden kalifiye edilmelidir.

11.2 Ara Ürün ve İlaç Etkin Maddelerinin Test Edilmesi

11.20 Ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin her bir serisi için spesifikasyonlara uygunluğun belirlenmesi için uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.

11.21 Normal olarak her bir ilaç etkin maddesi için kontrol edilmiş özel bir üretim sürecinden üretilen tipik bir seri içinde sunulan tanımlanmış veya tanımlanmamış safsızlıkları açıklayan bir safsızlık profili oluşturulmalıdır. Safsızlık profili; tanılama veya kalitatif analitik tanım (ör: saklama süresi), gözlenen her bir safsızlığın dağılımı ve tanımlanan her bir safsızlığın (ör: inorganik, organik, çözücü) sınıflandırılmasını kapsamalıdır. Safsızlık profili normal olarak üretim süreci ve ilaç etkin maddelerinin kökenine bağlıdır. Safsızlık profili normalde bitki veya hayvansal doku kökenli ilaç etkin maddeleri için gerekli değildir. Biyoteknoloji ile ilgili hususlar ICH Q6B Kılavuzu kapsamındadır.

11.22 Safsızlık profili uygun aralıklarla düzenleyici eylemlerdeki saflık profiliyle kıyaslanmalı veya ham madde, donanım işlem parametreleri veya üretim sürecindeki değişikliklerden kaynaklanan ilaç etkin maddesi değişikliklerini tespit etmek için geçmiş verilerle karşılaştırılmalıdır.

11.23 Mikrobiyal kalitenin belirlenmiş olduğu durumlarda her bir ara ürün ve ilaç etkin maddesi serisi için uygun mikrobiyolojik testler yapılmalıdır.

11.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (12. Bölüme bakınız.)

11.4 Analiz Sertifikaları

11.40 İstenmesi halinde her bir ara ürün veya ilaç etkin maddesi serisi için geçerli Analiz Sertifikası düzenlenmelidir.

11.41 Ara ürün veya ilaç etkin maddesinin uygun olduğu takdirde sınıfı, seri numarası ve serbest bırakma tarihini de içeren ismi üzerindeki bilgiler Analiz Sertifikasında yer almalıdır. Son kullanım tarihi olan bir ara ürün veya ilaç etkin maddesi için, son kullanım tarihi etiket ve Analiz Sertifikası üzerinde bulunmalıdır. Yeniden test tarihi olan ara ürünler ve ilaç etkin maddeleri için yeniden test tarihi etiket ve/veya Analiz Sertifikası üzerinde gösterilmelidir.

11.42 Analiz Sertifikasında, kabul sınırları ve elde edilen sayısal sonuçlar (eğer testler sayısal) dâhil olmak üzere farmakope veya müşteri gereksinimlerine uygun olarak yapılmış her bir test yer almalıdır.

11.43 Sertifikalar kalite birim(ler)inin yetkili personeli tarafından tarih atılıp imzalanmalı ve asıl üreticinin adı, adresi ve telefon numarasını göstermelidir. Analizin yeniden işleyen veya yeniden ambalajlayan tarafından yapıldığı yerlerde, analiz sertifikası yeniden işleyen/ambalajlayanın adını, adresini ve telefon numarasını ve asıl üreticinin ismine yapılan bir referansı göstermelidir.

11.44 Eğer yeni sertifikalar yeniden işleyenler/ambalajlayanlar, acente veya araçlar tarafından veya onlar adına düzenleniyorsa, bu Sertifikalar analizleri gerçekleştiren laboratuvarın adı, adresi ve telefon numarasını göstermelidir. Bu sertifikalarda ayrıca orijinal üreticinin adı ve adresi ile orijinal seri sertifikasına bir referans yapılmalı ve orijinal seri sertifikasının bir kopyası ekli bulunmalıdır.

11.5 İlaç Etkin Maddelerinin Stabilite İzlemesi

11.50 İlaç etkin maddelerinin stabilite özelliklerini izlemek için dokümente edilmiş bir sürekli test programı oluşturulmalı ve sonuçlar uygun saklama koşullarını ve yeniden test veya son kullanım tarihlerinin doğrulamak için kullanılmalıdır.

11.51 Stabilite testinde kullanılan test prosedürleri valide edilmeli ve stabiliteyi gösterir olmalıdır.

11.52 Stabilite numuneleri piyasadaki kaplara benzer özellikteki kaplarda saklanmalıdır. Örneğin, eğer ilaç etkin maddesi elyaf bidon içindeki torbalar şeklinde pazarlanıyorsa, stabilite numunelerinin de aynı malzemeden yapılmış torbalar içinde ve piyasadaki bidona benzer veya birebir yapıdaki, daha küçük çaplı bidonlarda ambalajlanabilir.

11.53 Normalde ilk üç ticari üretim serisi yeniden test ve son kullanım tarihinin doğrulanması için stabilite izleme programına dâhil edilmelidir. Ancak önceki çalışmaların verileri ilaç etkin maddelerinin en az iki yıl stabil kaldığını gösteriyorsa, üçten daha az seri kullanılabilir.

11.54 Daha sonra üretilen ilaç etkin maddeleri için yılda en az bir seri (eğer o yıl hiç üretilmemişse) stabilite izleme programına dâhil edilmeli ve yılda en az bir kere stabiliteyi doğrulamak için test edilmelidir.

11.55 Raf ömrü kısa olan ilaç etkin maddeleri daha sık test edilmelidir. Örneğin, raf ömrü bir yıl veya daha az olan biyoteknolojik/biyolojik ve diğer ilaç etkin maddeleri için alınan stabilite numuneleri ilk üç ay boyunca ayda bir kez, sonra da üç aylık aralıklarla test edilmelidir. İlaç etkin maddelerinin stabilitesinin riske atılmadığını doğrulayan veriler mevcutsa, belirli test aralıklarının (örneğin 9 ay testi) atlanması düşünülebilir.

11.56 Uygun olduğu durumlarda, stabilite saklama koşulları ICH stabilite kılavuzu ile tutarlı olmalıdır.

11.6 Son Kullanma ve Yeniden Test Tarihleri

11.60 Bir ara ürün üretici malzeme yönetim sisteminin kontrolü dışına nakledilmesi düşünülüyorsa ve son kullanma veya yeniden test tarihi belirtilmişse destekleyici stabilite bilgileri (ör: yayımlanmış veriler, test sonuçları) mevcut olmalıdır.

11.61 Bir ilaç etkin maddesinin son kullanma veya yeniden test tarihi, stabilite çalışmalarından elde edilen verilerin bir değerlendirmesine dayanmalıdır. Genel uygulama son kullanma tarihi yerine, yeniden test tarihi kullanımı yönündedir.

11.62 Başlangıç ilaç etkin madde son kullanım veya yeniden test tarihleri aşağıdaki şartları karşılması durumunda pilot ölçekteki serilere dayandırılabilir:

(1) pilot ölçek serileri ticari üretim ölçeğinde kullanılabilecek benzer bir üretim yöntemi ve son işlem prosedürlerini uyguluyorsa,

(2) ilaç etkin maddesinin kalitesi ticari ölçekte yapılacak bir malzemeyi temsil ediyorsa.

11.63 Yeniden test etmek amacıyla temsili bir numune alınmalıdır.

11.7 Yedek(Referans) /Saklama Numuneleri

11.70 Yedek numunelerin saklanması ve ambalajlanması, gelecekteki stabilite testleri amacıyla değil, ilaç etkin maddesi serilerinin gelecekteki olası kalite değerlendirmelerinde kullanımı içindir.

11.71 Her bir ilaç etkin maddesi serisine ait uygun şekilde tanımlanan yedek numuneler üreticinin belirlediği seri son kullanım tarihinden itibaren bir yıl veya serinin dağıtımından itibaren üç yıl (hangisi daha uzunsu) saklanmalıdır. Yeniden test tarihli ilaç etkin maddeleri için benzer yedek numuneler serinin üretici tarafından tamamen dağıtımından sonra üç yıl kadar saklanmalıdır.

11.72 Yedek numuneler ilaç etkin maddelerinin saklandığı aynı ambalajlama sisteminde veya pazarlanan ambalajlama sistemine eşdeğer veya daha koruyucu bir sistemle saklanmalıdır. Yedek numuneler, en az iki farmakopik analiz veya farmakopide monograf yoksa iki tam özellik analizi yapılması için yeterli miktarda saklanmalıdır.

12. Validasyon

12.1 Validasyon Politikası

12.10 Firmanın genel politikası, amaçları ve validasyon yaklaşımı (üretim süreçleri, temizlik prosedürleri, analitik metotlar, üretim aşaması kontrol test prosedürleri, bilgisayarlı sistemlerin validasyonu ve her bir validasyon aşamasının tasarım, inceleme, onay ve dokümantasyonundan sorumlu kişiler dâhil olmak üzere) dokümante edilmelidir.

12.11 Kritik parametreler/nitelikler normal olarak gelişim aşamasında veya geçmiş verilerden kullanılarak tanımlanmalıdır ve tekrarlanabilir işlemler için gerekli aralıklar belirlenmelidir. Bu aşamada aşağıdakiler de yer almalıdır

- Kritik ürün özellikleri açısından ilaç etkin maddelerinin tanımlanması;
- İlaç etkin maddelerinin kritik kalite özelliklerini etkileyebilecek süreç parametrelerinin tanımlanması;
- Rutin üretim ve süreç kontrolü sırasında kullanılması beklenen her bir kritik işlem parametresi için aralıkların belirlenmesi;

12.12 Validasyon, ilaç etkin maddelerinin saflığı ve kalitesi için kritik olduğu belirlenen işlemleri kapsamalıdır.

12.2 Validasyon Dokümantasyonu

12.20 Belirli bir sürecin validasyonunun nasıl gerçekleştirileceğini belirleyen yazılı bir protokol hazırlanmalıdır. Bu protokol, kalite birim(ler)i ve belirlenmiş diğer birimler tarafından incelenmeli ve onaylanmalıdır.

12.21 Validasyon protokolü kritik işlem adımları ve kabul kriterleri yanı sıra gerçekleştirilecek validasyonun türünü (geriye dönük, ileriye dönük, eş zamanlı) ve süreç yürütüm sayısını belirlemelidir.

12.22 Elde edilen sonuçları özetleyen, gözlemlenen tüm sapmaları yorumlayan ve doğru eksiklikler için değişiklik önerileri dâhil uygun sonuçları gösteren ve validasyon protokolüne çapraz referans yapan bir validasyon raporu hazırlanmalıdır.

12.23 Validasyon protokolüyle ilgili her türlü değişiklik uygun gerekçelerle dokümanite edilmelidir.

12.3 Kalifikasyon

12.30 Süreç validasyon faaliyetlerine başlamadan önce kritik donanım ve yardımcı sistemlerin uygun kalifikasyonu tamamlanmalıdır. Kalifikasyon, aşağıdaki faaliyetlerin tek tek veya birleşik olarak gerçekleştirilmesiyle sağlanabilir:

- Tasarım Kalifikasyonu (Design Qualification, TK): Tesis, donanım veya sistemlerin önerilen tasarımlarının kullanım amacına uygun olduğunun yazılı onayı.

- Kurulum Kalifikasyonu (Installation Qualification, KK): Kurulu veya değiştirilen donanım veya sistemlerin, onaylı tasarım, üretici tavsiyeleri ve/veya kullanıcı taleplerine uygun olduğunun yazılı onayı.

- İşletim Kalifikasyonu (Operational Qualification, İK): Kurulu veya değiştirilen donanım veya sistemlerin, öngörülen işletim aralıkları süresince amaçlanan şekilde iş gerçekleştirdiğinin yazılı onayı.

- Performans Kalifikasyonu (Performance Qualification, PK): Birbirine bağlı donanım ve yardımcı sistemlerin, onaylı süreç yöntemleri ve spesifikasyonlara dayanarak etkin ve tekrarlanabilir şekilde çalışabildiğinin yazılı onayı.

12.4 Süreç Validasyon Yaklaşımları

12.40 Proses validasyonu; belirlenmiş parametreler dâhilinde işletilen sürecin, önceden belirlenmiş şartları ve kalite özelliklerini taşıyan bir ara ürün veya ilaç etkin maddesi üretilmesi için etkin ve tekrarlanabilir şekilde gerçekleştirebildiğini gösteren yazılı kanıttır.

12.41 Validasyon için üç yaklaşım vardır. İleriye dönük validasyon tercih edilen yaklaşımdır ancak diğer yaklaşımların kullanılabilmesi istisnalar da bulunmaktadır. Bu yaklaşımlar ve uygulanabilirliği aşağıda listelenmiştir.

12.42 İleriye dönük validasyon madde 12.12' de belirtildiği gibi, normal olarak tüm ilaç etkin maddesi süreçleri için uygulanmalıdır. Bir ilaç etkin maddesi sürecinde gerçekleştirilen ileriye dönük validasyon, o ilaç etkin maddesinden üretilen bitmiş ürününün ticari dağıtımından önce tamamlanmalıdır.

12.43 Eş zamanlı validasyon, sadece sınırlı sayıda ilaç etkin maddesi serisi üretildiği, ilaç etkin maddesi serilerinin seyrek olarak üretildiği veya ilaç etkin maddesi serileri değiştirilip valide edilmiş bir süreçte üretildiğinden dolayı, tekrarlanan üretim akışlarına ait verileri

bulunmadığı zaman gerçekleştirilebilir. Eş zamanlı validasyon tamamlanmadan önce seriler serbest bırakılabilir ve ilaç etkin maddesi serilerinin ayrıntılı izleme ve test edilmesine dayanan ticari dağıtım için yapılan bitmiş ürünüde kullanılabilir.

12.44 Ham madde, donanım, sistem, tesisler veya üretim sürecindeki değişiklikler nedeniyle ilaç etkin maddesinin kalitesinde önemli bir değişiklik oluşturmayan iyi tanımlanmış süreçlerde geriye dönük validasyon için bir istisna yapılabilir. Bu tür validasyon yaklaşımı şu durumlarda kullanılabilir:

- (1) Kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametreleri tanımlandığında,
- (2) Uygun üretim aşaması kabul kriterleri ve kontrolleri oluşturulduğunda,
- (3) Donanım uygunluğuyla ilgisi olmayan, donanım arızaları veya uygulayıcı hataları dışında sebep gösterilebilecek önemli süreç/ürün hataları olmadığında,
- (4) Mevcut ilaç etkin maddesi için safsızlık profilleri oluşturulduğunda.

12.45 Geriye dönük validasyon için seçilmiş seriler, spesifikasyonlara uymayan tüm seriler de dâhil olmak üzere inceleme döneminde yapılan tüm serileri temsil etmeli ve süreç devamlılığının gösterilmesi için yeterli sayıda olmalıdır. Saklanan numuneler, sürecin geriye dönük validasyonu amacıyla veri elde etmek için test edilebilirler.

12.5 Süreç Validasyon Programı

12.50 Validasyon için yapılacak süreç yürütümlerinin sayısı, sürecin karmaşıklığına veya düşünülen süreç değişikliğinin büyüklüğüne bağlıdır. İleriye dönük veya eş zamanlı validasyon için, ardışık üç başarılı seri bir kılavuz olarak kullanılmalıdır ancak süreç devamlılığını kanıtlamak için ek süreç yürütümlerinin gerektiği durumlar olabilir (ör: karmaşık ilaç etkin maddesi süreçleri veya daha uzun tamamlanma süresi olan ilaç etkin maddesi süreçleri). Geriye dönük validasyonu için, süreç devamlılığını değerlendirmek için genellikle 10-30 ardışık başarılı seriden alınan veriler incelenmelidir. Fakat doğrulanırsa daha az seri incelenebilir.

12.51 Kritik süreç parametreleri, süreç validasyon çalışmaları süresince kontrol edilmeli ve izlenmelidir. Enerji tüketimini veya donanım kullanımını azaltmak için kontrol edilen değişkenler gibi kalite ile ilgisi olmayan süreç parametrelerinin süreç validasyonuna dâhil edilmesine gerek yoktur.

12.52 Süreç validasyonu her bir ilaç etkin maddesi safsızlık profilinin belirlenen sınırlar içinde olduğunu doğrulamalıdır. Safsızlık profili geçmiş verileriyle veya uygulanabildiği yerlerde, süreç geliştirme sırasında belirlenen veya temel klinik ve toksikolojik çalışmalarda kullanılan seri profilleriyle kıyaslanabilir olmalı veya onlardan daha iyi olmalıdır.

12.6 Valide Edilmiş Sistemlerin Periyodik İncelemesi

12.60 Sistemler ve süreçler, valide bir durumda çalıştıklarının doğrulanması için düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Sistemde veya süreçte önemli bir değişiklik yapılmadığı veya bir kalite incelemesi sistem veya sürecin düzenli bir şekilde spesifikasyonlara uygun

malzeme üretimi yaptığını doğruladığı durumlarda normal olarak revalidasyona ihtiyaç yoktur.

12.7 Temizlik Validasyonu

12.70 Temizlik prosedürleri normalde valide edilmelidir. Temizlik validasyonu genellikle, ilaç etkin maddesi kalitesi için en büyük riski oluşturan malzeme kontaminasyonu veya taşınması durumlarına veya süreç aşamalarına yönlendirilmelidir. Örneğin, kalıntıların ilerleyen saflaştırma aşamalarında uzaklaştırılacağı durumlarda, üretimin başlangıcında donanım temizlik prosedürlerinin validasyonu gereksiz olabilir.

12.71 Temizlik prosedürlerinin validasyonu donanımların gerçek kullanım şeklini yansıtmalıdır. Eğer aynı donanımla çeşitli ilaç etkin maddeleri veya ara ürünler üretiliyorsa ve donanım aynı süreçle temizleniyorsa, temizlik validasyonu için temsili bir ara ürün veya ilaç etkin maddesi seçilebilir. Bu seçim temizliğin çözünürlüğü ve zorluğu ile birlikte etki, toksisite ve stabiliteye temel alan kalıntı limitlerinin hesaplanmasını dayanak almalıdır.

12.72 Temizlik validasyon protokolü; temizlenecek donanımları, prosedürleri, malzemeleri, kabul edilebilir temizlenme seviyelerini, izlenecek ve kontrol edilecek parametreleri ve analitik metotları tanımlamalıdır. Protokol ayrıca alınacak numunelerin türü ile birlikte nasıl alınacağını ve etiketleneceğini belirtmelidir.

12.73 Numune alma, hem çözünür hem de çözünmez kalıntıları tespit edilmesi için, uygun şekildeki sürüntü (swab), durulama ve alternatif yöntemleri (ör: doğrudan ekstraksiyon) kapsamalıdır. Kullanılan numune alma yöntemleri, donanım yüzeyinde temizlikten sonra kalan kalıntıların seviyesini miktar olarak ölçebilir yetenekte olmalıdır. Donanım tasarımı ve/veya süreç sınırlamaları sebebiyle ürüne temas eden yüzeylere ulaşılmasının zor olduğu durumlarda sürme (swab) numunesi alınması kullanışlı olmayabilir (ör: hortumların, aktarma borularının, küçük girişli veya toksik malzemelerin işlem gördüğü reaktör tanklarının iç yüzeyleri ile mikroparçalayıcı ve mikro akışkanlaştırıcı gibi küçük girintili-çıkıntılı donanımlar).

12.74 Kalıntı veya kontaminantları tespit edecek hassasiyete sahip valide edilmiş analitik metotlar kullanılmalıdır. Her bir analitik metodun tespit sınırı, kalıntı veya kontaminantların belirlenmiş kabul edilebilir seviyesini tespit edecek yeterli hassasiyette olmalıdır. Metodun ulaşılabilir geri kazanım seviyesi oluşturulmalıdır. Kalıntı sınırları, pratik, ulaşılabilir, doğrulanabilir olmalı ve en zararlı kalıntıyı temel almalıdır. Bu sınırlar, ilaç etkin maddelerinin en az bilinen farmakolojik, toksikolojik veya fizyolojik etkisini veya onun en zararlı bileşenini temel alınarak belirlenmelidir.

12.75 Donanım temizlik/sanitasyon çalışmaları, mikroorganizma ve endotoksin kontaminasyonuna yönelik olarak ilaç etkin maddesi içindeki toplam mikroorganizma sayısı veya endotoksinlerin azaltılmasına dair bir ihtiyaç oluşan süreçlere veya bu tür bir kontaminasyon kaygısının taşındığı (ör: steril ürünlerin üretiminde kullanılan steril olmayan ilaç etkin maddesi) diğer süreçlere yönelik olmalıdır.

12.76 Temizlik prosedürleri, bu prosedürlerin rutin üretim sırasında kullanıldığında etkili olduğunu garanti etmek için validasyon işleminden sonra uygun aralıklarda izlenmelidir. Donanımların temizliği, analitik testler ve uygulanabilir durumlarda gözle muayene yapılarak izlenebilir. Görsel inceleme numune alma ve/veya analiz ile tespit edilemeyecek olan küçük bölgelerde toplanmış büyük kontaminasyonların tespitine imkan sağlayabilir.

12.8 Analitik Metotların Validasyonu

12.80 Analitik metotlar; kullanılan metot ilgili farmakope veya diğer kabul görmüş standart referanslarda yer almıyorsa valide edilmelidir. Yine de, kullanılan tüm test metotlarının uygunluğu, gerçek kullanım koşulları altında doğrulanmalı ve dokümanite edilmelidir.

12.81 Metotlar, analitik metotların validasyonu konusunda ICH kılavuzlarında belirtilen özelliklerin önemi dâhil edilerek valide edilmelidir. Gerçekleştirilen analitik validasyon derecesi, analiz amacını ve ilaç etkin maddesi üretim sürecinin aşamasını yansıtmalıdır.

12.82 Analitik donanımların uygun kalifikasyonu, analitik metotların validasyonuna başlanmadan önce göz önünde bulundurulmalıdır.

12.83 Valide edilmiş analitik metotta yapılacak herhangi bir değişikliğe ait tüm kayıtlar tutulmalıdır. Bu kayıtlar, değişikliğin nedenini ve değişiklikten elde edilen sonuçların belirlenen metottaki kadar güvenilir ve doğru sonuçlar verdiğini doğrulayan uygun verileri içermelidir.

13. Değişim Kontrolü

13.10 Ara ürün ve ilaç etkin maddelerinin üretimi ve kontrolünü etkileyebilecek tüm değişikliklerin değerlendirmek için resmi bir değişim kontrol sistemi oluşturulmalıdır.

13.11 Yazılı prosedürler; hammadde, spesifikasyon, analitik metot, tesis, destek sistemler, donanım (bilgisayar donanımları dâhil), süreç aşamaları, etiketleme ve ambalaj malzemesi ve bilgisayar yazılımlarında yapılan değişikliklerin tanımlanmasını, dokümanite edilmesini, gerekli inceleme ve onayını sağlamalıdır.

13.12 GMP ile ilgili tüm değişiklik önerileri kurumun uygun birimleri tarafından taslak olarak hazırlanmalı, incelenmeli ve onaylanmalıdır ayrıca kalite birimi/birimleri tarafından incelenmeli ve onaylanmalıdır.

13.13 Önerilen değişikliğin ara ürün veya ilaç etkin maddesi kalitesi üzerindeki potansiyel etkisi değerlendirilmelidir. Valide edilmiş bir sürece ilişkin değişikliklerin doğrulanmasında ihtiyaç duyulan test düzeyi, validasyon ve dokümantasyon seviyesinin belirlenmesi için bir sınıflandırma prosedürü yardımcı olabilir. Değişiklikler; değişikliklerin doğasına ve boyutuna bağlı olarak (ör: küçük veya büyük gibi) sınıflandırılabilir ve bu değişikliklerin etkileri süreç üzerinde açıklanabilir. Valide edilmiş bir süreçteki değişikliği doğrulamak için, hangi ek test ve validasyon çalışmalarının uygun olduğunu bilimsel gerekçeler belirlemelidir.

13.14 Onaylanmış değişiklikler uygulanırken, bu değişiklikten etkilenen tüm dokümanların yenilendiğinden emin olmak için önlemler alınmalıdır.

13.15 Değişiklik uygulandıktan sonra, bu değişikliğe göre üretilen veya test edilen ilk serilerin bir değerlendirmesi olmalıdır.

13.16 Kritik değişikliklerin, belirlenmiş yeniden test veya son kullanım tarihlerini etkileme ihtimali değerlendirilmelidir. Gerekliğinde, değiştirilen süreç yoluyla üretilen ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin numuneleri hızlandırılmış bir stabilite programına alınabilir ve/veya stabilite izleme programına katılabilir.

13.17 Mevcut dozaj şekli üreticileri, ilaç etkin maddesi kalitesini etkileyebilecek belirlenmiş üretim ve süreç kontrol prosedürlerindeki değişiklikler konusunda bilgilendirilmelidir.

14. Malzemelerin Reddedilmesi ve Yeniden Kullanımı

14.1 Reddetme

14.10 Belirlenmiş şartları karşılayamayan ara ürün ve ilaç etkin maddeleri, tanımlanmalı ve karantinaya alınmalıdır. Bu ara ürün ve ilaç etkin maddeleri aşağıda belirtilen şekilde yeniden işlenebilir ve yeniden çalışılabilir. Reddedilen malzemelerin son durumu kaydedilmelidir.

14.2 Yeniden İşleme

14.20 Standartlara veya spesifikasyonlara uymayanlar dâhil bir ara ürün veya ilaç etkin maddesinin sürece geri alınması ve kristalleşme aşaması veya belirlenen üretim sürecinin bir parçası olan diğer uygun kimyasal veya fiziksel işlem aşamalarının (ör: distilasyon, filtrasyon, kromatografi, öğütme) tekrarlanması suretiyle yeniden işlenmesi genel anlamda kabul edilebilir bir durumdur. Ancak, bu tür bir yeniden işleme, serilerin büyük bir çoğunluğu için kullanılıyorsa bu yeniden işleme standart üretim sürecinin bir parçası olarak dâhil edilmelidir.

14.21 Süreç aşamalarından birinin henüz tamamlanmadığını gösteren bir üretim aşaması kontrol testinden sonra, sürecin devam ettirilmesi sürecin bir parçası sayılır. Bu durum yeniden işleme olarak düşünülmez.

14.22 Reaksiyona girmemiş malzemeleri yeniden işleme almak ve kimyasal reaksiyonu tekrarlamak, belirlenmiş sürecin bir parçası olmadıkça yeniden işleme olarak düşünülür. Bu tür bir yeniden işleme, ara ürün veya ilaç etkin maddesi kalitesinin yan ürün ve aşırı reaktif malzemeler oluşma olasılığı nedeniyle olumsuz yönde etkilenmediğinden emin olunacak dikkatli bir değerlendirme ile desteklenmelidir.

14.3 Yeniden Çalışma

14.30 Belirlenmiş standartlara veya spesifikasyonlara uymayan serilerin yeniden çalışılması kararı verilmeden önce bu uygunsuzluğun sebeplerine ilişkin bir incelenme gerçekleştirilmelidir.

14.31 Yeniden çalışılan seriler, yeniden çalışılan ürünün ilk süreçte üretilen ürünle eşdeğer kalitede olduğunun gösterilmesi için, uygun değerlendirmeye, test etme, garantiliye stabilite testine ve dokümantasyona tabi tutulmalıdır. Genellikle eş zamanlı validasyon, yeniden çalışma prosedürleri için uygun olan validasyon yaklaşımıdır. Bu yaklaşım, yeniden çalışma prosedürünün nasıl yürütüleceğini ve beklenen sonuçları tanımlayan bir protokole izin verir. Yeniden çalışılan sadece bir seri varsa, seri kabul edilebilir bulunduktan sonra bir rapor yazılabilir ve seri serbest bırakılabilir.

14.32 Prosedürler, yeniden çalışılan her seri ve belirlenen süreç sonunda üretilen serilerin safsızlık profilinin karşılaştırmasını sağlamalıdır. Rutin analitik metotlar yeniden çalışılan serinin özelliklerini belirlemede yetersiz kalırsa ek metotlar kullanılabilir.

14.4 Malzeme ve Çözücülerin Geri Kazanımı

14.40 Reaktant, ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin geri kazanımı (ör: ana sıvıdan veya süzüntüden); geri kazanım için onaylı prosedürlerin var olması ve geri kazanılan malzemelerin amaçlanan kullanımlarına uygun spesifikasyonları karşılaması halinde kabul edilebilir.

14.41 Çözücülerin tekrar kullanılmadan veya diğer onaylı malzemelerle karıştırılmadan önce uygun standartları karşıladığından emin olmak amacıyla geri kazanma prosedürlerinin kontrol ediliyor ve izleniyor olması durumunda, çözücüler aynı süreçlerle veya farklı süreçlerle geri kazanılabilir ve tekrar kullanılabilir.

14.42 Taze ve geri kazanılan çözücü ve reaktifler, gerekli testler bunların kullanılacakları tüm üretim süreçlerine uygunluğunu göstermişse birleştirilebilir.

14.43 Geri kazanılan çözücüler, ana sıvılar ve diğer geri kazanılan malzemeler uygun şekilde dokümanite edilmelidir.

14.5 İadeler

14.50 İade edilen ara ürün veya ilaç etkin maddeleri aynı şekilde tanımlanmalı ve karantinaya alınmalıdır.

14.51 İade edilen ara ürün veya ilaç etkin maddesi iadesi sırasında veya öncesindeki saklama veya nakledilme koşulları veya taşıma kaplarının koşulları bu ürünlerin kalitesine ilişkin şüphe uyandırıyor, iade edilen ara ürün veya ilaç etkin maddesi uygun şekilde yeniden işlenmeli, yeniden çalışılmalı veya yok edilmelidir.

14.52 İade edilen ara ürünlerin veya ilaç etkin maddelerinin kayıtları tutulmalıdır. Her bir iadenin dokümantasyonunda aşağıdakiler bulunmalıdır:

- Alıcının adı ve adresi,

- Ara ürün ve ilaç etkin maddesi, seri numarası ve iade edilen miktar,
- İade nedeni,
- İade edilen ara ürün veya ilaç etkin maddesinin kullanımı veya imhası.

15. Şikâyetler ve Geri Çekme

15.10 İster sözle ister yazılı olarak bildirilsin kalite ile ilgili tüm şikâyetler, kaydedilmeli ve yazılı bir prosedüre göre incelenmelidir.

15.11 Şikâyet kayıtları şunları kapsamalıdır:

- Şikâyetçinin adı ve adresi,
- Şikâyeti gönderen kişinin adı (ve uygun durumlarda unvanı) ve telefon numarası,
- Şikâyetin içeriği (İlaç etkin maddelerinin adı ve seri numarası dâhil),
- Şikâyetin alındığı tarih,
- İlk yapılan işlem (tarihler ve işlemi yapan kişinin kimliği),
- Sonrasında yapılan tüm işlemler,
- Şikâyetçiye verilen yanıt (yanıtın verildiği tarih dâhil) ve
- Ara ürün veya ilaç etkin maddesi serisi veya kısmı hakkında son karar.

15.12 Şikâyet kayıtları, ilave ve eğer uygunsu acil düzeltici eylemler almak amacıyla eğilimleri (trend), ürün-ilişkili sıklık ve ciddiyeti değerlendirmek için saklanmalıdır.

15.13 Bir ara ürün veya ilaç etkin maddesinin geri çekilmesinin düşünüldüğü koşulları belirten yazılı bir prosedür bulunmalıdır.

15.14 Geri çekme prosedürü, bilgilerin değerlendirilmesinde kimlerin olacağını, bir geri çekme işleminin nasıl başlatılacağını, geri çekme işlemi hakkında kimlerin bilgilendirileceğini ve geri çekilen malzemelerin nasıl işleneceğini belirtmelidir.

15.15 Yaşamı tehdit eden ciddi veya olası durumlarda yerel, ulusal ve/veya uluslararası yetkililerin bilgilendirilmesi ve önerilerinin alınmalıdır.

16. Sözleşmeli (Fason) Üreticiler (Laboratuvarlar dâhil)

16.10 Tüm sözleşmeli üreticiler (laboratuvarlar dâhil) bu kılavuzda belirlenen GMP'ye uyum sağlamalıdır. Çapraz kontaminasyonun engellenmesi ve izlenebilirliğin sürdürülmesi için özel önem gösterilmelidir.

16.11 Sözleşmeli üreticiler (laboratuvarlar dâhil), sözleşme bölgesinde yapılan özel uygulamaların GMP'ye uygunluğunu garanti etmek için, sözleşme veren tarafından değerlendirilmelidir.

16.12 Sözleşmeyi veren ve kabul eden taraflar arasında, her bir serinin kalite ölçümleri de dahil GMP sorumluluklarını ayrıntılı olarak tanımlayan yazılı ve onaylı bir sözleşme veya resmi bir anlaşma olmalıdır.

16.13 Sözleşme sözleşmeyi veren tarafa, sözleşmeyi kabul eden tarafa ait tesislerin GMP'ye uygunluğunu denetleme izni vermelidir.

16.14 Alt yükleniciliğe (ikincil dış kaynak) izin verilen durumlarda sözleşmeyi kabul eden taraf, söz konusu sözleşme ile kendisine verilen işleri, sözleşmeyi veren tarafından düzenlemelere dair ön değerlendirme yapılmadan veya onaylanmadan üçüncü taraflara vermemelidir.

16.15 Üretim ve laboratuvar kayıtları işlemlerin gerçekleştirildiği yerde tutulmalı ve kolaylıkla ulaşılabilir olmalıdır.

16.16 Sözleşme veren bilgilendirilmedikçe ve değişiklikleri onaylamadıkça, süreçte, donanımda, test metotlarında, spesifikasyonlarda veya sözleşmede belirtilen diğer gerekliliklerde değişiklik yapılmamalıdır.

17. Acenteler, Komisyoncular, Tüccarlar, Distribütörler, Yeniden Ambalajlayıcılar ve Yeniden Etiketleyiciler

17.1 Uygulanabilirlik

17.10 Bu bölüm asıl üretici dışında, bir ara ürün veya ilaç etkin maddesini satan ve/veya elde tutan, yeniden ambalajlayan, yeniden etiketleyen, işleyen, dağıtan veya saklayan herhangi bir taraf için uygulanır.

17.11 Tüm acenteler, komisyoncular, tüccarlar, dağıtıcılar, yeniden ambalajlayıcılar ve yeniden etiketleyiciler bu kılavuzda tanımlanan GMP ile uyumlu olmalıdır.

17.2 Dağıtılan İlaç Etkin Maddeleri ve Ara Ürünlerin İzlenebilirliği

17.20 Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, dağıtıcılar, yeniden ambalajlayıcılar ve yeniden etiketleyiciler dağıtımını yaptıkları ilaç etkin maddeleri ve ara ürünlerin tam izlenebilirliğini sağlamalıdır. Saklanması ve bulunması gereken dokümanlar aşağıdakileri içermelidir:

- Asıl üreticinin kimliği,
- Asıl üreticinin adresi,
- Satın alma siparişi,
- Konşimento (Nakliye belgesi),
- Alındı dokümanları,
- İlaç etkin maddesi veya ara ürünün adı veya gideceği yer,
- Üreticinin seri numarası,
- Nakliye ve dağıtım kayıtları,
- Tüm gerçek Analiz Sertifikaları (asıl üreticinin ki dâhil olmak üzere),
- Yeniden test veya son kullanım tarihi.

17.3 Kalite Yönetimi

17.30 Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, dağıtıcılar, yeniden ambalajlayıcılar ve etiketleyiciler Bölüm 2'de belirtildiği üzere için etkin bir kalite yönetim sistemi kurmalı, dokümanete etmeli ve uygulamalıdır.

17.4 İlaç Etkin Maddesi ve Ara Ürünlerin Yeniden Ambalajlanması, Yeniden Etiketlenmesi ve Stoklanması

17.40 İlaç etkin maddesi ve ara ürünlerin yeniden ambalajlanması, yeniden etiketlenmesi ve stoklanması, karışıklıkların ve ilaç etkin maddesi veya ara ürünün kimlik veya saflık kayıplarının önlenmesi için bu kılavuzda şart koşulan uygun GMP kontrolleri altında gerçekleştirilmelidir

17.41 Yeniden ambalajlama, kontaminasyon ve çapraz kontaminasyonun önlenmesi için uygun çevresel koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

17.5 Stabilite

17.50 İlaç etkin maddesi veya ara ürünler, asıl üreticisinin kullandığından farklı bir kapla yeniden ambalajlanıyorsa, belirlenmiş son kullanım veya yeniden test tarihlerini doğrulayacak stabilite çalışmaları yapılmalıdır.

17.6 Bilgi Aktarımı

17.60 Acenteler, komisyoncular, dağıtıcılar, yeniden ambalajlayıcılar ve yeniden etiketleyiciler, bir ilaç etkin maddesi veya ara ürün üreticisinden aldıkları tüm kaliteyle ilgili veya yasal bilgileri müşteriye ve müşteriden aldıkları bilgileri de ilaç etkin maddesi veya ara ürün üreticisine aktarmalıdır.

17.61 Ara ürün veya ilaç etkin maddesi temin eden acente, komisyoncu, dağıtıcı, yeniden ambalajlayıcı ve yeniden etiketleyici, ilaç etkin maddesi veya ara ürünün asıl üreticisinin adını ve verilen seri numaralarını müşteriye sunmalıdır.

17.62 Acente ayrıca, Bakanlık tarafından talep edilmesi durumunda ilaç etkin maddesi veya ara ürünün asıl üreticisinin kimliğini vermek zorundadır. Asıl üretici Bakanlığa doğrudan veya yetkili acenteleri vasıtasıyla (yetkili acente ile ilaç etkin maddesi veya ara ürünün asıl üreticisi arasındaki yasal ilişkiye bağlı olarak) yanıt verebilir. (Bu bağlamda "yetkili" terimi üretici tarafından yetkilendirildiği anlamına gelir.)

17.63 Bölüm 11.4'de ele alınan Analiz Sertifikası ilişkin özel kılavuza uyulmalıdır.

17.7 Şikayetlerin ve Geri Çekmelerin İdaresi

17.70 Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, dağıtıcılar, yeniden ambalajlayıcılar ve yeniden etiketleyiciler dikkatlerine sunulan tüm şikâyet ve geri çekmelerin için Bölüm 15'de belirtildiği gibi şikâyet ve geri çekme kayıtlarını tutmalıdırlar.

17.71 Eğer durum uygunsa acenteler, komisyoncular, tüccarlar, dağıtıcılar, yeniden ambalajlayıcılar ve yeniden etiketleyiciler; ilaç etkin maddesi veya ara ürünü almış olan diğer müşteriler veya Bakanlık ile veya her ikisi ile birlikte daha ileri işlemin başlatılıp

başlatılmayacağına karar vermek için söz konusu şikayeti ilaç etkin maddesi veya ara ürünün asıl üreticisi değerlendirmelidir. Uygun tarafça şikâyet ve geri çekme nedenine yönelik bir araştırma yapılmalı ve dokümanite edilmelidir.

17.72 İlaç etkin maddesi veya ara ürünün asıl üreticisine yönelik bir şikâyet yapıldığında acenteler, komisyoncular, tüccarlar, dağıtıcılar, yeniden ambalajlayıcılar ve yeniden etiketleyiciler tarafından tutulan kayıtlar, ilaç etkin maddesi veya ara ürünün asıl üreticisinden alınan (tarih ve sağlanan bilgiler dâhil) her türlü yanıtı da içermelidir.

17.8 İadelerin İdaresi

17.80 İadeler bölüm 14.52 gereğince idare edilecektir. Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, dağıtıcılar, yeniden ambalajlayıcılar ve yeniden etiketleyiciler iade edilen ilaç etkin maddesi veya ara ürünlere ait dokümantasyonu saklamalıdır.

18. Hücre Kültürü/Fermantasyon ile Üretilen İlaç Etkin Maddeleri için Özel Kılavuz

18.1 Genel

18.10 Bu bölüm, doğal veya rekombinant organizmalar kullanılarak hücre kültürü veya fermantasyon ile üretilen ilaç etkin maddesi veya ara ürünler için önceki bölümlerde yeterince ele alınmayan özel kontrolleri incelemeyi amaçlamaktadır. Tek başına bir bölüm olma amacı taşımamaktadır. Genel olarak bu kılavuzun diğer bölümlerindeki GMP ilkeleri geçerlidir. Küçük moleküllerin "klasik" üretim süreci ile rekombinant ve rekombinant olmayan organizmaların protein ve/veya polipeptitlerin üretimi için kullanıldığı süreçlerin fermantasyon ilkeleri aynı olup sadece kontrol derecesinin farklı olduğu unutulmamalıdır. Bu bölüm, uygulanabilir durumlarda bu farklardan söz edecektir. Genel olarak protein ve polipeptid üretiminde kullanılan biyoteknolojik süreçlerin kontrol derecesi klasik fermantasyon süreçlerinden daha büyüktür.

18.11 "Biyoteknolojik süreç" terimi (biyotek), ilaç etkin maddesi üretimi için rekombinant DNA, hibridoma veya diğer teknolojiler ile üretilen veya değiştirilen hücre veya organizmaların kullanımını ifade eder. Bu bölümde özel kılavuz sunulan ve biyoteknolojik süreçlerle üretilen ilaç etkin maddeleri, normalde proteinler ve polipeptitler gibi yüksek moleküler ağırlıklı maddelerden oluşur. Antibiyotikler, amino asitler, vitaminler ve karbonhidratlar gibi düşük moleküler ağırlığa sahip bazı ilaç etkin maddeleri aynı zamanda rekombinant DNA teknolojisiyle üretilebilir. Bu tür ilaç etkin maddeleri için kontrol seviyesi, klasik fermantasyonda uygulananlara benzerdir.

18.12 "Klasik fermantasyon" terimi ilaç etkin maddesi üretmek için doğada var olan ve/veya geleneksel yöntemlerle değiştirilen (ör: ışınlama veya kimyasal mutajenez) mikroorganizmaları kullanıldığı süreçleri ifade eder. "Klasik fermantasyon" ile üretilen ilaç etkin maddeleri normalde antibiyotikler, aminoasitler, vitaminler ve karbonhidratlar gibi düşük moleküler ağırlıklı ürünlerdir.

18.13 İlaç etkin maddeleri veya ara ürünlerin hücre kültürü veya fermantasyon ile üretilmesi; hücre üretilmesi veya biyolojik maddenin canlı organizmadan ekstraksiyon ve saflaştırılması

gibi biyolojik süreçleri kapsar. Fizikokimyasal değişim gibi ek süreç aşamaları olabileceği ve bunların üretim sürecinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Kullanılan ham maddeler (besiyeri, tampon bileşenler) mikrobiyolojik kontaminantların çoğalması için kaynak teşkil edebilir. İlaç etkin maddesi ve ara ürünün kaynağı, hazırlama yöntemi ve kullanım amacına bağlı olarak üretim sırasında biyolojik yük, viral kontaminasyon ve/veya endotoksinlerin kontrolü ve uygun aşamalarda sürecin izlenmesi gerekli olabilir.

18.14 Ara ürün ve ilaç etkin maddesi kalitesini güvenceye almak için üretimin tüm aşamalarında uygun kontroller belirlenmelidir. Bu kılavuz hücre kültürü/fermantasyon aşamasından başlasa dahi, önceki adımlar (ör: hücre bankacılığı) uygun süreç kontrolleri altında yapılmalıdır. Bu kılavuz, bir hücre bankası vialinin üretimde kullanılmak için alındığı andan başlayan hücre kültürü/fermantasyonu süreçlerini kapsar.

18.15 Kontaminasyon riskini en aza indirmek amacıyla uygun donanımlar ve çevresel kontroller kullanılmalıdır. Çevre kalitesi ve izleme sıklığına ilişkin kabul kriterleri üretimdeki aşamasına ve üretim koşullarına bağlıdır (açık, kapalı veya muhafazalı sistemler).

18.16 Genel olarak, süreç kontrollerinde aşağıdakileri dikkate alınmalıdır:

- Çalışma hücre bankasının sürdürülmesi (eğer uygunsa),
- Kültürün uygun şekilde aşılması ve genişlemesi,
- Fermantasyon/hücre kültürü sırasında kritik çalışma parametrelerinin kontrolü,
- Hücre üretme süreci, canlılık (en çok hücre kültürü süreçlerinde) ve uygun yerlerde üretkenliğin izlenmesi,
- Ara ürün ve ilaç etkin maddelerini kontaminasyondan (özellikle mikrobiyolojik doğadaki) ve kalite kaybından koruyan hücre, hücre kalıntısı ve besiyeri bileşenlerini uzaklaştıran toplama ve saflaştırma prosedürleri,
- Biyoyük ve gerektiğinde endotoksin seviyelerinin üretimin uygun aşamalarında izlenmesi ve
- “*Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: İnsan ve Hayvansal kökenli Hücre Hatlarından Elde Edilen Biyoteknolojik Ürünlerin Viral Güvenlik Değerlendirmesi*” konulu viral güvenlik kaygıları belirtilen ICH Q5A kılavuzu.

18.17 Uygun durumlarda; besiyeri bileşenleri, konakçı hücre proteinleri, süreçle ilişkili diğer safsızlıklar, ürünle ilişkili safsızlıklar ve kontaminantların uzaklaştırıldığı gösterilmelidir.

18.2 Hücre Bankasının Sürdürülmesi ve Kayıtların Tutulması

18.20 Hücre bankalarına giriş sadece yetkili personelle sınırlanmalıdır.

18.21 Hücre bankaları, canlılığı koruyacak ve kontaminasyonu önleyecek şekilde tasarlanan saklama koşulları altında yürütülmelidir.

18.22 Hücre bankalarından alınan vialerin kullanımı ve saklama koşullarına ait kayıtlar tutulmalıdır.

18.23 Uygun durumlarda, hücre bankaları kullanıma uygunluğun belirlenmesi için düzenli aralıklarla izlenmelidir.

18.24 Hücre bankacılığı hakkında daha kapsamlı görüşler için “*Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin Üretiminde Kullanılan Hücre Substratlarının Karakterizasyonu ve Derivasyonu*” konulu ICH Q5D kılavuzuna göz atınız.

18.3 Hücre Kültürü/Fermantasyon

18.30 Hücre substratı, besiyeri, tampon ve gazların aseptik olarak ilave edilmesi gerektiğinde; kapalı veya sınırlandırılmış sistemler kullanılmalıdır. Başlangıçtaki kap veya devamındaki transfer hatları veya eklemelerin (besiyeri, tamponlar) aşılması açık kaplarda gerçekleştiriliyorsa, kontaminasyon riskini en aza indirmek için kontroller ve prosedürler olmalıdır.

18.31 İlaç etkin maddelerinin kalitesinin mikrobiyal kontaminasyon nedeniyle etkilenebileceği durumlarda, açık kaplar kullanılarak yapılan işlemler bir biyogüvenlik kabini veya benzer şekilde kontrol edilen bir çevrede yapılmalıdır.

18.32 Personel uygun şekilde giyinmeli ve kültürlerle çalışırken özel önlemler almalıdır.

18.33 Kritik çalışma parametreleri (ör: sıcaklık, pH, karıştırma hızı, gaz ilavesi ve basınç) belirlenmiş prosedürler ile tutarlılığı sağlanması açısından izlenmelidir. Aynı zamanda hücre üremesi ve canlılığı (en çok hücre kültürü süreçlerinde) ile uygun olduğu yerlerde üretkenlik izlenmelidir. Kritik parametreler bir süreçten diğerine değişecektir ve klasik fermantasyon için bazı parametrelerin (örneğin, hücre canlılığı) izlenmesine gerekmez.

18.34 Hücre kültürü donanımları kullanımdan sonra temizlenmeli ve sterilize edilmelidir. Fermantasyon donanımları uygun şekilde temizlenmeli, sanitize veya sterilize edilmelidir.

18.35 İlaç etkin maddesinin kalitesini korumak için kültür ortamı kullanılmadan önce uygun zamanda sterilize edilmelidir.

18.36 Kontaminasyonu tespit etmek ve yapılacak eylemlerin planını belirlemek için uygun prosedürler oluşturulmalıdır. Bunlara, kontaminasyonun ürün üzerindeki etkisini belirleyen, donanımların dekontaminasyonu ve sonraki serilerde kullanılacak hale gelmesini sağlayan prosedürler dâhil edilmelidir. Fermantasyon süreçlerinde gözlenen yabancı organizmalar uygun şekilde tanımlanmalı ve gerektiğinde bunların varlığının ürün kalitesi üstündeki etkileri belirlenmelidir. Bu tür değerlendirmelerin sonucu, üretilen malzemelerin düzenlenmesi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

18.37 Kontaminasyon olaylarının kayıtları tutulmalıdır.

18.38 Ortak (birden fazla üründe) kullanılan donanımlar, ürün üretim dönemleri arasında çapraz kontaminasyon riskini en aza indirmek için temizlik işlemlerinden sonra ek testlere ihtiyaç duyabilirler.

18.4 Ürün Toplama, İzolasyon ve Saflaştırma

18.40 Ürün toplama aşamaları (ya hücre veya hücresel bileşenlerin uzaklaştırılması yada parçalanma sonrası hücresel bileşenlerin toplanması) kontaminasyon riskini en aza indirmek için tasarlanmış donanım ve alanlarda gerçekleştirilmelidir.

18.41 Üretken organizma, hücresel kalıntı ve besiyeri bileşenlerini uzaklaştıran veya inaktive eden (bozulmayı, kontaminasyonu ve kalite kaybını en aza indirerek) ürün toplama ve saflaştırma prosedürleri, ara ürün veya ilaç etkin maddesinin yeterli kalitede geri kazanıldığını garanti etmeye elverişli olmalıdır.

18.42 Tüm donanımlar kullanıldıktan sonra uygun şekilde temizlenmeli ve eğer uygunsa sanitize edilmelidir. Temizlik yapılmaksızın gerçekleştirilen çoklu ardışık serileme yöntemi, ara ürün veya ilaç etkin maddesi kalitesi tehlikeye atılmayacaksa uygulanabilir.

18.43 Açık sistemler kullanılıyorsa, saflaştırma işlemi ürün kalitesinin korunması için uygun çevresel koşullar altında yapılmalıdır.

18.44 Eğer donanımlar çoklu üretimde kullanılacaksa, özel kromatografi reçinelerinin kullanımında olduğu gibi ek kontroller veya ek testler uygun olabilir.

18.5 Viral Uzaklaştırma/İnaktivasyon Aşamaları

18.50 Daha detaylı bilgi için “*Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi: İnsan ve Hayvansal kökenli Hücre Hatlarından Elde Edilen Biyoteknolojik Ürünlerin Viral Güvenlik Değerlendirmesi*” konulu viral güvenlik kaygıları belirtilen ICH Q5A kılavuzuna bakınız.

18.51 Viral uzaklaştırma ve viral inaktivasyon aşamaları bazı süreçler için kritik süreç aşamalarıdır ve kendi valide edilmiş parametreleri dâhilinde gerçekleştirilmelidir.

18.52 Viral uzaklaştırma/inaktivasyon aşamalarından önce ve sonra, viral kontaminasyon olasılığını önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır. Dolayısıyla açık süreç işlemleri, diğer süreç işlemlerinden ayrı bir alanda gerçekleştirilmeli ve ayrı havalandırma birimlerine sahip olmalıdır.

18.53 Aynı donanımlar normalde, farklı saflaştırma aşamaları için kullanılmaz. Ancak aynı donanım kullanılacaksa, bu donanım yeniden kullanılmadan önce uygun şekilde temizlenmeli ve sanitize edilmelidir. Önceki aşamalardan virüs taşınma olasılığını (ör: donanım veya çevre yoluyla) önlemek için uygun önlemler alınmalıdır.

19. Klinik Çalışmalarda Kullanılan İlaç Etkin Maddeleri

19.1 Genel

19.10 Bu kılavuzun önceki bölümlerinde yer alan kontrollerin hiçbiri, yeni bir ilaç etkin maddesinin araştırma amaçlı üretimine (yeni ürün geliştirilmesi için) uygun değildir. Bu bölüm, bu koşullara özgü özel rehberlik sağlamaktadır.

19.11 Klinik çalışmalarda kullanılacak olan ilaç etkin maddelerinin üretiminde kullanılan kontroller ilaç etkin maddeleriyle birlikte kullanılan ilaç ürün geliştirme aşamasına uygun olmalıdır. Süreç ve test prosedürleri, süreç hakkındaki bilgiler artarken ve ilaç ürünün klinik testler ön klinik aşamalardan klinik aşamalara doğru ilerlerken oluşan değişikliklere izin verecek şekilde esnek olmalıdır. İlaç geliştirme aşaması klinik deneylerde kullanılması hedeflenen ilaç üründe kullanılacak olan ilaç etkin maddelerinin üretildiği aşamaya ulaştığında, üreticiler ilaç etkin maddelerinin kalitesini göstermek için ilaç etkin maddelerini uygun tesislerde ve uygun üretim ve kontrol prosedürlerini kullanarak ürettiklerini garanti etmelidir.

19.2 Kalite

19.20 Klinik çalışmalarda kullanılacak ilaç etkin maddelerinin üretiminde her bir serinin uygun bir mekanizma ile onaylandığı uygun GMP kavramları uygulanmalıdır.

19.21 Klinik çalışmalarda kullanılacak her bir ilaç etkin maddesi serisinin onaylama veya reddedilmesi için üretimden bağımsız bir kalite birim(ler)i oluşturulmalıdır.

19.22 Kalite birim(ler)i tarafından sıklıkla uygulanan bazı test işlevleri kurumun diğer birimlerinde gerçekleştirilebilir.

19.23 Kalite önlemleri; ham madde, ambalajlama malzemesi, ara ürün ve ilaç etkin maddeleri içi bir test sistemi içermelidir.

19.24 Süreç ve kalite sorunları değerlendirilmelidir.

19.25 Klinik çalışmalarda kullanılacak olan ilaç etkin maddelerinin etiketlenmesi uygun şekilde kontrol edilmeli ve malzemenin araştırma amaçlı olduğunu tanımlamalıdır.

19.3 Donanım ve Tesisler

19.30 Klinik çalışmalarda kullanılan ilaç etkin maddesi serilerini üreten laboratuvarlar ve küçük ölçekli tesisler dâhil klinik gelişimin tüm aşamalarında, donanımların kalibre edilmiş, temiz ve kullanım amacı için uygun olduğunu garanti eden prosedürler bulunmalıdır.

19.31 Tesislerin kullanımını belirleyen prosedürler, malzemelerin kontaminasyon veya çapraz kontaminasyon riskini en aza indirecek bir şekilde işlendiğini garanti etmelidir.

19.4 Ham Maddelerin Kontrolü

19.40 Klinik çalışmalarda kullanılacak olan ilaç etkin maddelerinin üretiminde kullanılan ham maddeler test edilerek değerlendirilmeli veya tedarikçinin analiziyle alınıp tanımlama testine tabi tutulmalıdır. Eğer bir malzeme zararlı olarak belirtilmişse, tedarikçinin analizi yeterlidir.

19.41 Bazı durumlarda, ham maddelerin uygunluğu, yalnızca analitik test yapmak yerine küçük ölçekli reaksiyonlardaki (ör: kullanımın test edilmesi) kabul edilebilirliğine dayalı olarak kullanımdan önce belirlenebilir.

19.5 Üretim

19.50 Klinik çalışmalarda kullanılan ilaç etkin maddelerinin üretimi laboratuvar defterleri, seri kayıtları veya diğer uygun yöntemlerle dokümanite edilmelidir. Bu dokümanlar, üretim malzemeleri, donanımlar, işleme ve bilimsel gözlemlerin hakkında bilgi içermelidir.

19.51 Beklenen verim, ticari süreçte kullanılan beklenen verimden daha çeşitli ve daha az belirgin olabilir. Verim değişikliklerine yönelik araştırma yapılması beklenmez.

19.6 Validasyon

19.60 Klinik çalışmalarda kullanılan ilaç etkin maddesinin üretim süreç validasyonu, normalde tek bir ilaç etkin madde serisi üretildiğinde veya ilaç etkin maddelerinin geliştirilmesi sırasında süreç değişikliğinin serinin çoğaltılmasını zor veya hatalı hale getirdiği durumlarda uygun değildir. Kontrol, kalibrasyon ve uygulanabilen yerlerde, donanım kalifikasyonlarının birleşimi bu gelişim safhasındaki ilaç etkin maddesinin kalitesini garanti eder.

19.61 Seriler ticari amaçlı olarak üretildiğinde (pilot veya küçük ölçeklerde üretilse bile), süreç validasyonu Bölüm 12'ye uygun olarak yürütülmelidir.

19.7 Değişiklikler

19.70 Bilgiler kazanıldıkça ve üretim ölçeği büyüdükçe, geliştirme aşamasında değişiklikler beklenir. Üretim, spesifikasyon veya test prosedürlerinde yapılan her türlü değişim uygun biçimde kaydedilmelidir.

19.8 Laboratuvar Kontrolleri

19.80 Klinik çalışmalarda kullanılacak ilaç etkin maddesi serisini değerlendirmek için yapılan analitik metotlar, henüz valide edilmemiş olsalar da, bilimsel olarak geçerli olmalıdır.

19.81 Her bir seriden alınan yedek numunelerinin saklanması sağlayan bir sistem olmalıdır. Bu sistem, bir uygulamanın onaylama, sonlandırma ve ara verilme işlemlerinden itibaren uygun bir süre boyunca her bir yedek numunenin yeterli bir miktarda saklandığını garanti etmelidir.

19.82 Bölüm 11.6'da açıklanan son kullanım ve yeniden test tarihleri klinik çalışmalarda kullanılan mevcut ilaç etkin maddeleri için de uygulanabilir. Yeni ilaç etkin maddeleri için klinik çalışmaların erken safhalarında bölüm 11.6 uygulanmaz.

19.9 Dokümantasyon

19.90 Klinik çalışmalarda kullanılacak ilaç etkin maddesinin üretimi ve geliştirilmesi sırasında kazanılan bilgilerin dokümante edildiğini ve ulaşılabilir olduğunu garanti eden bir sistem mevcut olmalıdır.

19.91 Klinik çalışmalarda kullanılacak bir ilaç etkin maddesi serisinin serbest bırakılmasını desteklemekte kullanılan analitik metotların geliştirmesi ve uygulanması uygun şekilde dokümante edilmelidir.

19.92 Üretim ve kontrol kayıt ve dokümanlarını saklamak için bir sistem kullanılmalıdır. Bu sistem kayıt ve dokümanların bir uygulamanın onaylanma, sonlandırma veya ara verme işlemlerinden sonra uygun bir süre boyunca saklandığını garanti etmelidir.

20. Sözlük

Kabul Kriterleri: Test sonuçlarının kabulü için sayısal sınırlar, aralıklar veya diğer uygun ölçümler.

İlaç Etkin Maddesi (veya İlaç Maddeleri): Bir ilaç ürün (tıbbi ürün) üretiminde kullanılması amaçlanan ve kullanıldığında ilaç ürünün etkin bir bileşenine dönüşen herhangi bir madde veya madde karışımı. Bu tür maddeler; teşhis, tedavi, hafifletme, tıbbi müdahale veya hastalığın önlenmesi veya beden fonksiyonlarına ve yapısına etki etmek amacıyla farmakolojik işlev veya diğer direkt etkiler sağlayan maddeleridir.

İlaç Etkin Maddesi Başlangıç Maddesi: İlaç etkin maddelerinin üretiminde kullanılan ve ilaç etkin maddelerinin yapısında önemli bir yapısal parça oluşturan hammadde, ara ürün veya bir ilaç etkin maddesi. Bir ilaç etkin maddesi başlangıç maddesi; ticari bir mal, sözleşme veya ticari bir anlaşmayla bir veya birden fazla tedarikçiden satın alınan bir malzeme veya kurum içinde üretilmiş bir malzeme olabilir. İlaç etkin maddesi başlangıç maddeleri normalde tanımlanmış kimyasal özelliklere ve yapıya sahiptir.

Seri (veya Lot): Belirlenen sınırlar içinde homojen olması beklenen, bir süreç veya süreç dizisi içinde üretilen malzemenin belirli bir miktarı. Sürekli üretim durumunda bir seri, üretimin belirli bir parçasına karşılık gelebilir. Seri boyutu, hem sabit bir miktar hem de sabit bir zaman aralığında üretilen miktar tarafından belirlenebilir.

Seri Numarası (veya Lot numarası): Bir seriyi (veya lotu) tanımlayan ve üretim ve dağıtım geçmişinin belirlendiği eşsiz bir sayı, harf ve/veya sembol bütünü.

Biyoyük: Ham madde, ilaç etkin maddesi başlangıç maddesi, ara ürün veya ilaç etkin maddelerinde bulunan mikro organizmaların (ör: zararlı veya zararsız) seviyesi veya türü. Biyoyük, ilgili seviyeler aşılmadığı veya belirlenen zararlı organizmalar tespit edilmediği sürece kontaminasyon olarak kabul edilmemelidir.

Kalibrasyon: Belirli bir alet veya cihazın, referans veya izlenebilir standartlar tarafından üretilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında uygun ölçüm aralıklarında belirlenen sınırlar içinde sonuçlar ürettiğinin kanıtlanması.

Bilgisayar sistemi: Belirli bir işlev veya işlev grubunu gerçekleştirmek için tasarlanmış ve birleştirilmiş donanım bileşenleri ve bağlantılı yazılım grubu.

Bilgisayarlı Sistemler: Bir bilgisayar sistemi ile birleştirilmiş bir süreç veya işlem.

Kontaminasyon : Üretim, numune alma, ambalajlama veya yeniden ambalajlama, saklama veya nakliye sırasında ham madde, ara ürün veya ilaç etkin maddelerinin, içine veya üzerine kimyasal veya mikrobiyolojik özellikteki safsızlıkların veya yabancı maddelerin istenmeyen girişi.

Sözleşmeli (Fason) Üretici: Asıl üretici adına bazı üretim aşamalarını gerçekleştiren üreticidir.

Kritik: İlaç etkin maddelerinin spesifikasyonları karşıladığının garanti etmek için önceden belirlenmiş kriterler içinde kontrol edilmesi zorunlu olan süreç aşaması, süreç koşulları, test gereksinimi veya ilişkili diğer parametre veya maddelerdir.

Çapraz-Kontaminasyon: Bir malzemenin veya ürünün bir başka malzeme veya ürünle kontaminasyonudur.

Sapma: Onaylı bir talimattan veya belirlenmiş standarttan uzaklaşılması.

İlaç Ürün: Pazarlanması amacıyla en son şeklinde ambalajlanmış dozaj formudur. (Referans: Q1A)

İlaç Maddesi: İlaç etkin maddesine bakınız.

Son Kullanım (Geçerlilik) Tarihi: İlaç etkin maddesine ait kap/etiket üzerinde belirtilmiş, ilaç etkin maddesinin belirlenen koşullar altında saklandığı sürece belirlenen raf ömrü şartlarında kalması beklenen vedaha sonra kullanılmaması gereken zamanı gösteren tarih.

Safsızlık: Ara ürün veya ilaç etkin maddesinde bulunan istenmeyen her türlü bileşen.

Safsızlık Profili: İlaç etkin maddesinde bulunan tanımlanmış ve tanımlanmamış safsızlık durumlarının tanımı

Üretim Aşaması (in proses) Kontrol (veya Süreç Kontrolü): Süreci izlemek ve uygunsa süreci düzenlenmek ve/veya ara ürün veya ilaç etkin maddesinin şartlara uygunluğunu garantilemek için üretim sırasında gerçekleştirilen kontroller.

Ara Ürün: Bir ilaç etkin maddesinin süreç aşamaları sırasında üretilen, ilaç etkin maddesine dönüşmeden önce daha ileri moleküler değişim veya saflaştırmaya tabi tutulan bir malzemedir. Ara ürünler izole edilebilir veya edilmeyebilir. (Not: Bu Kılavuz, firmanın ilaç etkin maddesi üretiminin başladığı noktayı tanımladığı noktadan itibaren üretilen ara ürünlere yöneliktir).

Lot: Seri'ye bakınız.

Lot Numarası: Seri numarasına bakınız.

Üretim (manufacturing): İlaç etkin maddesi ve ilişkili kontrollerin, malzeme alımı, üretim, ambalajlama, yeniden ambalajlama, etiketleme, yeniden etiketleme, kalite kontrol, serbest bırakma, depolama ve dağıtımına dair tüm işlemler.

Malzeme: Ham maddeler, (başlangıç maddeleri, raktifler, çözücüler) işlem yardımcıları, ara ürünler, ilaç etkin maddeleri ve ambalajlama ve etiketleme malzemelerini belirten genel bir terim.

Ana Sıvı: Kristalizasyon veya izolasyon işleminden sonra kalan artık sıvı. Bir ana sıvı, reaksiyona girmemiş malzemeleri, ara ürünleri, ilaç etkin maddesi ve/veya safsızlık seviyelerini içerebilir. Daha ileri işlemler için kullanılabilir.

Ambalajlama Malzemesi: Ara ürün veya ilaç etkin maddesini saklama ve nakliye sırasında koruması düşünülen her türlü malzeme.

Prosedür: Bir ara ürün veya ilaç etkin maddesinin üretimiyle ilişkili doğrudan veya dolaylı olarak gerçekleştirilecek uygulamalar, yapılacak uyarılar ve alınacak önlemlerin yazılı tanımı.

İşlem Yardımcıları: Bir ara ürün veya ilaç etkin maddesi üretiminde kendi kendilerine kimyasal veya biyolojik reaksiyona girmeyen yardımcı olarak kullanılan çözücüler dışındaki malzemelerdir (ör: diatom toprağı, aktif karbon, vs).

Süreç Kontrolü: Üretim Aşaması Kontrol'e bakınız.

Üretim (production): Malzemelerinin satın alınmasından ilaç etkin maddesinin işlenmesi ve ambalajlanmasına kadar bir ilaç etkin maddelerinin hazırlanmasında yer alan tüm işlemler.

Kalifikasyon: Donanım veya yardımcı sistemlerin doğru bir biçimde kurulduğunun, çalıştığının ve beklenen sonuçları verdiğinin kanıtlanması ve dokümanite edilmesi. Kalifikasyon, validasyonun bir parçasıdır ancak birbirinden ayrı kalifikasyon aşamaları tek başlarına süreç validasyonunu oluşturamaz.

Kalite Güvence (KG): Tüm ilaç etkin maddelerinin kullanım amacına uygun kalitede olduğunu ve kalite sistemlerinin uygulanıyor olduğunu güvence altına almak amacıyla yapılan organize düzenlemelerin toplamı.

Kalite Kontrol (KK): Spesifikasyonların karşılandığının kontrol veya test edilmesi.

Kalite Birim(ler)i: Hem Kalite Güvencesi hem de Kalite Kontrol sorumluluklarını yerine getiren üretimden bağımsız kurumsal birim. Bunlar, organizasyonun boyutu ve yapısına bağlı olarak ayrı (KK) ve (KG) birimleri şeklinde veya tek bir kişi veya grup olarak bulunabilir.

Karantina: Fiziksel olarak veya diğer etkili araçlarla izole edildikten sonra onay veya reddedilme kararı beklenen malzemelerin konumu.

Ham Madde: Ara ürün veya ilaç etkin maddesi üretiminde kullanımı amaçlanan başlangıç malzemeleri, reaktif ve çözücüler için belirtmek için kullanılan genel bir ifade.

Birincil Referans Standart: Yoğun analitik testlerle yüksek saflıkta olması gereken güvenilir bir malzeme olduğu gösterilen bir madde. Bu standart (1) Resmi olarak tanınmış bir kaynaktan alınabilir veya (2) bağımsız sentezler tarafından hazırlanabilir veya (3) eldeki yüksek saflığa sahip üretim malzemesinden elde edilebilir veya (4) eldeki üretim malzemesinin ileri saflaştırılması ile hazırlanabilir.

İkincil Referans Standart: Birincil referans standardıyla karşılaştırıldığında belirlenen kalite ve saflıkta olduğu gösterilen rutin laboratuvar analizleri için referans standardı olarak kullanılan malzeme.

Yeniden İşleme: Standartlara veya spesifikasyonlara uymayanlar dâhil bir ara ürün veya ilaç etkin maddesinin yeniden işleme alınması ve belirlenmiş üretim sürecinin bir parçası olan kristalizasyon aşaması veya uygun diğer kimyasal veya fiziksel işlem aşamalarının (ör: distilasyon, filtreleme, kromatografi, öğütme) tekrarlanması. Bir üretim aşaması kontrol testi sonrasında bu aşamanın tamamlanmadığı anlaşıldığında süreç aşamasına devam edilmesi normal sürecin bir parçası olarak kabul edilir ve yeniden işleme sayılmaz.

Yeniden Test Tarihi: Bir malzemenin kullanım için hala uygun olduğu garantilemek için yeniden incelenmesi gereken tarih.

Yeniden Çalışma: Standartlara veya spesifikasyonlara uygun olmayan bir ara ürün veya ilaç etkin maddesinin kabul edilebilir kalitede ara ürün veya ilaç etkin maddesi elde etmek için, belirlenmiş üretim süreçlerinden farklı bir veya daha fazla süreç aşamasına tabi tutulması (ör: farklı bir çözücüyle yeniden kristalize etmek).

İmza (İmzalanmış): İmzalanmış'a bakınız.

İmzalanmış (İmza): Belirli bir eylem veya incelemeyi yapmış kişinin kaydı. Bu kayıt adın baş harfleri, elle atılmış tam imza, kişisel mühür veya onaylı ve güvenli elektronik imza olabilir.

Çözücü: Bir ara ürünün veya ilaç etkin maddesinin üretiminde çözelti veya süspansiyonların hazırlanması için bir araç olarak kullanılan organik veya inorganik sıvı.

Spesifikasyon: Analitik prosedürleri kaynak gösteren bir test listesi ve sayısal limitler, aralıklar veya diğer kriterlerin uygun kabul kriterleri veya test için tanımlanan diğer kriterler. Bu, malzemenin amaçlanan kullanıma uygun kabul edilebilmesi için uyumlu olması gereken bir dizi kriteri oluşturur. "Şartlara uygunluk", malzemenin listelenen analitik prosedürlere göre test edildiğinde listelenen kabul kriterlerini karşılayacağını gösterir.

Validasyon: Belirli bir süreç, metot veya sistemin önceden belirlenmiş kabul kriterlerini sürekli olarak karşılayan bir sonuç üreteceği konusunda yüksek derecede güvence veren dokümante edilmiş bir program.

Validasyon Protokolü: Validasyonun nasıl gerçekleştirileceğini gösteren ve kabul kriterlerini tanımlayan yazılı bir plan. Örneğin, bir üretim süreci protokolü; işlem donanımlarını, kritik süreç parametrelerini/uygulama aralıklarını, ürün özelliklerini, numune alınması, toplanacak test verilerini, yürütülen validasyon sayısı ve kabul edilebilir test sonuçlarını tanımlar.

Beklenen Verim: Önceki laboratuvar, pilot ölçek veya üretim verilerine dayanan uygun herhangi bir üretim safhasında beklenen malzeme miktarı veya teorik verimlerin yüzdesi.

Teorik Verim: Gerçek üretim sırasında herhangi bir kayıp veya hata olmaksızın, uygun herhangi bir üretim aşamasında kullanılacak malzeme miktarına dayalı üretilebilecek miktar.

ICH Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı, International Conference on Harmonisation,

KISIM III

GMP İLE İLİŞKİLİ

DOKÜMANLAR

BÖLÜM 1

ÜRETİM YERİ ANA DOSYASI HAZIRLANMASINA İLİŞKİN KILAVUZ

Bu kılavuz, Üretim Yeri Ana Dosyası için tavsiye edilen içeriğe yönelik rehberlik sağlamayı amaçlamaktadır. Üretim Yeri Ana Dosyası'na ilişkin gereklilikler, GMP Kılavuzu Bölüm 4'te yer almaktadır.

1.GİRİŞ

1.1 Üretim Yeri Ana Dosyası veteriner tıbbi ürün üreticisi tarafından hazırlanır ve bu dosya, üretim yerinin kalite yönetim politikaları ve faaliyetleri, söz konusu yerde gerçekleştirilen üretim ve/veya farmasötik üretim faaliyetlerinin kalite kontrolü ile bitişik veya civardaki binalardaki yakından ilişkili tümleşik işlemler hakkında özel bilgileri kapsamalıdır. Üretim yerinde farmasötik işlemin yalnızca bir kısmı (ör: analizler, ambalajlama vb.) yürütülüyorsa, Üretim Yeri Ana Dosyasında sadece bu işlemler tanımlanmalıdır.

1.2 Bakanlığa sunulacak Üretim Yeri Ana Dosyasında, İÜU denetimlerinin genel gözetimi ve etkin bir şekilde planlanması ve gerçekleştirilmesinde faydalı olabilecek üreticinin İÜU ile ilişkili faaliyetleri hakkında açık bilgiler yer almalıdır.

1.3. Üretim Yeri Ana Dosyası'nda yeterli bilgi sunulmalı, ancak mümkünse ekleriyle birlikte 25- 30 sayfayı geçmemelidir. Anlatımlar yerine basit planlar, genel çizimler ve yerleşim şemaları tercih edilmelidir. Üretim Yeri Ana Dosyası ve ekleri A4 boyutlu kâğıda basıldığında okunabilir olmalıdır.

1.4. Üretim Yeri Ana Dosyası üreticinin kalite yönetim sistemine ait dokümantasyonların bir parçası olmalı ve bu duruma uygun olarak güncel tutulmalıdır. Üretim Yeri Ana Dosyası, baskı (versiyon) numarası, yürürlük tarihi ve yeniden inceleme tarihlerini taşımalıdır. Güncelliğinden ve mevcut faaliyetleri yansıttığından emin olmak için, düzenli olarak gözden geçirmeye tabi olmalıdır Her bir Ek, bağımsız bir şekilde güncellenmesine imkân tanıyan, kendisine ait bir yürürlük tarihine sahip olabilir.

2.AMAÇ

Bu kılavuzun amacı;, İÜU denetimlerinin planlanması ve yürütülmesinde Bakanlık için faydalı olacak Üretim Yeri Ana Dosyasının hazırlanmasında veteriner tıbbi ürün üreticilerine yol göstermektir.

3.KAPSAM

Bu kılavuz, Üretim Yeri Ana Dosyasının hazırlanması ve içeriği için geçerlidir. Veteriner tıbbi ürün üreticileri, Üretim Yeri Ana Dosyası hazırlamak zorunda olup olmadığını belirlemek için, Bakanlığa başvurmalıdır.

Bu kılavuz; her türlü veteriner tıbbi ürünün üretim, ambalajlama ve etiketleme, test etme, yeniden etiketleme ve yeniden ambalajlama gibi her türlü üretim faaliyeti için geçerlidir.

Bu kılavuzun ana hatları aynı zamanda, Kan ve Doku İşletmeleri ile İlaç Etkin Maddesi üreticileri tarafından bir Saha Ana Dosyasının veya eşdeğer dokümanların hazırlanmasında kullanılabilir.

4. ÜRETİM YERİ ANA DOSYASININ İÇERİĞİ

Kullanılacak dosya düzeni için Ek'e bakınız.

EK: ÜRETİM YERİ ANA DOSYASININ İÇERİĞİ

1. ÜRETİCİ HAKKINDA GENEL BİLGİ

1.1 Üreticinin iletişim bilgileri

- Üreticinin ismi ve resmi adresi,
- Üretim yeri, binalar ve üretim yerinde bulunan üretim birimlerinin isimleri ve posta adresleri,
- Üreticinin iletişim bilgileri ve ürün hataları veya geri çağırma gibi durumlarda 24 saat ulaşılabilecek personelin telefon numarası.
- Üretim yerinin tanımlayıcı numarası (ör: GPS ayrıntıları veya diğer coğrafi konumlandırma sistemlerine göre), Üretim yeri D-U-N-S (Veri Evrensel Numaralandırma Sistemi) Numarası

1.2 Üretim yerinde gerçekleştirilen izinli farmasötik üretim faaliyetleri

- Bakanlıkça verilmiş geçerli üretim yeri izin belgesinin bir nüshası ve pazarlama izni alan ürünlerin listesi Ek 1’de sunulmalıdır. Bakanlıkça üretim yeri izin belgesi düzenlenmemişse, bu durum belirtilmelidir.
- Bakanlıkça izin verilen üretim, ithalat, ihracat, dağıtım ve diğer faaliyetleri ile yabancı makamlarca izin verilen ve üretim yeri izin belgesi kapsamında olmayan dozaj şekillerinin/faaliyetlerin kısa tanımı.
- Üretim yerinde üretilmekte olan ancak Ek 1’de yer almayan ürün türleri (Ek 2’deki listelenen),
- Üretim yerinde Son 5 yıl içerisinde gerçekleştirilen İÜU denetimlerinin listesi;
 - Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığınca gerçekleştirilen İÜU denetimlerin tarihleri ve denetim sonuçlarını gösteren liste.
 - Diğer ülke otoritelerince yapılan denetimler için, denetlemeyi gerçekleştiren yetkili makamın adını, ülkesini ve denetleme tarihini ve denetim sonuçlarını gösteren liste,
- Varsa güncel İÜU sertifikasının bir nüshası (Ek 3) sunulmalıdır

1.3 Üretim yerinde gerçekleştirilen diğer üretim faaliyetleri

- Varsa üretim yerinde gerçekleştirilen tıbbi ürün üretimi dışındaki faaliyetler.

2. ÜRETİCİ KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

2.1 Üretici kalite yönetim sistemi

- Firma tarafından uygulanan kalite yönetim sisteminin kısa tanımı ve kullanılan standartlara atıf.
- Üst yönetim dâhil olmak üzere, kalite sisteminin sürdürülmesiyle ilişkili sorumluluklar.
- Akreditasyon tarihleri ve içeriği ile akreditasyon kurumlarının adları dâhil, üretim yerinin akreditasyon ve dokümantasyon kapsamındaki faaliyetlere ilişkin bilgiler.

2.2 Bitmiş ürün serbest bırakma prosedürü

- Seri dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürlerinden sorumlu Yetkili Kişi veya Sorumlu Yönetici'de aranan niteliklerin ayrıntılı tanımı (eğitim ve iş deneyimi),
- Seri dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürünün genel tanımı,
- Yetkili Kişi/Sorumlu Yöneticinin bitmiş ürünün karantinaya alınması ve serbest bırakılması ile Pazarlama İzni şartlarına uygunluğun değerlendirilmesindeki rolü,
- Birden fazla Yetkili Kişi/Sorumlu Yönetici bulunduğu durumlarda Yetkili Kişi/Sorumlu Yönetici arasındaki düzenlemeler.
- Kontrol stratejisinde Süreç Analiz Teknolojisi (SAT) ve/veya Gerçek Zamanlı Serbest Bırakma veya Parametrik Serbest Bırakma kullanılıp kullanılmadığının açıklaması.

2.3 Tedarikçilerin ve sözleşme yapılan kişi/kuruluşların yönetilmesi

- Tedarik zinciri ve dış denetim programı yapısı/bilgilerinin kısa özeti,
- Sözleşme yapılan kişi/kuruluşlar, ilaç etkin maddesi üreticileri ve diğer kritik malzeme tedarikçilerini nitelendirilmesinde kullanılan sistemin kısa tanımı,
- Üretilen ürünlerin veya üretim sürecinde kullanılan tüm malzemelerin BSE/TSE etkenlerini kontamine etme riskini en aza indirmek için BSE/TSE (hayvanların bulaşıcı süngerimsi beyin hastalığı) mevzuatı ile uyumlu olduğundan emin olmak üzere alınan önlemler. Söz konusu mevzuata uyumun geçerliliği Avrupa Farmakopesi'ne atıf veya buna uygunluğu kanıtlanan bilimsel çalışma verilerinin Bakanlığa sunulmasıyla mümkündür.
- Taklit veya değiştirilmiş ürünler, dökme (bulk) ürünler (ör: ambalajsız tabletler vb), ilaç etkin maddeleri veya yardımcı maddelerden şüphe edildiğinde veya bu durum tespit edildiğinde uygulanan önlemler,
- Üretim ve analizlerle ilgili olarak için dışarıdan bilimsel, analitik veya diğer teknik yardım kullanımları,
- Sözleşmeli üretici ve laboratuvarların adres ve iletişim bilgilerini içeren liste ve dışardan sağlanan üretim ve kalite kontrol faaliyetlerini (ör: aseptik süreçler için birincil ambalaj malzemelerinin sterilizasyonu, başlangıç maddelerinin test edilmesi vs.) gösteren tedarik zinciri akış şemaları Ek 4'te sunulmalıdır.
- Pazarlama İznine uyulmasına ilişkin olarak sözleşmeyi yapan ve kabul eden taraflar arasındaki sorumluluk paylaşımının kısa özeti (2.2'de belirtilmemişse)

2.4 Kalite Risk Yönetimi

- Üretici tarafından kullanılan kalite risk yönetimi yöntemlerinin kısa tanımı,
- Kurum düzeyinde ve yerel olarak gerçekleştirilen tüm faaliyetlerin kısa tanımını da içerecek şekilde Kalite Risk Yönetiminin kapsamı ve odak noktası. Tedarik sürekliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan tüm kalite risk yönetimi sistemi uygulamaları belirtilmelidir.

2.5 Ürün Kalite Gözden Geçirmeleri

- Kullanılan yöntemlerin kısa tanımı.

3. PERSONEL

- Üst yönetim ve Sorumlu Yönetici dâhil olmak üzere Ek 5'te sunulan kalite yönetimi, üretim ve kalite kontrol pozisyonlarını/unvanları için düzenlemeleri gösteren organizasyon şeması,

- Sırasıyla kalite yönetimi, üretim, kalite kontrol, depolama ve dağıtımda görevli çalışanların sayısı.

4. BİNALAR VE DONANIM

4.1 Binalar

- Fabrikanın kısa tanımı; üretim yerinin büyüklüğü ve binaların listesi. Türkiye dışında ABD, AB v.s gibi pazarlara yönelik üretimler farklı binalarda yapılıyorsa binalar hedef pazarlarla tanımlanarak listelenmelidir (eğer 1.1 başlığı altında tanımlanmadıysa).

- Üretim alanlarının ölçek gösterimli sade bir planı veya açıklaması (mimari veya mühendislik çizimlerine gerek yoktur),

- Odaların sınıflandırılması ve bitişik alanlar arasındaki basınç farklarını gösteren, gerçekleştirilen üretim faaliyetlerini belirten (ör: Birleştirme, dolum, saklama, ambalajlama gibi), üretim alanlarının yerleşim planı ve akış şemaları (Ek 6'da),

- Varsa, yüksek düzeyde zehirli, tehlikeli ve duyarlılığı arttırıcı malzemelerin saklandığı ve işlem gördüğü özel alanların da gösterildiği, depoların ve saklama alanlarının yerleşim planları

- Varsa yerleşim planlarında belirtilmeyen özel saklama koşullarının kısa tanımı.

4.1.1 Isıtma, havalandırma ve klima (HVAC) sistemlerinin kısa tanımı

- Hava beslemesi, sıcaklık, nem, basınç farkları ve hava değişim hızının tanımlama ilkeleri ve hava resikülasyon politikası (%).

4.1.2 Su sistemlerinin kısa tanımı

- Üretilen suyun kalite referansları
- Sistemlerin şematik çizimleri (Ek 7)

4.1.3 Buhar, basınçlı hava, azot gibi ilgili diğer hizmet kaynaklarının kısa tanımı.

4.2. Donanım

4.2.1 Kritik donanımların parçalarının tanımlandığı temel üretim ve kontrol laboratuvarı donanımlarının listesi Ek 8'de sunulmalıdır.

4.2.2 Temizlik ve sanitasyon

- Ürünle temas eden yüzeylerin temizlik ve sanitasyon yöntemlerinin kısa tanımı (ör: Elle temizlik, yerinde otomatik temizlik vb.)

4.2.3 İÜU kritik bilgisayarlı sistemler

- İÜU bilgisayarlı sistemlerin tanımı (donanıma özgü Programlanabilir Akıllı Kontrol Cihazlarını (PLC'ler) hariç).

5. DOKÜMANTASYON

- Dokümantasyon sisteminin tanımı (ör: elektronik, elle, vb.)

- Doküman ve kayıtlar (varsa farmakovijilans verileri dâhil) üretim yeri dışında saklandığı veya arşivlendiğinde: Doküman/kayıt türlerinin listesi, saklama yerinin adı ve adresi ile üretim yeri dışındaki dokümanları arşivden çıkartmak için gereken tahmini süre.

6. ÜRETİM

6.1 Ürün tipleri

(Ek 1 veya 2'ye atıfta bulunulabilir):

- Aşağıdakiler dâhil olmak üzere, üretilen ürün tipleri:

- Üretim yerinde üretilen beşeri ve veteriner tıbbi ürünlerin dozaj şekillerinin listesi
- Üretim yerinde herhangi bir klinik çalışma için üretilen araştırma amaçlı tıbbi ürünlerin dozaj şekillerinin listesi, ticari üretimdekinden farklı iseler, üretim alanı ve personele ilişkin bilgi

- İşlem gören toksik veya tehlikeli maddeler (ör: yüksek farmakolojik aktivite ve/veya duyarlılığı artırıcı özelliğe sahip maddeler vb.)

- Varsa, özel bir tesiste veya kampanya çerçevesinde üretilen ürün tipleri

- Varsa, Süreç Analiz Teknolojisi (SAT) uygulamaları: ilgili teknolojiye ilişkin genel bildirim ve bağlantılı bilgisayarlı sistemler.

6.2 Süreç validasyonu

- Süreç validasyonuna ilişkin genel politikanın kısa tanımı

- Yeniden işleme ve yeniden çalışma politikası

6.3 Malzeme yönetimi ve depolama

- Numune alma, karantina, serbest bırakma ve saklama dâhil olmak üzere, başlangıç maddeleri, ambalaj malzemeleri, dökme (bulk) ve bitmiş ürünlerin işlenmesine dair düzenlemeler

- Reddedilen malzeme ve ürünlerin işlemlerine ilişkin düzenlemeler

7. KALİTE KONTROL(KK)

- Üretim yerinde fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik-biyolojik testler çerçevesinde gerçekleştirilen Kalite Kontrol faaliyetlerinin tanımı.

8. DAĞITIM, ŞİKÂyetLER, ÜRÜN KUSURLARI VE ÜRÜN GERİ ÇEKME

8.1. Dağıtım (üreticinin sorumluluğunda olan kısım)

- Üretim yerinden ürün sevk edilen alıcı firmaların türü (ecza deposu ruhsatı sahipleri, üretim yeri izin belgesi sahipleri vs.) ve konumları (yurt içi, veya AB, ABD vb.),

- Her bir müşteri/alıcının üreticiden veteriner tıbbi ürün almak için Bakanlık iznine sahip olduğunu doğrulayan dokümanlar veya sistemin tanımı,

- Nakliye sırasında uygun çevre koşullarını sağlamak için kullanılan sistemin (ör: sıcaklık takip/kontrolü vb.) kısa tanımı,

- Ürünlerin dağıtımına ilişkin düzenlemeler ve ürün izlenebilirliğini sürdürmek için kullanılan yöntemler,

- Üretici ürünlerinin yasadışı tedarik zincirine girmesini önlemek için alınan önlemler.

8.2. Şikâyetler, ürün kusurları ve ürün geri çekme

- Şikâyetler, ürün kusurları ve geri çekme değerlendirmek için kullanılan sistemin kısa tanımı.

9. İÇ DENETİMLER

- Planlanan denetimler kapsamına giren alanların seçiminde kullanılan kriterler, uygulama düzenlemeleri ve takip faaliyetlerine odaklanmış, iç denetim sisteminin kısa tanımı.

EKLER LİSTESİ

Ek 1 Geçerli üretim yeri izin belgesinin bir nüshası.

Ek 2 Kullanılan ilaç etkin maddelerinin uluslararası veya genel isimlerini (varsa) dahil olmak üzere, üretilen dozaj şekillerinin listesi.

Ek 3 Varsa, geçerli İÜU Sertifikasının bir nüshası.

Ek 4 Adres ve iletişim bilgileri dâhil olmak üzere sözleşmeli üreticilerin ve laboratuvarların listesi ile dışardan alınan bu hizmetlere ilişkin tedarik zincirlerinin akış şemaları.

Ek 5 Organizasyon şemaları.

Ek 6 Malzeme ve personel akışlarını da içeren üretim alanlarının yerleşim planları ve her bir ürün türü (dozaj şekli) için üretim süreçlerinin genel akış şemaları.

Ek 7 Su sistemlerinin şematik çizimleri.

Ek 8 Ana üretim ve laboratuvar donanımlarının listesi.

BÖLÜM 2

KALİTE RİSK YÖNETİMİ

1. Giriş

Risk yönetim ilkeleri finans, sigorta, iş güvenliği, halk sağlığı, farmakovijilans ve bu endüstrilere düzenleme getiren resmi otoriteler tarafından etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Günümüzde veteriner tıbbi ürün endüstrisinde kalite risk yönetiminin bazı kullanım örnekleri bulunmasına rağmen bunlar kısıtlı sayıdadır ve risk yönetiminin sunabileceği katkıların tamamını temsil etmemektedirler. Buna ek olarak kalite sistemlerinin önemi veteriner tıbbi ürün endüstrisi tarafından anlaşılmıştır ve bu durum kalite risk yönetiminin etkin bir kalite sisteminin değerli bir bileşeni olduğunu kanıtlamaya başlamıştır.

Riskin, bir zararın olma olasılığı ile bu zararın şiddetinin bir kombinasyonu olarak tanımlandığı genellikle iyi bilinmektedir. Ancak her bir paydaş farklı potansiyel zararlar algılayabildiği, oluşan her bir zarar için farklı bir olasılık kurabildiği ve her bir zararla ilgili farklı bir ciddiyet derecesiyle yaklaşabildiği için farklı paydaşlar arasında risk yönetimi uygulaması hakkında ortak bir anlayışa ulaşmak çok zordur. Veteriner tıbbi ürünlerle ilgili olarak hayvan sahiplerinden hayvan sağlık personeline ve kamudan özel sektöre kadar çok çeşitli paydaşlar olmasına rağmen kaliteye dair riski yöneterek insan ve hayvan sağlığının korunması başlıca öneme sahip olarak düşünülmelidir.

Bir veteriner tıbbi ürünün bileşenleriyle birlikte üretimi ve kullanımı, kaçınılmaz olarak bazı risk derecelerini beraberinde getirecektir. Ürün kalitesiyle ilgili risk, toplam riskin sadece bir bileşenidir. İlaç ürün kalitesinin klinik çalışmalarda kullanılanlar ilaçlarla tutarlı olarak kalmasının önemli olduğu kalite özelliklerinin ürünün yaşam döngüsü boyunca korunması gerektiğini anlamak önemlidir. Etkin bir kalite risk yönetimi yaklaşımı, geliştirme ve üretim aşamasında olası kalite sorunlarının tanımlanması ve kontrolü için önleyici araçlar sağlayarak hayvanlara daha yüksek ilaç ürün kalitesi sağlayabilir. Buna ek olarak, kalite risk yönetiminin kullanılması kaliteyle ilgili sorunlar oluştuğunda karar vermeyi kolaylaştırabilir. Etkin kalite risk yönetimi daha iyi ve daha bilgili kararların alınmasına hızlandırır, bir firmanın olası risklerle başa çıkmak hususundaki yeteneği hakkında resmi yetkililere daha iyi bir güvence sağlar ve doğrudan resmi otoritenin bakış açısının kapsamı ve seviyesini olumlu olarak etkiler.

Bu belgenin amacı kalite risk yönetimine sistematik bir yaklaşım sunmaktır. Farmasötik endüstri ve Bakanlık içindeki diğer ICH Kalite dokümanlarından ve kalite uygulamaları, gereklilikler, standartlar ve kılavuzlarda mevcut bulunan tamamlayıcılardan bağımsız ancak onları destekleyen temel veya kaynak bir belge olarak işlem görmektedir. Bu belge özellikle ilaç ürünlerin ve ilaç maddelerinin yaşam döngüsü boyunca kalitesiyle ilgili olarak hem Bakanlık hem de tıbbi ürün endüstrisi tarafından riske dayalı daha etkili ve tutarlı kararların alınmasını sağlayabilen kalite risk yönetiminin ilkeleri ve bazı araçları hakkında rehberlik sağlamaktadır. Burada mevcut yasal düzenlemelerin ötesinde yeni beklentiler oluşturulması amaçlanmamıştır.

Resmi bir risk yönetim sürecinin (bilinen araçlar ve/veya standart çalışma prosedürleri gibi dahili prosedürleri kullanan) kullanımı her zaman uygun olamayabilir veya her zaman gerekli değildir. Gayri resmi risk yönetim süreçlerinin (tecrübeye dayalı araçlar ve/veya dahili prosedürler) kullanımı da kabul edilebilir. Uygun kalite risk yönetiminin kullanımı, tıbbi ürün endüstrisinin resmi gerekliliklere uyma zorunluluğunu kolaylaştırabilir fakat ortadan kaldırmaz ve ayrıca tıbbi ürün endüstrisi ve Bakanlık arasındaki uygun iletişimin yerini alamaz.

2. Kapsam

Bu kılavuz farklı farmasötik kalite konularına uygulanabilen kalite risk yönetimi araçlarının ilke ve örneklerini sunmaktadır. Bu yönler ilaç maddeleri, ilaç ürünler, biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerin (ilaç ürün, biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerde kullanılan ham madde, çözücü, yardımcı madde, ambalaj ve etiketleme malzemeleri dahil) yaşam döngüsü boyunca süren geliştirme, üretim, dağıtım ve denetleme ve sunum/inceleme süreçlerini kapsamaktadır.

3. Kalite Risk Yönetimi Prensipleri

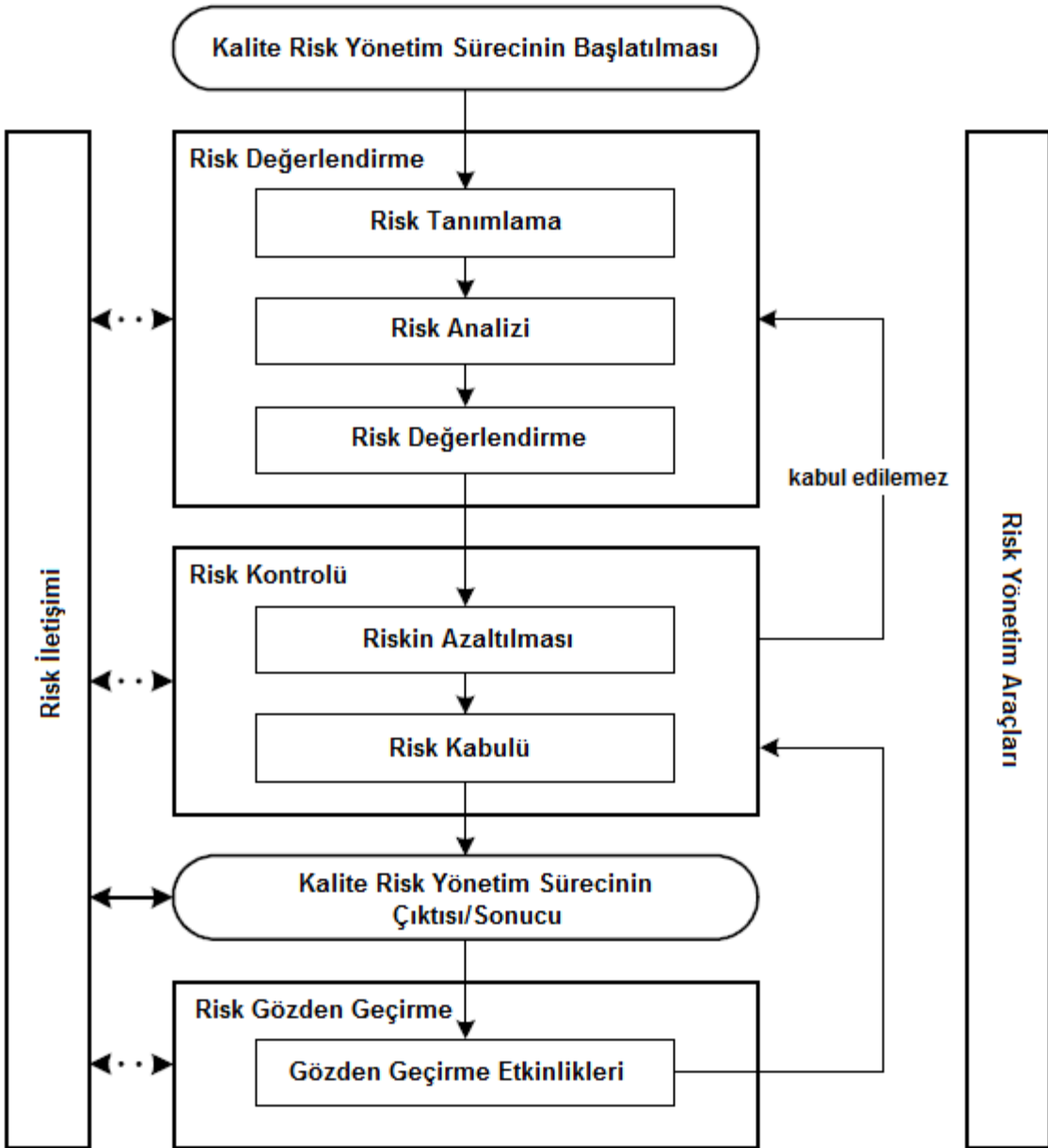
Kalite risk yönetiminin başlıca prensipleri şunlardır:

- Kalite riskinin değerlendirilmesi bilimsel bilgilere dayanmalı ve nihai olarak insan ve hayvanların korunmasıyla bağlantılı olmalıdır,
- Kalite risk yönetim sürecinin çaba, formalite ve dokümantasyon seviyesi,, risk seviyesiyle orantılı olmalıdır.

4. Genel Kalite Risk Yönetimi Süreci

Kalite Risk yönetimi, tüm yaşam döngüsü boyunca ilaç ürün kalite risklerinin değerlendirilmesi, kontrolü, iletişimi ve incelenmesini kapsayan sistematik bir süreçtir. Kalite risk yönetimi için örnek bir model Şekil-1'de gösterilmiştir. Ancak diğer modeller de kullanılabilir. Çerçevenin her bir bileşeni üzerindeki vurgu vakadan vakaya değişebilir fakat güçlü bir süreç tüm öğelerin spesifik risk ile orantılı bir ayrıntı seviyesinde göz önüne alınmasını içerecektir.

Şekil-1: Tipik bir kalite risk yönetim sürecine genel bakış.



Kararlar sürecin herhangi bir anında verilebileceği için yukarıdaki şekilde karar verme noktaları gösterilmemiştir. Bu kararlar; bir önceki adıma dönmek ve daha fazla bilgi almak, risk modellerini ayarlamak veya söz konusu kararı destekleyen bilgilere dayalı risk yönetim sürecini sonlandırmak bile olabilir. Not: Akış şemasındaki "kabul edilemez" ibaresi sadece yürürlükteki, yasal veya düzenleyici gereklilikleri değil risk değerlendirme sürecinin tekrar ele alınmasına ihtiyaç duyulduğunu gösterir.

4.1 Sorumluluklar

Kalite risk yönetimi faaliyetleri genellikle (her zaman değil) farklı disiplinlerden oluşan takımlar tarafından üstlenilir. Takımlar oluşturulurken kalite risk yönetimi süreci hakkında

bilgi sahibi kişiler yanında uygun alanlarda (kalite birimi, iş geliştirme, mühendislik, ruhsatlandırma, üretim işlemleri, satış ve pazarlama, hukuk, istatistik ve klinik gibi) uzmanlığı bulunan kişiler de dahil edilmelidir.

Karar vericiler şunları yapmalıdır;

- Kendi kurumlarının çeşitli fonksiyonları ve bölümleri arasındaki kalite risk yönetiminin koordine edilmesi sorumluluğunu almak,

-Bir kalite risk yönetimi sürecinin tanımlanması, uygulanması ve gözden geçirilmesi ile yeterli kaynakların bulunmasını sağlamak.

4.2 Bir Kalite Risk Yönetim Sürecinin Başlatılması

Kalite risk yönetimi, riske yönelik bilimsel temelli kararlar vermeyi koordine etmek, kolaylaştırmak ve geliştirmek amacıyla tasarlanmış sistematik süreçleri kapsamalıdır. Bir kalite risk yönetim sürecini başlatmak ve planlamak için kullanılacak olası adımlar şunları kapsayabilir:

-Risk potansiyelini tanımlayan ilgili varsayımlar dahil olmak üzere problem ve/veya risk sorusunu tanımlamak,

-Risk değerlendirmesiyle ilgili olası tehlike, zarar veya insan ve hayvan sağlığı üzerindeki etkilere ait geçmiş bilgi ve/veya verileri derlemek,

-Bir lider ve gerekli kaynakları tespit etmek,

-Risk yönetim süreci için zaman çizelgesini, çıktıları ve uygun karar verme seviyesini belirlemek.

4.3 Risk Değerlendirmesi

Risk değerlendirmesi tehlikelerin tespit edilmesi ve bu tehlikelere maruz kalınmasıyla oluşan risklerin analizi ve değerlendirmesinden oluşur (aşağıda belirtildiği üzere). Kalite risk değerlendirmesi iyi belirlenmiş bir problem tanımı veya risk sorusuyla başlar. Söz konusu risk iyi tanımlandığında, uygun bir risk yönetim aracı (bölüm 5'deki örneklerle bakınız) ve risk sorusunu çözmek için gereken bilgi türü kolaylıkla tanımlanabilecektir. Risk değerlendirme amaçları için risk(ler)i net biçimde tanımlanmasında çoğu zaman şu üç temel soru yardımcı olur:

1. Ne yanlış gidebilir?,
2. Yanlış gitmesinin olasılığı (ihtimali) nedir?,
3. Sonuçlar (şiddet) nedir?.

Risk tanımlanması risk sorusu veya problem tanımına başvurarak tehlikelerin tanımlanması için bilginin sistematik kullanımınıdır. Bu bilgiler, geçmiş verileri, teorik analizler, bilgiye dayalı görüşler ve paydaşların endişelerini içerebilir. Risk tanımlaması olası sonuçların tanımlanması da dâhil "Ne yanlış gidebilir?" sorusuna gönderme yapar. Bu, kalite risk yönetimi sürecinde daha ileri adımlar için bir temel oluşturur.

Risk analizi tanımlanmış tehlikelerle ilgili riskin tahmin edilmesidir. Bu tehlikenin şiddetini ve olma olasılığını bağlayan kalitatif ve kantitatif bir süreçtir. Bazı risk yönetim araçları, tehlikeyi tespit edebilme yetisi (tespit edilebilirlik), ayrıca riskin tahmin edilmesindeki faktörler.

Risk değerlendirmesi tanımlanan ve analiz edilen riski verilen risk kriterleriyle karşılaştırır. Risk değerlendirmeleri temel soruların her üçüne dair kanıtların gücünü dikkate alır.

Etkin bir risk değerlendirmesi yapılırken veri grubunun sağlamlığı çıktıların kalitesini belirlediği için önemlidir. Açıklayıcı varsayımlar ve mantıklı belirsizlik kaynakları bu çıktıların güvenilirliği arttıracaktır ve/veya bu çıktıların sınırlarının tanımlanmasına yardım edecektir. Belirsizlik, bir süreç ve bu sürecin beklenen veya beklenmeyen değişkenliği hakkındaki eksik bilgilerin birleşiminden kaynaklanır. Tipik belirsizlik kaynakları; farmasötik bilim ve süreç anlayışındaki bilgi eksikliklerini, tehlike kaynaklarını (ör: bir sürecin hata modları, değişkenlik kaynakları) ve problemlerin tespit edilebilme olasılıklarını içerir.

Risk değerlendirmesinin çıktısı ya kantitatif bir risk tahmini yada bir risk derecesinin kalitatif bir tanımıdır. Risk kantitatif olarak ifade edildiğinde sayısal bir olasılık kullanılabilir. Risk alternatif olarak olabildiğince detaylı olarak tanımlanması gereken "yüksek", "orta seviyede" veya "düşük" gibi kalitatif tanımlayıcılar kullanılarak ifade edilebilir. Bazen risk derecelendirmesinde tanımlayıcıların daha fazla tanımlanması için bir "risk puanı" kullanılır. Bir risk tahmini kantitatif risk değerlendirmelerinde, verilen bir dizi risk oluşturan koşulda belirli bir sonucun olma olasılığını sağlar. Bu nedenle, kantitatif risk tahmini tek bir belirli sonuç olduğu zaman için kullanışlıdır. Alternatif olarak, bazı risk yönetim araçları, göreceli bir riskin genel tahmininde birden çok şiddet seviyesi ve olasılığı bir araya getirmek için göreceli bir risk ölçümü kullanırlar. Bir puanlama sistemindeki ara basamaklar bazen kantitatif risk tahminini kullanır.

4.4 Risk Kontrolü

Risk kontrolü risklerin azaltılması ve/veya kabul edilmesi için karar verilmesini kapsar. Risk kontrolünün amacı riski kabul edilebilir bir seviyeye indirgemektir. Risk kontrolü için harcanan çaba miktarı riskin önemiyle doğru orantılı olmalıdır. Karar vericiler, en uygun risk kontrol seviyesini anlayabilmek için fayda-maliyet analizi dâhil olmak üzere değişik süreçler kullanabilirler.

Risk kontrolü aşağıdaki sorulara odaklanabilir:

- Risk kabul edilebilir bir seviyenin üstünde mi?
- Riskleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için ne yapılabilir?
- Faydalar, riskler ve kaynaklar arasındaki uygun denge nedir?
- Yeni riskler kontrol edilen tanımlanmış risklerin bir sonucu olarak mı ortaya çıkmışlardır?

Riskin azaltılması risk belirli bir sınırı (kabul edilebilir) aştığında, kalite riskinin hafifletilmesi veya ondan kurtulmasına dair süreçlere odaklanır (şekil 1'e bakınız). Risk azaltılması, zararın şiddetini veya olasılığını hafifletmek için yapılan faaliyetleri kapsayabilir.

Tehlikelerin ve kalite risklerinin tespit edilebilirliğini arttıran süreçler aynı zamanda risk kontrol stratejisinin bir parçası olarak kullanılabilir. Risk azaltma önlemlerinin uygulanması sisteme yeni riskler getirebilir veya var olan diğer risklerin önemini arttırabilir. Bu nedenle bir risk azaltma süreci uygulandıktan sonra riskteki olası herhangi bir değişimi tespit etmek ve değerlendirmek için risk değerlendirmesine yeniden bakmak uygun olabilir.

Riskin kabulü riski kabul etmek için verilen bir karardır. Risk kabulü geriye kalan riskin resmi olarak kabul edilmesi olabilir veya geri kalan risklerin belirlenmediği pasif bir karar olabilir. Bazı zarar türleri için, en iyi kalite risk yönetim uygulamaları bile riski tamamen ortadan kaldıramaz. Bu tür durumlarda, uygun risk yönetim stratejisinin uygulandığı ve kalite riskinin belirgin (kabul edilebilir) bir seviyeye indirildiği kabul edilmelidir. Bu kabul edilebilir (belirgin) seviye pek çok parametreye bağlı olacaktır ve durum bazında karar verilmelidir.

4.5 Risk İletişimi

Risk iletişimi risk ve karar vericiler ile diğerleri arasındaki risk yönetimi hakkında bilgi paylaşımıdır. Taraflar risk yönetim sürecinin herhangi bir aşamasında iletişime geçebilirler. (Şekil 1'deki kesikli oklara bakınız). Kalite risk yönetimi sürecinin çıktısı/sonucu uygun şekilde iletilmeli ve dokümante edilmelidir (Şekil 1'deki düz oklara bakınız). İletişim; düzenleyiciler ve tıbbi ürün endüstrisi, tıbbi ürün endüstrisi ve hayvan sağlığı personeli, firma içinde, tıbbi ürün endüstrisi ve Bakanlık vs. arasındaki gibi ilgili tarafları kapsayabilir. Kapsam dâhilindeki bilgiler kalite riskinin varlığı, yapısı, şekli, olasılığı, şiddeti, kabul edilebilirliği, kontrolü, işleyişi, tespit edilebilirliği ve diğer yönlerini kapsar. Risk kabullerinin her biri ve hepsi için iletişim kurmaya gerek yoktur. Tıbbi ürün endüstrisi ve Bakanlık arasındaki kalite risk yönetimi kararları ile ilgili iletişim, düzenlemeler ve kılavuzlarda belirtilen mevcut kanallar vasıtasıyla sağlanabilir.

4.6 Risk Gözden Geçirme

Risk yönetimi kalite yönetim sürecinin devam eden bir kısmı olmalıdır. Olayları gözden geçirmek ve izlemek için bir mekanizma uygulamaya konmalıdır.

Risk yönetim sürecinin çıktıları/sonuçları yeni bilgi ve deneyimleri göz önünde bulunduracak şekilde gözden geçirilmelidir. Kalite risk yönetim süreci bir kere başladığında, bu süreç olayların planlı (ör: ürün gözden geçirme sonuçları, denetimler, teftişler, değişim kontrolü) veya plansız (örnek: hata incelemelerinden gelen kök neden, geri çekme) olup olmadığına bakılmaksızın orijinal kalite risk yönetim kararlarını etkileyebilecek olaylar için kullanılmaya devam etmelidir. Herhangi bir gözden geçirmenin sıklığı risk seviyesine dayanmalıdır. Risk gözden geçirme, risk kabul kararlarının yeniden ele alınmasını kapsayabilir (bölüm 4.4).

5. Risk Yönetim Metodu

Kalite risk yönetimi, karar verme sürecinde bilimsel ve pratik bir yaklaşımı destekler. Risk olasılığının, şiddetinin ve bazen de tespit edilebilirliğinin değerlendirilmesi hakkında güncel bilgilere dayalı kalite risk yönetim sürecinin aşamalarını yerine getirmek için dokümante edilmiş, şeffaf ve üretken yöntemler sağlar.

Geleneksel olarak, kalite riski, mesela bir dizi gözlemlerin, eğilimlerin ve diğer bilgilerin derlenmesine dayalı resmi olmayan çeşitli yollarla (deneyime dayalı ve/veya iç prosedürler) değerlendirilir ve yönetilir. Bu yaklaşımlar, şikayetlerin ele alınması, kalite hataları, sapmalar ve kaynakların ayrılması gibi konuları destekleyebilen yararlı bilgiler sağlamaya devam eder.

Ayrıca, farmasötik endüstri ve Bakanlık bilinen risk yönetim araçlarını ve/veya içsel prosedürleri (ör: standart çalışma prosedürleri) kullanarak riski değerlendirebilir ve yönetebilir. Aşağıda bu araçların bazılarının özet bir listesi bulunmaktadır (Daha fazla ayrıntı Ek 1'de ve 8. Bölüm 'de bulunabilir):

- Temel risk yönetimi kolaylaştırma yöntemleri (akış şemaları, kontrol listeleri, vs.)
- Başarısızlık Durumu Etkilerinin Analizi (BDEA)
- Başarısızlık Durumu, Etkileri ve Kritiklik Analizi (BDEKA)
- Hata Ağacı Analizi (HAA)
- Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (TAKKN)
- Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TIA)
- Ön Tehlike Analizi (ÖTA)
- Risk Sıralaması ve Filtreleme
- Destekleyici İstatistiksel Araçlar

Bu araçların, ilaç maddesi ve ilacın ürün kalitesi ile ilgili belirli alanlarda kullanım için adapte edilmesi uygun olabilir. Kalite risk yönetimi yöntemleri ve destekleyici istatistiksel araçlar birlikte kullanılabilir. (ör: Olasılıklı Risk Değerlendirme). Birlikte kullanım, kalite risk yönetim ilkelerinin uygulanmasını kolaylaştıracak esnekliği sağlar.

Kalite risk yönetiminin sertlik ve resmiyet derecesi ulaşılabilir bilgileri yansıtmalı ve söz konusu durumun karmaşıklığı ve/veya kritikliği ile orantılı olmalıdır.

6. Kalite Risk Yönetiminin Tıbbi Ürün Endüstrisi ve Düzenleyici İşlemlerle Bütünleştirilmesi

Kalite Risk yönetimi, kalite sistemleri ile bütünleştirildiğinde bilimsel temelli ve uygulanabilir kararları destekleyen bir süreçtir (Ek-II' ye bakınız). Girişte bölümünde belirtildiği gibi, kalite risk yönetiminin uygun kullanımı tıbbi ürün endüstrisinin yasal gerekliliklere uyma zorunluluğunu ortadan kaldırmaz. Ancak yine de, etkin kalite risk yönetimi daha iyi ve daha çok bilgi içeren kararların alınmasını kolaylaştırabilir, firmanın olası risklerle baş edebileceği konusunda Bakanlığa daha fazla güvence verebilir ve Bakanlığın doğrudan gözetim boyutu ve seviyesini etkileyebilir. Buna ek olarak kalite risk yönetimi, kaynakların tüm taraflarca daha iyi kullanımını kolaylaştırır.

Hem tıbbi ürün endüstrisi hem de Bakanlık personelinin kalite risk yönetimi süreçleri konularında eğitimi, karar verme süreçlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlar ve kalite risk yönetimi çıktılarında güven oluşturur.

Kalite risk yönetimi mevcut işlemler ile bütünleştirilmeli ve uygun biçimde dokümanite edilmelidir. Ek-II, kalite risk yönetim süreçlerinin kullanımının daha sonra çeşitli farmasötik işlemlerde kullanılacak bilgiler sağlayabildiği durumlara dair örnekler sağlamaktadır. Bu

örnekler sadece bilgi amacıyla verilmiştir ve kesin veya kapsamlı bir liste olarak düşünülmemelidir. Bu örneklerin mevcut mevzuatta ortaya konan gerekliliklerin dışında herhangi bir yeni beklenti yaratması amaçlanmamıştır.

Tıbbi ürün endüstrisi ve düzenleyici işlem örnekleri (Ek-2'ye bakınız):

-Kalite Yönetimi.

Tıbbi ürün endüstrisi işlem ve faaliyet örnekleri (Ek-2'ye bakınız):

-Geliştirme,

-Tesis, donanım ve altyapı,

-Malzeme yönetimi,

-Üretim,

-Laboratuvar kontrolü ve stabilite testi,

-Ambalajlama ve etiketleme.

Yasal düzenleme örnekleri (Ek-2'ye bakınız):

-Denetim ve değerlendirme faaliyetleri.

7. Tanımlar

Karar verici(ler)- Uygun ve zamanında kalite risk yönetim kararları almak için izin ve yetkiye sahip kişi veya kişiler.

Tespit edilebilirlik- Bir tehlikenin varlığını, mevcudiyetini ve aslını bulma veya belirleme yeteneği.

Zarar- Ürünün kalite veya kullanılabilirliğinin kaybından oluşabilen zararlar dahil insan ve hayvan sağlığının zarar görmesi.

Tehlike- Olası zarar verici kaynak (Bakınız ISO/IEC Kılavuz 51).

Ürün yaşam döngüsü- İlk geliştirmeden pazarlamaya ve ürünün üretimin durdurulmasına kadar, bir ürünün yaşam döngüsündeki tüm aşamalar.

Kalite- Gereklilikleri karşılamak için bir ürün, sistem veya sürecin doğasında olan bir dizi özelliğin derecesi. (İlaç maddeleri ve ilaç ürün için ICH Q6a 'da yapılan "kalite" tanımına bakınız). söz konusu olduğunda özellikle

Kalite risk yönetimi- Ürün yaşam döngüsü boyunca ilaç ürünlerin kalitesine dair risklerin değerlendirilmesi, kontrolü, iletişimi ve gözden geçirilmesini amaçlayan sistematik bir süreç.

Kalite sistemi- Kalite politikasını uygulayan ve Kalite hedeflerinin karşılandığını güvenceye alan bir sistemin tüm yönlerinin toplamı.

Gereklilikler- Hayvanlar ve onlarla ilişkili tarafların (ör: hayvan sahipleri, veteriner sağlık personelleri, tıbbi ürün üreticileri ve Bakanlık) açık veya dolaylı ihtiyaçları veya beklentileri. Bu belgedeki "gereklilikler" sadece yasal, hukuki veya düzenleyici gerekliliklere değil aynı zamanda bu tür ihtiyaç ve beklentilere de gönderme yapar.

Risk- Zararın olma olasılığıyla söz konusu zararın şiddetinin birleşimidir (ISO/IEC kılavuzu 51).

Risk kabulü- Riskin kabul edilme kararı (ISO kılavuzu 73)

Risk analizi- Tanımlanmış tehlikelerle ilişkili olan riskin tahmini.

Risk değerlendirme- Bir risk yönetim sürecinde verilecek risk kararını desteklemek için bilgilerin düzenlenmesine dair sistematik bir süreçtir. Tehlikelerin tanımlanmasını ve bu tehlikelere maruz kalınması ile ilişkili risklerin analizini ve değerlendirmesi kapsar.

Risk iletişimi- Karar vericiler ve diğer paydaşlar arasındaki risk ve risk yönetimi hakkındaki bilgilerinin paylaşımı.

Risk kontrolü- Risk yönetim kararlarını uygulayan faaliyetler (ISO kılavuzu 73).

Risk değerlendirmesi- Riskin önemi belirlemek için kantitatif veya kalitatif bir ölçek kullanarak verilen risk kriterleriyle tahmin edilen riskin karşılaştırılması.

Risk tanımlaması- Problem tanımı veya risk sorusuna atıf yapan olası zarar (tehlike) kaynaklarını tanımlamak için bilgilerin sistematik kullanımı.

Risk yönetimi- Riski değerlendirme, kontrol etme, iletme ve inceleme görevleri için kalite yönetimi politikaları, prosedürleri ve uygulamaların sistematik olarak uygulanması.

Riskin azaltılması- Zararın olabilme olasılığını ve söz konusu zararın şiddetini azaltmak için yapılan faaliyetler.

Risk gözden geçirme- (eğer uygunsu) Riskle ilgili yeni bilgi ve deneyimleri dikkate alarak risk yönetim sürecinin çıktı/sonuçlarının gözden geçirilmesi ve izlenmesi.

Şiddet- Bir tehlikenin olası sonuçlarının bir ölçüsü.

Paydaş- Riski etkileyebilecek, riskten etkilenebilecek veya kendisinin riskten etkilenebileceğini hisseden herhangi bir kişi, grup veya organizasyon. Karar vericiler de ayrıca paydaş olabilirler. Bu kılavuzun amacına uygun olarak, birincil paydaşlar insanlar (gıda değeri olan hayvanları tüketenler), hayvanlar, veteriner sağlık çalışanları, Bakanlık ve tıbbi ürün endüstrisidir.

Eğilim (Trend)- Bir değişken(ler)in değişim yönü ve hızına atıfta bulunan istatistiksel bir terim.

Ek-1:

Risk Yönetim Yöntemleri ve Araçları

Bu Ek'in amacı, tıbbi ürün endüstri ve Bakanlık tarafından kalite risk yönetiminde kullanılacak temel araçların bazılarını genel bir bakış ve başvuru kaynakları sağlamaktır. Bu başvuru kaynakları, belirli bir araç hakkında daha fazla bilgi ve ayrıntı toplamaya yardımcı olunması amacıyla dâhil edilmiştir. Bu, kapsamlı bir liste değildir. Hiçbir araç veya araç dizisinin, kalite risk yönetimi prosedürünün kullanıldığı tüm durumlara uygulanmadığının bilinmesi önemlidir.

1.1 Temel Risk Yönetim Kolaylaştırma Yöntemleri

Verileri düzenleyerek ve karar vermeyi kolaylaştırarak risk yönetimini yapılandırmak için sıklıkla kullanılan bazı basit teknikler şunlardır:

- Akış şemaları,
- Kontrol listeleri,
- Süreç haritalaması,
- Sebepler ve etki şemaları (ayrıca Ishikawa şeması veya balık kılçığı şeması olarak bilinir).

1.2 Başarısızlık Durumu Etkileri Analizi (BDEA)

BDEA (IEC 60812'ye bakınız) süreçler için olası başarısızlık durumlarının ve bunların çıktılar ve/veya ürün performansları üzerindeki muhtemel etkilerinin bir değerlendirmesini sağlar. Başarısızlık durumları bir defa belirlendiğinde, olası başarısızlıkların ortadan kaldırılması, durdurulması, azaltılması veya kontrolü için risk azaltılması kullanılabilir. BDEA ürün ve süreç bilgi ve anlayışına dayanır. BDEA yöntemsel olarak karmaşık süreçlerin analizini yönetilebilir adımlar halinde ayırır. Önemli başarısızlık durumlarını, bu başarısızlıklara sebep olan faktörleri ve bu başarısızlıkların olası etkilerini özetleyen kuvvetli bir araçtır.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

BDEA riskleri önem sırasına göre düzenlemek ve risk kontrol faaliyetlerinin etkinliğini izlemek için kullanılabilir.

BDEA donanımlara ve tesislere uygulanabilir ve bir üretim işleminin ve onun süreç veya ürün üzerindeki etkilerinin analiz edilmesinde kullanılabilir. Sistem içindeki sistemi savunmasız bırakan unsur/işlemleri tanımlar. BDEA'nın çıktı/sonuçları, tasarım veya daha ileri analizler için bir temel olarak veya kaynak dağıtımına rehberlik için kullanılabilir.

1.3 Başarısızlık Durumu, Etkileri ve Kritiklik Analizi (BDEKA)

BDEA, sonuçların şiddet seviyesini onların ayrı ayrı oluşabilme ihtimalini ve onların tespit edilebilirliğini, böylece bir Başarısızlık Durumu Etki ve Kritiklik Analizine (IEC 60812'ye bakınız) dönüştürür, incelemesini kapsayacak şekilde genişletilebilir. Böyle bir analiz

gerçekleştirilebilmesi için ürün veya süreç özelliklerinin oluşturulması gereklidir. BDEKA, ek önleyici eylemlerin risklerini azaltmak için uygun olacağı yerleri tanımlayabilir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

BDEKA uygulamaları farmasötik endüstride çoğunlukla üretim süreçleri ile ilişkili risk ve başarısızlıklar için kullanılmalıdır. Ancak yine de sadece bu uygulamayla sınırlı değildir. Bir BDEKA'nın çıktısı, her bir başarısızlık durumu için göreceli risk tabanındaki durumların derecelendirilmesinde kullanılan göreceli bir risk "puanı"dır.

1.4 Hata Ağacı Analizi (HAA)

HAA aracı (IEC 60812'ye bakınız) bir sürecin veya ürünün işlevselliğinin başarısız olduğunu varsayan bir yaklaşımdır. Bu araç her seferinde tek bir sistem (veya alt sistem) başarısızlığını değerlendirir fakat nedensel zincirleri tanımlayarak başarısızlığın çoklu nedenlerini bir araya getirebilir. Sonuçlar bir hata durum ağacı formu içinde olarak resimsel olarak gösterilir. Ağaçtaki her bir seviyede, hata durumlarının kombinasyonları mantıksal işlemcilerle (ve, veya, vs.) tanımlanır HAA nedensel faktörlerin tanımlanmasında uzmanların süreç hakkındaki bilgi ve anlayışına güvenir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

HAA başarısızlığın kök nedenine giden yolun oluşturulmasında kullanılabilir. HAA kök nedenlerini tam olarak anlayabilmek amacıyla şikayetlerin ve sapmaların araştırılmasında ve amaçlanan yeniliklerin sorunu tamamen çözeceğini ve başka sorunlara yol açmayacağını güvenceye almak için kullanılabilir (ör: bir problemi çözerken farklı bir problem oluşturmak). Hata Ağacı Analizi çok sayıdaki faktörün verilen bir sorunu nasıl etkilediğini değerlendirmek için etkin bir araçtır. Bir HAA'nın çıktısı başarısızlık durumlarının görsel bir gösterimini içerir. Hem risk değerlendirme hem de gelişen izleme programlarında faydalıdır.

1.5 Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (TAKKN)

TAKKN ürün kalitesini, güvenilirliğini ve güvenliğini sağlamak için sistematik ileri dönük ve engelleyici bir araçtır (WHO Teknik Raporlar Serisi No:908, Ek-7, 2003'e bakınız). Ürünlerin tasarımı, gelişimi, üretimi ve kullanımı nedeniyle oluşan risk veya tehlike(ler)in olumsuz sonuç(lar)ını analiz etmek, değerlendirmek, engellemek ve kontrol etmek için teknik ve bilimsel ilkelere uygulanan yapısal bir yaklaşımdır.

TAKKN aşağıdaki yedi aşamadan oluşur:

- (1) Bir tehlike analizi gerçekleştirmek ve sürecin her adımı için koruyucu önlemlerin tanımlanması,
- (2) Kritik kontrol noktalarının belirlenmesi,
- (3) Kritik limitlerin oluşturulması,
- (4) Kritik kontrol noktalarının izlenmesi için bir sistem oluşturulması,
- (5) İzleme kritik kontrol noktalarının kontrol altında olmadığını gösterdiği durumlarda yapılacak düzeltici eylemin oluşturulması,

(6) TAKKN sisteminin etkin biçimde çalıştığı doğrulamak için bir sistem oluşturulması,

(7) Bir kayıt tutma sisteminin oluşturulması.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

TAKKN fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehlikelerle (mikrobiyolojik kontaminasyon dahil) ilişkili riskleri tanımlamak ve idare etmek için kullanılabilir. TAKKN en çok, ürün ve süreç bilgisi ve anlayışının kritik kontrol noktalarının tanımlamasını desteklemek için yeterince kapsamlı olduğu durumlarda yararlıdır. Bir TAKKN analizinin çıktısı, sadece üretim sürecinde değil aynı zamanda diğer yaşam döngüsü aşamalarındaki kritik noktaların izlenmesini kolaylaştıran risk yönetimi bilgileridir.

1.6 Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TİA)

TİA risk durumlarının tasarım veya işlem amaçlarından sapmalar tarafından oluştuğunu varsayan bir teori üzerine kuruludur. Tehlikeleri tanımlamak için sözde “kılavuz-kelimeler” kullanan sistematik bir beyin fırtınası tekniğidir. “kılavuz-kelimeler” (ör: hayır, daha fazla, ondan başka, ...’nın bir kısmı, gibi) normal kullanım veya tasarımdan amaçlarından olası sapmaları tanımlamaya yardımcı olmak için ilgili parametrelere (örnek: kontaminasyon, sıcaklık) uygulanır. Sıklıkla süreç veya ürünün tasarımı ve uygulamasını kapsayan konularda uzmanlığa sahip kişilerden oluşan bir ekip kullanılır.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

TİA, dış kaynaklı üretim ve formülasyon dâhil üretim süreçleri yanında ilaç maddesi ve ilaç ürünlerin kaynak tedarikçilerine, donanımlarına ve tesislerine de uygulanabilir. Aynı zamanda esas olarak farmasötik endüstride süreç güvenliği tehlikelerini ölçmek amacıyla kullanılır. TAKKN’de olduğu gibi, bir TİA analizinin çıktısı risk yönetimi için gereken bir kritik işlem listesidir. Bu üretim sürecindeki kritik noktaların düzenli izlenmesini kolaylaştırır.

1.7 Ön Tehlike Analizi (ÖTA)

ÖTA, gelecekteki tehlikeleri, tehlikeli durumları ve zarara sebep olabilecek vakaları tanımlamak yanında onların belirli bir faaliyet, tesis, ürün veya sistemde oluşabilme olasılığını tahmin etmek amacıyla bir tehlike veya başarısızlıkla ilgili önceki deneyim veya bilgileri kullanmaya dayalı bir analiz aracıdır. Araç şunlardan oluşur:

- 1) Risk olayının olma olasılığının tanımlanması,
- 2) İnsan ve hayvan sağlığında oluşabilecek olası hasar veya zarar derecesinin kalitatif değerlendirilmesi,
- 3) Şiddet ve olma olasılığını bir arada kullanan göreceli bir tehlike derecelendirmesi,
- 4) Olası çözüm getirici önlemlerin tanımlanması.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

ÖTA, şartlar daha kapsamlı bir tekniğin kullanılmasına engel olduğu durumlarda, mevcut sistemlerin analiz edilmesi veya tehlikelere öncelik verilmesinde faydalı olabilir. Ürün, süreç

ve tesis tasarımında kullanılabilmesi yanında genel ürün tipi, sonrasında ürün sınıfı ve son olarak özel ürün türleri için tehlike türlerinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir. ÖTA genel olarak en çok, tasarım ayrıntıları ve çalışma prosedürleri hakkında çok az bilgi sahibi olduğu proje gelişiminin başlangıç aşamalarında kullanılır; bu nedenle OTA genellikle sonraki çalışmalar için bir öncüdür. Genellikle ÖTA ile tanımlanan tehlikeler bu bölümde ele alınan diğer risk yönetim araçları ile daha ileri boyutta değerlendirilir.

1.8 Risk Derecelendirme ve Filtreleme

Risk derecelendirme ve filtreleme riskleri karşılaştırmak ve derecelendirmek için bir araçtır. Karmaşık sistemlerin risk derecelendirmesi tipik olarak her bir risk için çok çeşitli kantitatif ve kalitatif faktörlerin değerlendirilmesini gerektirir. Bu araç temel bir risk sorusunu riske dahil olan faktörlerin ulaşabilmek için gereken sayıda bileşene bölünmesini içerir. Bu faktörler tek bir göreceli risk puanında bir araya getirilir ve daha sonra risklerin derecelendirilmesi için kullanılır. Risk puanı için ağırlık faktörleri veya sınırlar şeklindeki “Filtreler” risk derecelendirmesini yönetim veya politika hedeflerine yöneltmek veya uydurmak için kullanılabilir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

Risk derecelendirmesi ve filtreleme Bakanlık veya endüstri tarafından yapılacak tetkik/denetimler için üretim yerlerine öncelik verilmesinde kullanılabilir. Risk derecelendirme yöntemleri özellikle, risk portföyünün ve yönetilmesi gereken esas sonuçların çok çeşitli ve tek bir araç kullanarak karşılaştırılmasının zor olduğu durumlarda yararlıdır. Risk derecelendirme aynı kurumsal çerçeve içinde yönetimin hem kantitatif hem de kalitatif olarak değerlendirilmiş risklerin değerlendirilmesine ihtiyaç duyduğunda faydalıdır.

1.9 Destekleyici İstatistiksel Araçlar

İstatistiksel araçlar kalite risk yönetimini destekler ve kolaylaştırır. Etkin veri değerlendirmesi sağlayabilir, veri kümelerinin öneminin belirlenmesine yardımcı olabilir ve daha güvenilir kararlar vermeyi kolaylaştırabilir. Aşağıda farmasötik endüstride sıklıkla kullanılan başlıca istatistiksel araçların bir listesi verilmiştir:

(i) Kontrol şemaları, Ör:

- Kabul kontrol şemaları (ISO 7966’ya bakınız),
- Aritmetik ortalama ve uyarı sınırları olan kontrol şemaları (ISO 7873’e bakınız),
- Kümülatif toplam şemaları (ISO 7871’e bakınız),
- Shewhart Kontrol Şemaları (ISO 8258’e bakınız),
- Ağırlıklı Hareketli Ortalama,

(ii) Deney Tasarımı (DT),

(iii) Histogramlar,

(iv) Pareto Şemaları,

(v) Süreç Yeterlik Analizi.

Ek-2:

Kalite Risk Yönetiminin Potansiyel Uygulamaları

Bu ek ile, endüstri ve Bakanlık tarafından kalite risk yönetimi ilke ve araçlarının olası kullanımlarını tanımlamak amaçlanmıştır. Ancak yine de belirli risk yönetim araçlarının seçimi tamamıyla belirli gerçekler ve koşullara bağlıdır.

Bu örnekler açıklayıcı amaçlar için sunulmuştur ve sadece kalite risk yönetiminin olası kullanımlarını önermektedir. Bu Ek ile, mevcut yasal gerekliliklerin ötesinde yeni beklentiler yaratılması amaçlanmamıştır.

2.1 Entegre Kalite Yönetiminin bir parçası olarak Kalite Risk Yönetimi

Dokümantasyon

Güncel yorumları ve yasal beklenti uygulamalarını gözden geçirmek,

Standart Çalışma Prosedürleri, kılavuz vs.'nin çekiciliğini belirlemek ve/veya içeriğini geliştirmek.

Eğitim-Öğretim

Personelin eğitim, deneyim ve çalışma alışkanlıklarına ve ayrıca önceki eğitimlerin düzenli olarak değerlendirilmesine (ör: etkinlik) dayanan başlangıç ve devam eğitimi dönemlerinin uygunluğunun belirlenmesi,

Personelin bir işlemi güvenilir ve ürün kalitesi üzerinde hiçbir olumsuz etki oluşturmayacak şekilde gerçekleştirmesini sağlayacak eğitim, deneyim, nitelik ve fiziksel özelliklerin tanımlanması.

Kalite Hataları

Şüphelenilen bir kalite hatası, şikayet, eğilim (trend), sapma, inceleme ve spesifikasyon dışı sonucun olası kalite etkisini tanımlamak, değerlendirmek ve iletmek için bir temel sağlamak.

Risk iletişimini kolaylaştırmak ve Bakanlıkla bağlantı kurarak belirli ürün hatalarını gidermek için uygun eyleme karar vermek (ör: geri çekme).

Denetim /Tetkik

Hem iç hem de dış denetimlerin sıklığını ve kapsamını belirlemek için göz önünde bulundurulacak faktörler şunlardır:

- Mevcut yasal gereklilikler,
- Firmanın veya tesisin toplam uyum durumu ve tarihçesi,
- Firmanın risk yönetim faaliyetlerinin sağlamlığı,
- Tesisin karmaşıklığı,
- Üretim sürecinin karmaşıklığı,
- Ürünün ve onunun tedavi edici öneminin karmaşıklığı,

- Kalite hatalarının sayısı ve önemi (ör: geri çekme),
- Önceki denetim/tetkiklerin sonuçları,
- Bina, donanım, süreçler ve kilit personellerdeki büyük değişiklikler,
- Bir ürünün üretimiyle ilgili deneyim (ör: sıklık, hacim, seri sayısı),
- Resmi kontrol laboratuvarlarının test sonuçları.

Periyodik Gözden Geçirme

Ürün kalite gözden geçirmeleri dahilindeki veri eğilim (trend) sonuçlarını seçmek, değerlendirmek ve yorumlamak.

İzleme verilerini yorumlamak (ör: yeniden bir validasyon veya numune alma değişikliklerinin uygunluk değerlendirmesini desteklemek).

Değişiklik Yönetimi/ Değişiklik Kontrolü

Farmasötik gelişmeler ve üretim sırasında edinilen bilgi ve verilere dayanan değişiklikleri yönetmek.

Değişikliklerin son ürünün uygunluğu üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Tesis, donanım, malzeme, üretim süreci veya teknik aktarımdaki değişikliklerin ürün kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Bir değişikliğin uygulanması sonrasında, ek testler yapılması, yeniden kalifikasyon, revalidasyon veya Bakanlık ile iletişim gibi uygun eylemleri belirlemek.

Sürekli İyileştirme

Ürün yaşam döngüsü boyunca süreçlerde sürekli iyileştirmeyi kolaylaştırmak.

2.2 Yasal Düzenlemelerin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Denetim ve Değerlendirme Faaliyetleri

Denetim planlama ve sıklığı ile denetim ve değerlendirmenin yoğunluğu dahil olmak üzere kaynak ayırımına yardımcı olmak (Ek-2.1 Denetim bölümüne bakınız).

Kalite hataları, olası geri çekme ve denetim bulgularının önemini değerlendirmek.

Denetim sonrasında yasal takip uygunluğunu ve türünü belirlemek.

Farmasötik gelişim bilgileri dahil olmak üzere endüstri tarafından sunulan bilgileri değerlendirmek.

Önerilen varyasyon ve değişikliklerin etkisini değerlendirmek.

Risklerin ne olabileceği ve nasıl kontrol edilebileceği hakkında daha iyi bir anlayışı kolaylaştırmak için denetçiler ve değerlendiriciler arasında iletilmesi gereken riskleri tanımlamak (ör: parametrik serbest bırakma, analitik süreç teknolojisi).

2.3 Geliştirmenin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Sürekli olarak hedeflenen performansta ürünün dağıtmak için kaliteli bir ürün ve üretim sürecini tasarlamak (ICH Q8'e bakınız).

Geniş bir yelpazedeki malzeme özellikleri (ör: partikül büyüklük dağılımı, nem içeriği, akış özellikleri), işleme seçenekleri ve süreç parametreleri üzerinde ürün performans bilgisini arttırmak .

Ham madde, çözücü, başlangıç maddesi, ilaç etkin maddesi, yardımcı madde veya ambalajlama malzemelerinin kritik özelliklerini değerlendirmek.

Uygun spesifikasyonları oluşturmak, kritik süreç parametrelerini tanımlamak ve üretim kontrollerini oluşturmak (ör: kalite özelliklerinin klinik önemi ve bunları işlem sırasında kontrol edebilme yeteneğine ilişkin farmasötik geliştirme çalışmalarından elde edilen bilgileri kullanarak).

Kalite özelliklerinin değişkenliğini azaltmak için:

- Ürün ve malzeme hatalarını azaltılması,
- Üretim hatalarının azaltılması.

Ölçek büyütme ve teknoloji transferi ile ilişkili ek çalışma (ör: biyo-eşdeğerlik, stabilite) ihtiyacını değerlendirmek.

“Tasarım alanı” kavramının kullanımını sağlamak (ICH Q8'e bakınız).

2.4 Tesisler, Donanım ve Altyapı Hizmetleri için Kalite Risk Yönetimi

Tesis/Donanım Tasarımı

Binaların ve tesislerin tasarımını yaparken uygun alanları belirlemek. Ör;

- Malzeme ve personel akışı,
- Kontaminasyonun azaltılması,
- Haşere kontrol önlemleri,
- Karışıklıkların önlenmesi,
- Açık olanlara karşı kapalı donanımlar,
- Temiz odalara karşı izole edici teknolojileri,
- Tahsis edilmiş veya ayrılmış tesisler/donanımlar.

Donanımlar ve kaplar için uygun ürünle temas eden malzemeleri belirlemek (paslanmaz çelik sınıfı, conta ve yağlayıcıların seçimi gibi).

Uygun alt yapı hizmetlerini belirlemek (buhar, gazlar, güç kaynağı, basınçlı hava, ısıtma havalandırma ve klima kullanımı (HVAC) ve su gibi).

İlişkili donanımlar (gerekli yedek parça stoğu gibi) için uygun koruyucu bakım işlerini belirlemek.

Tesislerin Hijyenik Yönü

Ürünü kimyasal, mikrobiyolojik ve fiziksel tehlikeler dahil olmak üzere çevresel tehlikelerden korumak (ör: uygun kıyafet ve kapalı giysilerin giyilmesi, hijyenle ilgili konular).

Çevreyi (ör: personel, çapraz kontaminasyon olasılığı) üretilmekte olan ürünle ilgili tehlikelerden korumak.

Tesis/Donanım/Alt Yapı Hizmetlerinin Kalifikasyonu

Tesis, bina ve üretim donanımları ve/veya laboratuvar cihazlarının kalifikasyonlarının (uygun kalibrasyon yöntemleri dahil) kapsam ve boyutunu belirlemek.

Donanım Temizliği ve Çevresel Kontrol

Amaçlanan kullanıma dayalı çaba ve kararları ayırt etmek (çok amaçlıya karşılık tek amaçlı, kesikli üretime karşı sürekli üretim gibi).

Kabul edilebilir (tanımlanmış) temizlik validasyon sınırları belirlemek.

Kalibrasyon/Koruyucu Bakım

Uygun kalibrasyon ve bakım zaman çizelgeleri oluşturmak.

Bilgisayar Sistemleri ve Bilgisayar Kontrollü Donanımlar

Bilgisayar donanımı ve yazılımı tasarımını seçmek (modüler, yapısal, hata toleranslı gibi).

Validasyonun boyutunu belirlemek. Ör:

- Kritik performans parametrelerinin tespiti,
- Gerekliliklerin seçimi ve tasarım,
- Kod gözden geçirme,
- yapılacak testlerin boyutu ve test metodu,
- Elektronik kayıtların ve imzaların güvenilirliği.

2.5 Malzeme Yönetiminin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Tedarikçilerin ve sözleşmeli (fason) üreticilerin incelenmesi ve değerlendirilmesi

Tedarikçilerin ve sözleşmeli (fason) üreticilerin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamak (denetleme, tedarikçi kalite anlaşmaları gibi).

Başlangıç maddeleri

Başlangıç maddelerindeki çeşitlilik (üretim zamanı, sentez yolu gibi) ile ilişkili farklılıklar ve olası kalite risklerinin değerlendirilmesi.

Malzemelerin kullanımı

Karantina altındaki malzemelerin kullanımının (ileri iç süreçlerde) uygun olup olmadığını belirlemek.

Geri verilen malların yeniden işleme, yeniden çalışma ve kullanımının uygunluğuna belirlemek.

Depolama, lojistik ve dağıtım koşulları

Uygun depolama ve taşıma koşullarının sürdürülebilirliğini sağlamak için uygun düzenlemelerin yeterliliğini değerlendirmek (sıcaklık, nem, kap tasarımı gibi).

Depolama ve taşıma koşullarındaki uygunsuzlukların ürün kalitesi üzerindeki etkilerini diğer ICH kılavuzları ile birlikte belirlemek (soğuk zincir yönetimi gibi).

Altyapıyı korumak (uygun nakliye koşullarını sağlama kapasitesi, ara depolama, tehlikeli malzeme ve kontrollü maddelerin taşınması, gümrük işlemleri)

Farmasötik ürünlerin uygunluğunu sağlamak için bilgilerin sağlanması (tedarik zincirindeki risklerin derecelendirilmesi).

2.6 Üretimin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Validasyon

Doğrulama, kalifikasyon ve validasyon faaliyetlerinin kapsam ve boyutunu tespit etmek (analitik metotlar, süreçler, donanımlar ve temizlik yöntemleri gibi).

Takip faaliyetlerinin (numune alma, izleme ve revalidasyon gibi) boyutunu belirlemek.

Bir validasyon çalışmasını kolaylaştırmak için kritik ve kritik olmayan işlem adımlarını birbirinden ayırmak.

Üretim aşamasında (in-proses) numune alma & testleri

Üretim aşaması (in-proses) kontrol testlerinin sıklığını ve boyutunu değerlendirmek (ör: kanıtlanmış kontrol koşullarında azaltılmış test etmeyi doğrulamak).

Parametrik ve gerçek zamanlı serbest bırakma ile ilgili analitik süreç teknolojilerinin (AST) kullanımını değerlendirmek ve doğrulamak.

Üretim planlanması

Uygun üretim planlamasını belirlemek (ör: tahsis edilmiş, kampanya ve eşzamanlı üretim süreci sıralaması).

2.7 Laboratuvar Kontrolü ve Stabilité Çalışmalarının Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Spesifikasyon dışı sonuçlar

Spesifikasyon dışı sonuçların araştırılması sırasında olası kök nedenleri ve düzeltici eylemleri tespit etmek.

Yeniden test tarihi/son kullanım tarihi

Ara ürün, yardımcı madde ve başlangıç maddelerinin depolama ve testlere uygunluğunu değerlendirmek.

2.8 Ambalajlama ve Etiketlemenin Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Ambalajların dizaynı

Birincil ambalajında bulunan ürünün korunması için ikincil ambalaj tasarlamak (ör: ürünün gerçekliğinden, etiket okunabilirliğinden emin olmak için).

Kap kapatma sisteminin seçimi

Kap kapatma sisteminin kritik parametrelerini belirlemek.

Etiket kontrolü

Aynı etiketin farklı versiyonları da dâhil olmak üzere farklı ürün etiketleriyle ilgili karışıklık olasılığına dayalı etiket kontrol prosedürlerinin tasarlanması.

BÖLÜM 3

VETERİNER TIBBİ ÜRÜN SERİLERİNİN GMP İLE İLGİLİ SERTİFİKASYONUNA İLİŞKİN UYUMLAŞTIRILMIŞ ULUSLARARASI GEREKLİLİKLER.

Bu sertifika, veteriner tıbbi ürünlerin kalitesinin, ithalatçı ülkenin pazarlama izni gerekliliklerine uygun olup olmadığından emin olmak için bütün etkin madde ve ilgili diğer bileşenlerin tam kalitatif ve kantitatif analizi için yayımlanmıştır. Seri sertifikası, serinin teknik özellikleri karşıladığını ve ürün tanımını, gönderme yapılan çözümsel yöntemleri, elde edilen çözümsel yöntemleri detaylandırarak ve seri hazırlanma sürecinin, ambalajlanmasının ve kalite kontrol kayıtlarının gözden geçirildiği ve GMP'ye uygun bulunduğu dair şartnameyi içeren ithalatçı ülkenin pazarlama izni doğrultusunda üretileceğini onaylayacaktır. Seri sertifikası, serinin satışa veya tedarik/ihracat için piyasaya sürülmeye uygun olduğunu onaylamaktan sorumlu kişi tarafından imzalanacaktır.

Bu seri sertifikası ara ürünler ve ambalajsız veya ambalajlı ürünler gibi bitmemiş tıbbi ürünlerde de kullanılacaktır.

Bu sertifika aynı zamanda klinik çalışma izni kapsamında kullanılan ilaç etkin madde içeriklerinde ve araştırma amaçlı veteriner tıbbi ürünler için de kullanılabilir.

Veteriner Tıbbi Ürünler İçin Seri Sertifikası İçeriği

[İHRACAT YAPAN ÜRETİCİNİN ANTETİ]

1. Ürün ismi
2. İthalatçı ülke
3. Pazarlama izni numarası veya Klinik Çalışma İzin Numarası
4. Güç/Etki
5. Dozaj şekli
6. Ambalaj boyutu ve tipi
7. Parti numarası
8. Üretim tarihi
9. Son Kullanım Tarihi
10. Tüm üretim ve kalite kontrol tesislerinin isim, adres ve izin numarası
11. 10. Maddede yazan bütün tesislerin GMP Uyum Sertifikaları,
12. Analiz sonuçları
13. Yorumlar
14. Sertifika beyanı
15. Serinin serbest bırakılmasına izin veren kişinin adı ve pozisyonu/unvanı
16. Serinin serbest bırakılmasına izin veren kişinin imzası
17. İmza tarihi

AÇIKLAYICI NOTLAR VE EK SÖZLÜK

1. Ürün İsmi

İthalatçı ülkedeki tescilli, marka veya ticari veya özel isim. Araştırma Amaçlı Veteriner Tıbbi Ürünler için klinik çalışma uygulamasında belirtilen kod numarası.

2. İthalatçı ülke

3. Pazarlama izni numarası veya Klinik Çalışma İzin Numarası

Ürünün ithalatçı ülkedeki Pazarlama izni numarası. Araştırma Amaçlı Tıbbi ürünler için, Klinik Çalışma İzin Numarası.

4. Güç/Etki

Tüm etkin içerikler/bileşenlerin tanımı (isim) ve gerekli doz/birim miktarı. Araştırma amaçlı veteriner tıbbi ürünler için bu durum açık çalışmaya (unblinding) sebep olmamalıdır.

5. Dozaj şekli veya farmasötik form, ör: tablet, kapsül, merhem.

6. Ambalaj boyutu ve tipi

Kap, flakon, şişe ve blister içeriği olacaktır.

7. Seri numarası veya ürünle ilgili Lot numarası.

Seriye tanımlayan ve üretim ve dağıtım geçmişinin belirlenmesini sağlayan o seriye özgü sayı, harf veya sembollerden oluşan bileşik numara.

8. Üretim Tarihi

İthalatçı ülkenin ulusal (yerel) gereklilikleri ile uyumlu.

9. Son kullanma tarihi

Ürünün belirlenen koşullarda saklandığında, ithalatçı ülke tarafından izin verilen raf ömrü özelliklerini taşımasının beklendiği ve bu tarih geçtikten sonra kullanılmaması gereken zamanı gösteren bir ürün kabı/etiketindeki yer alan tarih.

10. Tüm üretim ve kontrol tesislerinin isim, adres ve izin numarası

Ambalajlama/etiketleme dâhil üretimde ve serinin kalite kontrolünde yer alan tüm tesislerin isimleri, adresleri ve izin numaraları listelenmelidir. İsimler ve adresler, üretim izninde sunulan bilgilerle uyuşmalıdır.

11. Madde 10'da yazan tüm tesislerin GMP Sertifikaları, Sertifika numaraları bu madde altında listelenmelidir.

12. Analiz sonuçları

İzin verilen spesifikasyonları ve elde edilen tüm sonuçları içermeli ve kullanılan yöntemler atıf yapılmalıdır (tarih atılması, imzalanması ve eklenmesi halinde ayrı bir analiz sertifikasına atıf yapılabilir).

13. Yorumlar/açıklamalar

İthalatçı ve/veya denetçi için önemli olabilecek, seri sertifika uyumunu doğrulayan herhangi bir ek bilgi (ör: özel depolama veya taşıma koşulları)

14. Sertifika bildirim

Bu bildirim, ambalajlama/etiketleme ve kalite kontrol de dâhil olmak üzere üretim/fabrikasyonu kapsamalıdır. Aşağıdaki metin kullanılmalıdır: "*Yukarıdaki bilgilerin gerçek ve doğru olduğunu onaylıyorum. Bu ürün serisi, ambalajlama/etiketleme ve kalite kontrol dâhil olmak üzere yukarıda belirtilen tesislerde ithalatçı ülkenin GMP gereklilikleri ve pazarlama iznindeki spesifikasyonlar veya Araştırma Amaçlı Veteriner Tıbbi Ürünler için spesifikasyon dosyası ile tam bir uyum içinde üretilmiştir. Seriyeye ait işlem, ambalajlama ve analiz kayıtları incelenmiş ve GMP ile uyumlu bulunmuştur.*"

15. Serinin serbest bırakılmasına izin veren kişinin isim ve pozisyon/unvanı

Eğer Madde 10'da birden fazla tesisten bahsedilmişse, isim ve adresler de dâhildir.

16. Partinin serbest bırakılmasına izin veren kişinin imzası

17. İmza tarihi

Sertifika taslağında kullanılan eşdeğer terimler sözlüğü

Aktif Madde	= Aktif ilaç içeriği/bileşeni
Seri	= Lot
Dozaj şekli	= Farmasötik form
Üretici	= Fabrikatör
Üretim/üretmek	= Fabrikasyon
Üretim izni	= İşletme izni
Veteriner Tıbbi ürün	= Farmasötik ürün = İlaç ürün
Kalite kontrol	= Test etme.

VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN TEMEL GEREKLİLİKLER HAKKINDA EKLER

EK-1

STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

İlke

Steril ürünlerin üretimi, mikrobiyolojik kontaminasyon ve partikül-pirojen kontaminasyonu risklerini en aza indirmek için özel gerekliliklere tabidir. Bu gerekliliklerin çoğu, ilgili personelin yetenek, eğitim ve davranışlarına bağlıdır. Kalite Güvence özellikle önemlidir ve bu tür üretim şekli kesinlikle, dikkatle oluşturulmuş ve valide edilmiş hazırlama yöntemleri ve prosedürleri takip etmelidir. Sterilite veya diğer kalite konuları için tek güvence, herhangi bir terminal süreç veya bitmiş ürün testi üzerine kurulmamalıdır.

Not:

Bu kılavuz hava, yüzey vb.'nin mikrobiyolojik ve partikül temizliğinin belirlenmesinde kullanılan yöntemleri ayrıntılı şekilde ortaya koymaz. Bu konularda EN/ISO Standartları gibi diğer dokümanlara atıf yapılmalıdır.

Genel

1. Steril ürünlerin üretimi, personel ve/veya donanım ve malzeme girişlerinin hava kilitleri içinden geçerek sağlandığı temiz alanlarda yürütülmelidir. Temiz alanlar, uygun bir temizlik standardında tutulmalı ve yeterli etkinlikle filtrelerden geçirilmiş hava ile beslenmelidir.

2. Bileşenlerin hazırlanması, ürün hazırlanması ve doluma ilişkin çeşitli işlemler, temiz alan içerisinde birbirinden ayrılmış alanlarda gerçekleştirilmelidir. Üretim işlemleri iki sınıfa ayrılır: birincisi ürünün son kabında sterilize edildiği işlemler, ikincisi ise üretimin tamamı veya bazı aşamalarının aseptik olarak gerçekleştirildiği işlemlerdir.

3. Steril ürünlerin üretimi için kullanılan temiz alanlar, gerekli havalandırma özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Her bir üretim işlemi, işlem gören ürün veya malzemelerin partikül veya mikrobiyal kontaminasyon riskini en aza indirmek için, işlem anında uygun bir ortam temizlik seviyesine ihtiyaç duyar.

“İşlem anı” koşullarını karşılamak için bu alanlar, “dinlenme” durumunda belirli hava temizlik seviyesine ulaşacak şekilde tasarlanmalıdır. “Dinlenme” durumu, tüm kurulumun üretim donanımları ile birlikte yüklü olduğu ve çalıştırıldığı ancak uygulayıcı personelin bulunmadığı koşullardır. “İşlem anı” tüm kurulumun, belirli sayıda çalışan personel ile tanımlanan çalışma modunda işlevini yerine getirdiği durumdur.

“İşlem anı” ve “dinlenme” durumları her bir temiz oda veya temiz oda takımı için tanımlanmalıdır.

Steril tıbbi ürün üretimi için 4 sınıfa ayrılabilir.

Sınıf A: Aseptik bağlantılar yapılan yüksek riskli operasyonların lokal bölgesi (ör: dolum bölgesi, tıpa kâseleri, açık ampuller ve flakonlar). Normalde, bu tür koşullar laminer hava akımı çalışma istasyonu ile sağlanır. Laminar hava akım sistemleri, açık temiz oda

uygulamalarında, çalışma durumundayken 0,36–0,54 m/s (kılavuz değeri) aralığında homojen bir hava hızı sağlamalıdır. Laminer akışın korunduğu gösterilmeli ve valide edilmelidir.

Kapalı izolatörlerde ve eldivenli kabinlerde tek yönlü hava akımı ve daha düşük hızlar kullanılabilir.

Sınıf B: Aseptik hazırlama ve dolun için, Sınıf A bölgesine yönelik arka plan ortamıdır.

Sınıf C ve D: Steril ürünlerin üretiminde daha az kritik aşamaların gerçekleştirilmesi için temiz alanlar.

Temiz oda ve temiz hava cihazlarının sınıflandırılması

4. Temiz oda ve temiz hava cihazları EN ISO 14644-1'e göre sınıflandırılmalıdır. Sınıflandırma, işletim süreci ortam izlemesinden açık şekilde ayrılmalıdır. Her bir sınıf için kabul edilen en yüksek hava kaynaklı partikül miktarı aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Sınıf	İzin verilen en yüksek partikül sayısı/m ³ (tabloda gösterilen boyuta eşit veya bu boyuttan daha büyük)			
	Dinlenme Durumu		İşlem Anı	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Tanımlı değil	Tanımlı değil

5. Sınıf A bölgelerinde, sınıflandırma amacı ile her bir numune konumu için en az 1 m³'lük hacimde numune alınmalıdır. Sınıf A için hava kaynaklı partikül sınıflandırması 5.0 µm'ye eşit veya daha büyük partiküller için sınırları belirlenen ISO 4.8'dir. Sınıf B için (dinlenme durumunda), hava kaynaklı partikül sınıflandırması öngörülen her iki partikül büyüklüğü için ISO 5'tir. Sınıf C için (dinlenme ve işlem anı) hava kaynaklı partikül sınıflandırması sırasıyla ISO 7 ve ISO 8'dir. Sınıf D (dinlenme) için, hava kaynaklı partikül sınıflandırması ISO 8'dir. Sınıflandırma amaçları için EN/ISO 14644-1 metodolojisi, ön görülen en büyük partikül boyut sınıf sınırı ve toplanan verileri değerlendirme yöntemine dayanan hem en az numune konum sayısı hem de numune boyutunu tanımlamaktadır.

6. Sınıflandırma amacıyla, 5.0 µm'den büyük partiküllerin çökme hızı uzun borulu uzaktan numune alma sistemlerinde göreceli olarak daha yüksek olduğundan kısa borulu taşınabilir partikül sayaçları kullanılmalıdır. Tek yönlü hava akış sistemlerinde izokinetik numune başlıkları kullanılmalıdır.

7. "İşlem anı" sınıflandırması, en kötü durum senaryosu gerektirdiğinden normal işlemler, temsili işlemler veya validasyon besiyeri dolunu sırasında gösterilebilir. EN ISO 14644-2, belirlenen temizlik sınıflandırmalarına uygunluğun devam ettiğini gösteren testler hakkında bilgiler sağlamaktadır.

Temiz oda ve temiz hava cihazlarının izlenmesi

8. Temiz odalar ve temiz hava cihazları işlem anında rutin olarak izlenmelidir ve izleme yerleri resmi bir risk analizi çalışması ve odaların ve/veya temiz hava cihazlarının sınıflandırılması sırasında elde edilen sonuçlara dayanmalıdır.

9. Sınıf A bölgeleri için; partikül izlemesi, süreç içinde partikül sayacına hasar verebilecek kontaminantlarla gerekçelendiren yerler veya canlı organizmalar ve radyolojik tehlikeler gibi bir tehlike sunan yerler haricinde, kritik işlemlerin tamamı (donanım montajı dahil) süresince gerçekleştirilmelidir. Bu gibi durumlarda, rutin donanım kurulum işlemleri sırasındaki izleme işlemi riske maruz kalınmadan önce gerçekleştirilmelidir. Simülasyon işlemleri sırasında da izleme yapılmalıdır. Sınıf A bölgesi, tüm müdahaleler, kısa süreli olaylar ve herhangi bir sistemde bozukluğunu yakalayabilecek ve uyarı sınırları aşıldığında alarmları başlatabilecek bir sıklıkta ve uygun numune boyutu ile izlenmelidir. Ürünün kendisinden kaynaklanan partikül veya damlacıkların oluşumu nedeniyle, dolum işlemi sürerken dolum noktasında 5,0 µm'ye eşit veya daha büyük partiküllerin düşük seviyelerinin gösterilmesinin her zaman mümkün olmadığı kabul edilmektedir.

10. Benzer bir sistemin, numune alma sıklığının azaltılabildiği Sınıf B bölgeleri için de kullanılması önerilmektedir. Partikül izleme sisteminin önemi, bitişik Sınıf A ve Sınıf B bölgeleri arasındaki ayrım etkinliğiyle belirlenmelidir. Sınıf B bölgesi, kontaminasyon seviyesindeki değişikliklerin ve sistemdeki herhangi bir bozukluğun tespit edilmesini sağlayacak sıklıkta ve uygun numune boyutu ile izlenmelidir; uyarı sınırlarının aşılması halinde alarmlar harekete geçirilmelidir.

11. Hava kaynaklı partikül izleme sistemleri; bağımsız partikül sayaçlarından, tek bir partikül sayacına dağıtım borusu ile bağlanmış sıralı erişimli numune alma noktası ağından veya bu ikisinin kombinasyonundan meydana gelebilir. Seçilen sistem öngörülen partikül boyutuna uygun olmalıdır. Uzaktan numune alma sistemleri kullanılıyorsa, boru uzunluğu ve boru içi tüm dirsek çapları partikül kayıpları bağlamında dikkate alınmalıdır. İzleme sistemi seçiminde, üretim işleminde kullanılan malzemelerden kaynaklanan canlı organizmalar gibi her türlü risk hesaba katılmalıdır.

12. İzleme amacı ile otomatik sistemler kullanılarak alınan numune boyutları, genellikle kullanılan sistemin numune alma hızının bir fonksiyonu olacaktır. Kullanılacak numune hacminin temiz oda ve temiz hava cihazlarının resmi sınıflandırmasıyla aynı olması gerekli değildir.

13. Sınıf A ve B bölgelerinde, 5.0 µm'den büyük partikül konsantrasyonu sayısının izlemesi, arızaların erken tespitine yönelik önemli bir teşhis aracı olduğundan özel bir önem taşımaktadır. Nadiren görülen 5.0 µm'den büyük partikül sayıları, elektronik gürültü, ışık yansımaları, rastlantı vb. nedenlerden dolayı yapılan hatalı sayımlardan kaynaklanabilir. Ancak ardışık veya düzenli olarak düşük seviyelerin bulunması, olası bir kontaminasyon durumunun bir göstergesidir ve bu durum incelenmelidir. Bu tür durumlar, HVAC sistemi ve dolum donanımındaki arızaları erkenden gösterebilir veya makine kurulumları ve rutin işlem sırasında yetersiz uygulamaların belirleyicisi olabilir.

14. Tabloda “dinlenme” durumu için verilen partikül sınırlarına, işlemlerin tamamlanmasından sonra insansız durumda 15-20 dakikalık (kılavuz değeri) kısa bir “temizlik” döneminden sonra ulaşılmalıdır.

15. Sınıf C ve D alanlarının işlem anında izlenmesi, kalite risk yönetimi ilkelerine göre yürütülmelidir. Gereklilikler ve alarm/eylem sınırları, yürütülen işlemlerin niteliğine bağlı olacaktır, ancak önerilen “temizlik periyodu”na ulaşılmalıdır.

16. Sıcaklık ve bağıl nem gibi diğer özellikler, ürüne ve gerçekleştirilen işlemlerine niteliğine bağlıdır. Bu parametreler, tanımlanan temizlik standartlarına engel olmamalıdır.

17. Çeşitli sınıflarda yürütülen işlem örnekleri, aşağıdaki tabloda verilmektedir (ayrıca bkz. madde 28 – 35):

Sınıf	Son kabında sterilize edilen ürünler için işlem örnekleri. (bkz. Madde28-30)
A	Olağanüstü derecede risk altında ürünlerin dolumu
C	Olağanüstü derecede risk altında çözeltilerin hazırlanması. Ürünlerin dolumu.
D	Çözeltilerin ve bileşenlerin takip eden doluma hazırlanması

Sınıf	Aseptik hazırlıklar için işlem örnekleri. (bkz. madde 31-35)
A	Aseptik hazırlık ve dolum.
C	Filtrelenecek çözeltilerin hazırlanması.
D	Yıkandıktan sonra bileşenlerin işlemleri

18. Aseptik işlemlerin gerçekleştirildiği yerlerde; açık hava petripleri, hacimsel hava ve yüzey numunesi alma (ör: swab ve kontak petripleri) gibi yöntemler kullanılarak izleme sıklaştırılmalıdır. İşlem anı için kullanılan numune alma yöntemleri, alan korumasına engel olmamalıdır. Bitmiş ürünün serbest bırakılmasına yönelik seri dokümantasyonu incelenirken izlemeden elde edilen sonuçlar dikkate alınmalıdır.

Kritik işlemlerden sonra yüzeyler ve personel izlenmelidir. Dışarıda üretim işlemlerinde, ek mikrobiyolojik izleme de gereklidir. Ör: sistem validasyonları, temizlik ve sanitizasyon işlemlerinden sonra.

19. İşlem sırasında temiz alanların mikrobiyolojik izlenmesi için önerilen sınırlar:

Sınıf	Mikrobiyal kontaminasyon için önerilen sınırlar (a)			
	Hava numunesi kob/m ³	Petri açma (çap 90 mm) kob/4 saat (b)	Swabla hazırlanmış petri (çap 55 mm) kob/plaka	Eldiven baskısı 5 parmak kob/eldiven
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notlar: (a) Bunlar, ortalama değerlerdir. (b) Herbir çökme kabı 4 saatten daha az maruz bırakılabilir (kob:koloni oluşturan birim).

20. Partikül ve mikrobiyolojik izleme sonuçları için uygun alarm ve eylem sınırları belirlenmelidir. Bu sınırlar aşılsa, çalışma prosedürleri düzeltici eylemleri tanımlamalıdır.

İzolatör Teknolojisi

21. İşlem alanlarında insan müdahalelerini en aza indirmek için izolatör teknolojisinin kullanılması, aseptik olarak üretilen ürünlerin çevreden kaynaklanan mikrobiyolojik kontaminasyon riskinde önemli bir azalmaya neden olabilir. İzolatör ve transfer cihazlarının birçok olası tasarımı vardır. İzolatör ve arka plan ortamı, ilgili alanlarda gereken hava kalitesini temin edilecek şekilde tasarlanmalıdır. İzolatörler, delinme ve sızıntıya daha çok veya daha az yatkın çeşitli malzemelerden yapılır. Transfer cihazları; tek veya çift kapılı tasarımlardan sterilizasyon mekanizmalarını birleştiren tamamen sızdırmaz sistemlere kadar çeşitlilik gösterebilir.

22. Malzemelerin, birimlerin içine ve dışına taşınması olası en büyük kontaminasyon kaynaklarından biridir. Laminar hava akımının bu gibi tüm cihazların çalışma alanında bulunmayabileceği kabul edilmesine rağmen, genel olarak izolatörün içindeki alan yüksek riskli uygulamalar için lokal bölgedir.

23. Arka plan ortamı için gereken hava sınıflandırması, izolatörün tasarımına ve uygulanmasına bağlıdır. Sınıflandırma kontrol edilmeli ve aseptik işlem için en az Sınıf D olmalıdır.

24. İzolatörler yalnızca uygun validasyondan sonra kullanıma sunulmalıdır. Validasyonda, izolatör içindeki ve dışındaki (arka plan) hava kalitesi, izolatör sanitizasyonu, transfer süreci ve izolatör bütünlüğü gibi izolatör teknolojisinin tüm kritik faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

25. İzleme, rutin olarak gerçekleştirilmeli ve sıkça yapılan izolatör ve eldiven/kolluk sisteminin sızdırmazlık testini içermelidir.

Üfleme/Dolum/Kapama Teknolojisi

26. Üfleme/dolum/kapama birimleri, sürekli bir işlemde, kapların tek bir otomatik makine ile bir termoplastik granülden oluşturulduğu, doldurulduğu ve daha sonra kapatıldığı, amaca bağlı kurulan makinelerdir. Etkin bir Sınıf A hava duşu ile donatılmış aseptik üretim için kullanılan üfleme/dolum/kapatma donanımı, Sınıf A/B kıyafetlerin kullanılması koşuluyla, en az Sınıf C bir ortamda kurulabilir. Bu ortam, dinlenme durumunda canlı ve cansız sınırlarıyla, işlem anında ise yalnızca canlı sınırıyla uyumlu olmalıdır. Son kabında sterilize edilen ürünlerin üretiminde kullanılan üfleme/dolum/kapatma donanımı, en az Sınıf D bir ortamda kurulmalıdır.

27. Bu özel teknoloji nedeniyle, en azından aşağıdakilere özel dikkat gösterilmelidir:

- Donanım tasarımı ve kalifikasyon,
- Yerinde temizlik ve yerinde sterilizasyon işlemlerinin validasyonu ve tekrarlanabilirliği,

- Donanımın yer aldığı temiz oda ortamının arka planı,
- Uygulayıcı eğitimi ve giyimi,
- Dolumun başlangıcından önce herhangi bir aseptik montajı da içermek üzere, donanımın kritik bölgesinde gerçekleştirilen müdahaleler.

Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler

28. Bileşenlerin ve pek çok ürünün hazırlanması; filtrasyon ve sterilizasyon için uygun, düşük mikrobiyal ve partiküler kontaminasyon riski sağlayan en az Sınıf D ortamında yapılmalıdır. Ürün yüksek veya olağanüstü mikrobiyal kontaminasyon riskinde kaldığında (ör: ürün mikrobiyal üremeyi etkin şekilde desteklediğinde veya sterilizasyon öncesinde uzun süre tutulması gerektiğinde veya çoğunlukla kapalı tanklarda işlenmemesi gerekiyorsa), hazırlık işlemi Sınıf C bir ortamda gerçekleştirilmelidir.

29. Son kabında sterilize edilen ürünlerin dolum işlemleri, en az Sınıf C bir ortamda gerçekleştirilmelidir.

30. Ürün ortamdaki kaynaklanan olağanüstü kontaminasyon riski altındaysa (örneğin dolum işlemi yavaş olduğunda veya kaplar geniş ağızlı olduğunda veya kapatma öncesinde birkaç saniyeden daha fazla hava ile temas ettiğinde), dolum işlemi en az Sınıf C arka planına sahip bir Sınıf A alanda gerçekleştirilmelidir. Merhem, krem, süspansiyon ve emülsiyonların hazırlık ve dolum işlemleri genellikle son kaplarında sterilize edilmeden önce, Sınıf C bir ortamda gerçekleştirilir.

Aseptik Hazırlama

31. Yıkama işleminden sonra bileşenler en azından Sınıf D bir ortamda işlem görmelidir. Steril başlangıç maddeleri ve bileşenlerin işlenmeleri, eğer süreç sonunda mikroorganizma tutucu bir filtre yardımıyla sterilizasyon veya filtrasyona tabi tutulmayacaklarsa, Sınıf B bir arka plana sahip Sınıf A bir ortamda yapılmalıdır.

32. Süreç sırasında steril olarak filtrelenecek çözeltilerin hazırlanması, Sınıf C bir ortamda yapılmalıdır. filtrelenecekse, malzeme ve ürünlerin hazırlanması, Sınıf B bir arka plana sahip Sınıf A bir ortamda yapılmalıdır.

33. Aseptik olarak hazırlanan ürünlerin işlenmesi ve dolumu, Sınıf B bir arka plana sahip Sınıf A bir ortamda yapılmalıdır.

34. Tapalamanın tamamlanmasından önce, liyofilizasyon işleminde olduğu gibi kısmen kapalı kapların taşınması, ya Sınıf B bir arka plana sahip Sınıf A bir ortamda yada kapalı taşıma tepsilerinde Sınıf B bir ortamda yapılmalıdır.

35. Steril merhem, krem, süspansiyon ve emülsiyonların hazırlık ve dolum işlemleri, ürün açık ortama maruz kalıyorsa ve ardından filtrelenecekse Sınıf B bir arka plana sahip Sınıf A bir ortamda yapılmalıdır.

Personel

36. Temiz alanlarda, gereken en az sayıda personel bulunmalıdır; bu durum özellikle aseptik işlemler sırasında önemlidir. Denetim ve kontroller, mümkün olduğunca temiz alanlar dışında yürütülmelidir.

37. Bu tür alanlarda çalıştırılan tüm personel (temizlik ve bakımla ilgili olanlar dahil), steril ürünlerin doğru şekilde üretimiyle ilişkili bilim dallarında düzenli eğitim almalıdır. Bu eğitimler hijyen ve mikrobiyolojinin temel unsurlarına atıfları içermelidir. Bu gibi eğitimleri almamış harici personelin (ör: bina ve bakım müteahhitleri gibi) içeri girmesi gerekiyorsa, talimatlara ve nezaret edilmelerine özel önem verilmelidir.

38. Mevcut üretim süreçlerinde kullanılanların dışında, hayvan doku malzemeleri veya mikroorganizma kültürlerinin işlemlerinde çalıştırılan personeller, çok sıkı ve açıkça tanımlanmış giriş prosedürleri izlenmediği sürece steril ürün alanlarına girmemelidirler.

39. Yüksek standartta personel hijyeni ve temizliği esastır. Steril tıbbi ürün üretiminde yer alan personele, kontaminant sayısında ve türünde anormal döküntülere yol açabilecek herhangi bir durumu rapor etmeleri için talimat verilmelidir. Bu gibi durumlar için düzenli sağlık kontrolleri istenir. Aşırı mikrobiyolojik tehlike arz eden personel için alınacak önlemlere bu iş için belirlenen yetkili bir kişi karar vermelidir.

40. Temiz alanlar içinde kol saati ve takı takılmamalı ve makyaj yapılmamalıdır.

41. Temiz alanların kontaminasyonunu veya temiz alanlara kontaminant taşınmasını en aza indirmek için, kıyafet değişimi ve yıkanma belirlenmiş yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.

42. Kıyafetler ve kalitesi, süreç ve çalışma alanı sınıfına uygun olmalıdır. Kıyafetler, ürünü kontaminasyondan koruyacak bir şekilde giyilmelidir.

43. Her bir sınıf için öngörülen kıyafet tanımları aşağıda verilmektedir:

- Sınıf D: Saçlar ve gerektiğinde sakal kapatılmalıdır. Genel bir koruyucu elbise ve uygun bir ayakkabı veya galoş giyilmelidir. Temiz alan dışından gelebilecek herhangi bir kontaminasyondan kaçınmak için uygun önlemler alınmalıdır.
- Sınıf C: Saçlar ve gerektiğinde sakal ve bıyık kapatılmalıdır. Yakası yüksek, bileklerden sıkılmış, tek veya iki parçalı elbise takımı ve uygun ayakkabı veya galoş giyilmelidir. Kıyafetler görünür şekilde lif veya partikül madde dökmemelidir.
- Sınıf A/B: Başlık saçları ve gerektiğinde bıyık ve sakalları tamamen çevrelemelidir. Bu başlık elbisenin yaka kısmının içerisine konmalıdır. Damlacık saçılmasını önlemek amacıyla bir yüz maskesi takılmalıdır. Uygun şekilde sterilize edilmiş, pudrasız kauçuk veya plastik eldiven ile sterilize veya dezenfekte edilmiş özel ayakkabılar giyilmelidir. Pantolon paçaları ayakkabının içine konmalı, kıyafet kolları ise eldiven içerisine konmalıdır. Koruyucu kıyafet görünür şekilde lif veya partikül madde dökmemeli ve vücuttan dökülen partikülleri tutmalıdır.

44. Dış ortam kıyafetleri, Sınıf B ve C odalara açılan soyunma odalarına getirilmemelidir. Sınıf A/B alanlardaki her bir çalışan için, her bir çalışma oturumunda temiz steril (sterilize edilmiş veya yeterince sanitize edilmiş) koruyucu kıyafetler sağlanmalıdır. İşlemler sırasında eldivenler düzenli olarak dezenfekte edilmelidir. Maske ve eldivenler en azından her çalışma oturumunda değiştirilmelidir.

45. Temiz alan kıyafetleri, daha sonra dökülebilecek ek kontaminatları üzerinde toplamayacak şekilde temizlenmeli ve işlem görmelidir. Bu işlemler yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır. Bu tür kıyafetler için ayrı bir yıkama tesisi tercih edilir. Kıyafetlerin uygun olmayan şekilde işlem görmesi, liflere zarar verecektir ve partikül dökülme riskini artırabilir.

Tesisler

46. Temiz alanlardaki tüm açık yüzeyler, partikül veya mikroorganizmaların dökülmesi veya birikmesini en aza indirmek ve temizlik ajanları ve dezenfektanların kullanıldığı yerlerde tekrarlanan uygulamalara imkan sağlamak için, pürüzsüz, su geçirmez ve çatlamamış özellikte olmalıdır.

47. Toz birikimini azaltmak ve temizliği kolaylaştırmak için, temizlenemez özellikte hiçbir girinti olmamalı ve en az sayıda çıkıntı, raf ve dolap ve donanım bulunmalıdır. Kapılar bu tür temizlenemez girintileri önleyecek şekilde tasarlanmalıdır; sürgülü kapılar bu nedenle tercih edilmeyebilir.

48. Asma tavanlar, üzerlerindeki boşluktan kaynaklanabilecek kontaminasyonu önlemek için yalıtılarak kapatılmalıdır.

49. Borular ve kanallar ve diğer yardımcı eşyalar girinti, kapanmamış açıklık ve temizlenmesi zor yüzeyler oluşturmayacak şekilde kurulmalıdır.

50. Aseptik üretim için kullanılan Sınıf A/B alanlarda lavabo ve boşaltma kanalları yasaklanmalıdır. Diğer alanlarda, makine veya lavabo ile boşaltma kanalları arasında hava frenleri yerleştirilmelidir. Daha düşük sınıftaki temiz oda zeminlerindeki boşaltma kanalları, geri akışı önlemek için kapanlar veya su contalarıyla donatılmalıdır.

51. Elbise değişim odaları, hava kilitli olarak tasarlanmalı ve kıyafet değişiminin farklı aşamalarının fiziksel ayrımını sağlayacak şekilde kullanılmalı ve böylece koruyucu elbiselerin mikrobiyal ve partiküler kontaminasyonunu en aza indirmelidir. Bu odalar filtrelenmiş hava ile etkin bir şekilde yıkanmalıdır (hava ile temizlenmelidir). Dinlenme durumunda elbise değişim odasının son aşaması çıkılacak alanla aynı sınıfta olmalıdır. Bazen temiz alanlara giriş ve çıkışlar için ayrı kıyafet değişim odalarının kullanılması istenebilir. Genel olarak el yıkama makineleri kıyafet değişim odalarının sadece ilk aşamasında bulunmalıdır.

52. Hava kilidinde bulunan her iki kapı eş zamanlı açılmamalıdır. Birden fazla kapının aynı anda açılmasını önlemek amacıyla bağlantılı bir kilitleme sistem veya görsel ve/veya sesli bir uyarı sistemi çalıştırılmalıdır.

53. Filtre edilmiş hava beslemesiyle, pozitif bir basınç ve daha düşük sınıftaki çevre alana tüm işlem koşulları altında göreceli hava akışı sağlanmalı ve alan etkin bir şekilde yıkanmalıdır (hava ile temizlenmelidir). Farklı sınıflarda bitişik odalar 10-15 paskal'lık (kılavuz değerleri) basınç farkına sahip olmalıdır. Ürünün veya ürünle temas halinde olan temizlenmiş bileşenlerin bulunduğu yakın çevredeki alanlar gibi en yüksek risk bölgesinin korunmasına özellikle dikkat edilmelidir. Patojenik, yüksek toksik, radyoaktif maddeler ile canlı viral veya bakteriyel malzemeler veya ürünler gibi bazı malzemelerin bulunduğu yerler için gerektiğinde, hava beslemeleri ve basınç farkları ile ilgili çeşitli tavsiyelerin değiştirilmesine ihtiyaç duyulabilir. Bazı işlemler için tesislerin dekontaminasyonu ve temiz alandan çıkan havanın işlemde geçirilmesi gerekli olabilir.

54. Hava akış düzeninin bir kontaminasyon riski oluşturmadığı gösterilebilmelidir. Örneğin hava akımıyla partikül oluşturan kişi, işlem veya makinelerden daha yüksek bir ürün risk bölgesine doğru partikül yayılmadığına dikkat edilmelidir.

55. Hava beslemesindeki arızayı gösterecek bir uyarı sistemi sağlanmalıdır. Basınç farklarının önemli olduğu alanlar arasında basınç farkı göstergeleri yerleştirilmelidir. Bu basınç farkları düzenli olarak kaydedilmeli veya ayrıca dokümanite edilmelidir.

Donanım

56. Bir taşıma bandı, sürekli olarak kendi kendini sterilize etmedikçe (ör: bir sterilizasyon tüneli içinde), Sınıf A veya B bir alan ile daha düşük hava temizliğindeki bir süreç alanı arasındaki bir bölme içinden geçmemelidir.

57. Donanım, tesisat ve hizmetler, uygulanabildiği kadarıyla işlem, bakım ve onarımların temiz alan dışından gerçekleştirebilecek şekilde tasarlanmalı ve kurulmalıdır. Eğer sterilizasyon gerekiyorsa, bu işlem mümkünse söz konusu donanımın tam olarak kurulumundan sonra gerçekleştirilmelidir.

58. Donanım bakımı temiz alan içinde yapıldığında, çalışma sırasında gerekli temizlik ve/veya aseptik standartlar sağlanamıyorsa, işlemlerin tekrar başlamasından önce bu alan temizlenmeli ve uygunsa dezenfekte ve/veya sterilize edilmelidir.

59. Su arıtma tesisleri ve dağıtım sistemleri, uygun kalitede güvenilir bir su kaynağı temin edecek şekilde tasarlanmalı, inşa edilmeli ve bakımı yapılmalıdır. Bunlar, belirlenen kapasitelerinin üzerinde çalıştırılmamalıdır. Enjeksiyonluk su, mikrobiyal üremeyi önleyecek şekilde üretilmeli, depolanmalı ve dağıtılmalıdır (ör: 70°C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta sabit sirkülasyon ile).

60. Sterilizatörler, hava işleme ve filtrasyon sistemleri, havalandırma ve gaz filtreleri, su sistemleri (arıtma, üretim, depolama ve dağıtım dâhil) gibi tüm donanımlar, validasyona ve planlanmış bakıma tabi tutulmalı ve yeniden kullanıma alınmaları onaylanmalıdır.

Sanitasyon

61. Temiz alanların sanitasyonu özellikle önemlidir. Bu alanlar yazılı bir programa göre ayrıntılı şekilde temizlenmelidir. Dezenfektanların kullanıldığı durumlarda birden fazla dezenfektan türü kullanılmalıdır. Dirençli suşların gelişimini tespit etmek amacıyla izleme programı yürütülmelidir.

62. Dezenfektanlar ve deterjanlar mikrobiyal kontaminasyon açısından izlenmeli, dilüsyonlar önceden temizlenmiş kaplar içerisinde saklanmalı, sterilize edilmedikleri sürece sadece belirli süreler boyunca saklanmalıdırlar. Sınıf A ve B alanlarında kullanılan dezenfektan ve deterjanlar kullanımdan önce steril olmalıdır.

63. Temiz alanların buharla (fumigasyon) dezenfeksiyonu, ulaşılamayan yerlerde mikrobiyolojik kontaminasyonu azaltmak için yararlı olabilir.

İşleme

64. Sterilizasyon öncesi aşamalar da dahil olmak üzere, tüm süreç aşamalarında kontaminasyonu en aza indirecek önlemler alınmalıdır.

65. Mikrobiyolojik kökenli tıbbi ürünler diğer tıbbi ürünlerin işlendiği alanlarda hazırlanmamalı veya dolumu yapılmamalıdır. Bununla birlikte, inaktif aşılar veya bakteriyel ekstraktlar, inaktivasyondan sonra diğer steril tıbbi ürünler ile aynı tesislerde doldurulabilir.

66. Aseptik işlemlerin validasyonu, besiyeri (media fill) kullanılan bir süreç simülasyon testini de içermelidir. Besiyeri seçimi, ürünün dozaj formuna, besiyerinin seçiciliğine, berraklığına, konsantrasyonuna ve sterilizasyona uygunluğuna dayalı olarak gerçekleştirilmelidir.

67. Süreç simülasyon testi rutin aseptik üretim sürecini mümkün olduğu kadar benzer şekilde yansıtmalı ve bir sonraki kritik üretim aşamalarının tamamını içermelidir. Bu test en kötü durum koşulları yanı sıra normal üretim sırasında ortaya çıktığı bilinen çeşitli müdahaleleri de göz önüne almalıdır.

68. Süreç simülasyon testleri, başlangıç validasyonu olarak her bir vardiya için ardışık üç yeterli test ile gerçekleştirilmeli ve belirlenen aralıklarla ve HVAC sistemi, donanım, süreç ve vardiya sayısında yapılan herhangi bir önemli değişiklikten sonra tekrarlanmalıdır. Normalde, süreç simülasyon testleri her bir vardiya ve süreç için yılda iki kez tekrarlanmalıdır.

69. Besiyeri (media fill) doluları için kullanılan kap sayısı, geçerli bir değerlendirme yapabilmek için yeterli olmalıdır. Küçük seriler için, besiyeri doluları için kullanılacak kap sayısı en azından ürün seri büyüklüğüne eşit olmalıdır. Hedef sıfır üreme olmalıdır ve aşağıdakiler uygulanmalıdır:

- Dolum 5000 birimden daha az olduğunda, kontamine herhangi bir birim tespit edilmemelidir.
- Dolum 5.000-10.000 birim arasında olduğunda:

a) Bir (1) kontamine birim olması, tekrar besiyeri dolumu düşünülmesi dâhil, bir inceleme ile sonuçlandırılmalıdır;

b) İki (2) kontamine birim olması, incelemenin ardından tekrar validasyon sebebi olarak düşünülür.

- Dolu 10.000 birimden fazla olduğunda:

a) Bir (1) kontamine birim inceleme ile sonuçlandırılmalıdır;

b) İki (2) kontamine birim olması, incelemenin ardından tekrar validasyon sebebi olarak düşünülür.

70. Herhangi bir yürütüm boyutu için, aralıklarla görülen mikrobiyal kontaminasyon olayları incelenmesi gereken düşük seviye kontaminasyonların göstergesi olabilir. Büyük hataların incelenmesi, son başarılı besiyeri dolumundan sonra üretilen serilerin sterilite güvenliği üzerindeki olası etkiyi kapsamalıdır.

71. Herhangi bir validasyonun süreçleri tehlikeye atmamasına dikkat edilmelidir.

72. Su kaynakları, su işleme donanımları ve işlenmiş su; kimyasal ve biyolojik kontaminasyon ve uygunsuz endotoksinler yönünden düzenli olarak izlenmelidir. İzleme sonuçlarına ve alınan önlemlere ait kayıtlar saklanmalıdır.

73. Temiz alanlar içerisindeki ve özellikle aseptik işlemler yürütülürken yapılan faaliyetler en az düzeyde tutulmalı ve aşırı hareketli faaliyetler nedeniyle fazla miktarda partikül ve organizma dökülmesini önlemek amacıyla personel hareketleri kontrol edilmeli ve sistemli olmalıdır. Ortamın sıcaklık ve nemi temiz alanlarda giyilen kıyafetlerin yapısı nedeniyle rahatsız edici yükseklikte olmamalıdır.

74. Başlangıç maddelerinin mikrobiyolojik kontaminasyonu en az düzeyde olmalıdır. İzleme sonucu bu konuda bir ihtiyaç oluşmuşsa, spesifikasyonlar mikrobiyolojik kalite gerekliliklerini de içermelidir.

75. Temiz alanlarda lif oluşturma eğilimindeki kap ve malzemeler en az düzeyde bulundurulmalıdır.

76. Uygun olan yerde, bitmiş ürünün partikül kontaminasyonunu en aza indirmek için önlemler alınmalıdır.

77. Bileşenler, kaplar ve donanım tekrar kontamine olmayacak şekilde, son temizlik sürecinden sonra işlem görmelidir.

78. Bileşenlerin, kapların ve donanımın yıkama ve kurutulması ile sterilizasyonu arasındaki süre ve bunların sterilizasyon ve kullanımı arasında süreler en aza indirilmeli ve saklama koşullarına uygun olarak bir zaman sınırına tabi olmalıdır.

79. Bir çözeltinin hazırlanmaya başlanması ile sterilizasyonu veya mikroorganizma tutucu bir filtreden süzülmesi arasındaki süre en aza indirilmelidir. Her bir ürün için, ürünün bileşimi ve öngörülen saklama yöntemini dikkate alan izin verilen bir azami süre belirlenmelidir.

80. Sterilizasyon öncesinde biyolojik yük izlenmelidir. Sterilizasyonun hemen öncesinde, kullanılacak yöntemin etkinliğine bağlı olan kontaminasyona dair çalışma sınırları olmalıdır. Biyolojik yük analizleri, hem aseptik olarak dolum yapılan ürünler hem de son kabında sterilize edilen ürünlerin her bir serisi üzerinde yapılmalıdır. Son kabında sterilize edilen ürünler için gereğinden fazla sterilizasyon parametrelerinin belirlendiği durumlarda, biyolojik yük sadece uygun programlanmış aralıklarla izlenebilir. Parametrik serbest bırakma sistemleri için, her bir seri üzerinde biyolojik yük analizi gerçekleştirilmeli ve üretim aşaması kontrol testi olarak değerlendirilmelidir. Uygun olan durumlarda endotoksin düzeyi izlenmelidir. Özellikle büyük hacimli damar içi sıvılar olmak üzere tüm çözeltiler, mümkünse dolumun hemen öncesinde yer alan mikroorganizma tutucu bir filtreden geçirilmelidir.

81. Aseptik çalışmanın yürütüldüğü temiz alanda ihtiyaç duyulan bileşenler, kaplar, donanım ve diğer tüm malzemeler sterilize edilmeli ve duvara gömülü çift kapılı sterilizatörlerden geçirilerek veya kontaminasyon oluşturmama hedefine ulaşan bir prosedür yoluyla temiz alana geçirilmelidir. Yanıcı olmayan gazlar, mikroorganizma tutucu filtrelerden süzülmalıdır.

82. Herhangi bir yeni prosedürün etkinliği valide edilmeli ve bu validasyon performans geçmişine dayanan programlı aralıklarla veya süreç veya donanımda önemli herhangi bir değişiklik yapıldığında doğrulanmalıdır.

Sterilizasyon

83. Tüm sterilizasyon süreçleri valide edilmelidir. Uygulanan sterilizasyon yöntemi Avrupa Farmakopesi'nin güncel baskısında tanımlanmamışsa veya basit bir sulu veya yağlı çözelti dışındaki bir ürün için kullanılmışsa özel önem gösterilmelidir. Mümkün olan durumlarda ısı ile sterilizasyon seçilecek yöntemdir. Her koşulda, sterilizasyon süreci pazarlama ve üretim izinlerine uygun olmalıdır.

84. Herhangi bir sterilizasyon süreci uygulanmadan önce ürün için uygunluğu ve işlenecek her bir yükleme türünün tüm kısımlarında istenen sterilizasyon koşullarına ulaşmadaki etkinliği, fiziksel ölçümler ve uygunsa biyolojik göstergeler ile gösterilmelidir. Sürecin validasyonu en azından yılda bir kez olmak üzere programlanmış aralıklarla ve donanımda önemli değişiklikler yapıldığı zamanlarda doğrulanmalıdır. Sonuçların kayıtları saklanmalıdır.

85. Etkin bir sterilizasyon için, malzemenin tamamı gerekli işleme tabi tutulmalı ve süreç buna ulaşıldığını garanti edecek şekilde tasarlanmalıdır.

86. Tüm sterilizasyon süreçleri için valide edilmiş yükleme şekilleri belirlenmelidir.

87. Biyolojik indikatörler, sterilizasyonun izlenmesi için bir ek yöntem olarak düşünülmelidir. Bunlar, üretici talimatlarına göre saklanmalı ve kullanılmalı ve kaliteleri pozitif kontroller ile kontrol edilmelidir. Biyolojik indikatörler kullanılırsa, bunlardan mikrobiyal kontaminasyon taşınımını önlemek için katı önlemler alınmalıdır.

88. Sterilize edilmiş ve sterilize edilmemiş ürünleri birbirinden ayırt edebilecek açık araçlar olmalıdır. Her bir sepet, tepsi veya diğer ürün veya bileşen taşıyıcılar, malzemenin ismi, seri numarası ve sterilize edilip edilmediklerini belirten bir indikatör ile açıkça etiketlenmelidir.

Uygulanabilir hallerde, bir serinin (veya alt serinin) sterilizasyon işleminden geçip geçmediğini göstermek için, otoklav bantları gibi indikatörler kullanılabilir. Ancak bunlar o seri parçasının gerçekten steril olduğuna dair güvenilir bir indikatör değildir.

89. Her sterilizasyon işlemi için sterilizasyon kayıtları tutulmalıdır. Bunlar, seri serbest bırakma prosedürünün parçası olarak onaylanmalıdır.

Isı ile Sterilizasyon

90. Her bir ısı ile sterilizasyon döngüsü, yeterince büyük bir ölçekteki bir zaman-sıcaklık çizelgesine veya uygun doğruluk ve hassasiyetteki uygun diğer donanımlarla kaydedilmelidir. Kontrol ve/veya kayıt için kullanılan sıcaklık proplarının konumu, validasyon sırasında belirlenmeli ve uygun durumda, aynı konumda yerleştirilmiş ikinci bir bağımsız sıcaklık probuna karşı kontrol edilmelidir.

91. Kimyasal veya biyolojik indikatörler de kullanılabilir, ancak fiziksel ölçümlerin yerini almamalıdır.

92. Sterilizasyon zaman diliminin ölçümüne başlamadan önce, yüklemenin tamamının gerekli sıcaklığa ulaşabilmesi için yeterli zaman verilmelidir. Bu zaman işlenecek her bir yükleme türü için ayrı ayrı tespit edilmelidir.

93. Bir ısı ile sterilizasyon döngüsünün yüksek sıcaklık aşamasından sonra, steril olmuş bir yüklemenin soğutma sırasında kontaminasyonuna karşı önlemler alınmalıdır. Sızıntı yapan herhangi bir kabin kullanım için onaylanmayacağı gösterilmedikçe, ürün ile temas eden her bir soğutma sıvısı veya gazı sterilize edilmelidir.

Nemli ısı

94. Süreci izlemek için sıcaklık ve basınç birlikte kullanılmalıdır. Kontrol aletleri normalde izleme aleti ve kayıt çizelgelerinden bağımsız olmalıdır. Bu uygulamalar için otomatik kontrol ve izleme sistemlerinin kullanıldığı durumlarda, kritik süreç gerekliliklerinin karşılandığını garanti etmek için bu sistemler valide edilmelidir. Sistem ve döngü hataları sistem tarafından kaydedilmeli ve uygulayıcı tarafından gözlemlenmelidir. Bağımsız sıcaklık göstergesinin ölçümleri sterilizasyon süresi boyunca rutin olarak kayıt çizelgesine karşı kontrol edilmelidir. Haznesinin alt tarafında başaltım kanalı bulunan sterilizatörler için, sıcaklığın tüm sterilizasyon süresi boyunca bu konumda da kaydedilmesi gerekebilir. Eğer vakum safhası döngünün bir parçası ise, haznede sık sık sızdırmazlık testleri yapılmalıdır.

95. Kapalı kaplardaki ürünler haricinde sterilize edilecek maddeler, havanın uzaklaşmasına ve buharın içeri işlemesine izin veren, fakat sterilizasyon sonrasında tekrar kontaminasyonu engelleyecek bir malzeme ile sarılmalıdır. Yüklemenin tüm kısımları istenilen sıcaklık ve istenilen süre ile sterilizasyon ajanı ile temas etmelidir.

96. Sterilizasyon için kullanılan buharın uygun kalitede olduğunu ve ürün veya donanımın kontaminasyonuna yol açacak düzeyde katkı maddesi taşımadığını garanti etmek için önem verilmelidir.

Kuru Isı

97. Kullanılan süreç, hazne içinde hava dolaşımını ve steril olmayan hava girişini önleyecek pozitif bir basıncın sürdürülmesini içermelidir. İçeriye giren tüm hava, bir HEPA filtreden geçirilmelidir. Bu süreçle aynı zamanda pirojenlerin uzaklaştırılması amaçlandığında, endotoksinlerin kullanıldığı koruma etkinlik testleri (challenge test) validasyonunun bir parçası olarak kullanılmalıdır.

Radyasyon ile Sterilizasyon

98. Radyasyon ile sterilizasyon esas olarak ısıya duyarlı malzeme ve ürünler için kullanılır. Pek çok tıbbi ürün ve bazı ambalaj malzemeleri radyasyona-duyarlıdır. Bu nedenle bu yöntem sadece ürün üzerinde zarar verici bir etkisinin olmadığı deneysel olarak doğrulandığında izin verilir. Ultraviyole ışınlaması, normalde kabul edilebilir bir sterilizasyon yöntemi değildir.

99. Sterilizasyon prosedürü süresince radyasyon dozu ölçülmelidir. Bu amaçla, ürünün kendisi tarafından alınan kantitatif bir doz ölçümü sunan, doz miktarından bağımsız doz ölçüm indikatörler (dozimetre) kullanılmalıdır. Dozimetreler, her bir ışınlayıcı içinde mutlaka bir dozimetre bulunmasını sağlayacak şekilde yükleme içerisine yeterli sayıda ve birbirlerine yeterli yakınlıkta yerleştirilmelidir. Plastik dozimetreler kullanıldığında bunlar, kalibrasyon zaman sınırlarının içinde kullanılmalıdır. Dozimetre absorbanları, radyasyona maruz kaldıktan sonraki kısa bir süre içinde okunmalıdır.

100. Biyolojik indikatörler ilave kontrol olarak kullanılabilir.

101. Validasyon prosedürleri ambalajlardaki yoğunluk değişimlerinin etkilerinin dikkate alındığını garanti etmelidir.

102. Malzeme işleme prosedürleri, radyasyona tabi tutulmuş ve tutulmamış malzemeler arasındaki karışıklığı önlemelidir. Radyasyona tabi tutulan ve tutulmayan ambalajların ayırt edilmesini sağlamak için, her bir ambalajın üzerinde radyasyona duyarlı renk diskleri kullanılabilir.

103. Toplam radyasyon dozu, önceden belirlenmiş bir zaman diliminde uygulanmalıdır.

Etilen Oksit ile Sterilizasyon

104. Bu yöntem, sadece başka hiç bir yöntem uygulanabilir olmadığında kullanılmalıdır. Süreç validasyonu sırasında, bu yöntemin ürün üzerinde herhangi bir zararlı etki oluşturmadığı ve gazdan arındırma için verilen koşul ve sürenin, gaz kalıntısı ve reaksiyon ürünlerini ürün veya malzemenin türüne göre belirlenmiş olan kabul edilebilir sınırlara indirdiği gösterilmelidir.

105. Gaz ile mikrobiyal hücreler arasında doğrudan temas esastır. Kristal veya kurumuş proteinler gibi maddeler içerisinde kapalı kalması mümkün organizmaların varlığından kaçınmak için önlemler alınmalıdır. Ambalaj malzemelerinin yapısı ve miktarı süreci önemli ölçüde etkileyebilir.

106. Gaza maruz bırakılmadan önce, malzemeler süreç tarafından ihtiyaç duyulan nem ve sıcaklık ile dengeye getirilmelidir. Bunun için gereken süre, sterilizasyondan önceki sürenin en az düzeyde tutulması gerekliliği ile dengelenmelidir.

107. Her bir sterilizasyon döngüsü, yükleme içerisinde dağıtılmış uygun sayıda test parçası kullanılarak uygun biyolojik indikatörler ile izlenmelidir. Bu şekilde elde edilen bilgiler seri kayıtlarının bir bölümünü oluşturmaktadır.

108. Her bir sterilizasyon döngüsü için, döngünün tamamlanması için gereken süre; süreç sırasında hazne içindeki basınç, sıcaklık ve nem ile birlikte kullanılan gaz konsantrasyonu ve kullanılan toplam gaz miktarı ile ilgili kayıtlar da tutulmalıdır. Basınç ve sıcaklık, döngü süresince bir çizelge üzerinde kayıt edilmelidir. Bu kayıt(lar) seri kayıtlarının bir bölümünü oluşturmaktadır.

109. Sterilizasyon sonrasında yükleme, gaz kalıntıları ve reaksiyon ürünlerinin belirlenmiş seviyeye inmesini sağlamak için havalandırılan koşullarda kontrollü bir şekilde saklanmalıdır. Bu süreç valide edilmelidir.

Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Tıbbi Ürünlerin Filtrasyonu

110. Son kabında sterilizasyonunun mümkün olduğu durumlarda, yalnızca filtrasyon yeterli görülmez. Mevcut olan sterilizasyon yöntemleri ile ilgili olarak, buhar sterilizasyonu tercih edilmelidir. Eğer ürün son kabında steril edilemiyorsa çözeltiler veya sıvılar, ağırlıklı gözenek boyutu 0,22 mikron (veya daha az) olan veya en azından eşdeğer mikroorganizma tutma özelliği olan steril bir filtreden süzülerek önceden sterilize edilmiş bir kap içine süzülebilir. Bu tür filtreler, bakteri ve mantarların çoğunu uzaklaştırabilir fakat tüm virüs veya mikoplazmaları uzaklaştırılmaz. Filtrasyon işleminin belirli derecede ısı uygulaması ile tamamlanmasına dikkat edilmelidir.

111. Filtrasyon yönteminin diğer sterilizasyon süreçleri ile karşılaştırıldığında olası ek riskleri nedeniyle, dolundan hemen önce, steril edilmiş başka bir mikroorganizma tutucu filtre ile ikinci bir filtrasyon işlemi tavsiye edilebilir. Son steril filtrasyon, dolum noktasına mümkün olduğunca yakın bir yerde gerçekleştirilmelidir.

112. Filtrelerin lif dökülme özelliği en alt düzeyde olmalıdır.

113. Steril edilen filtrenin bütünlüğü (integrite), kullanımdan önce onaylanmalı ve kullanımdan hemen sonra kabarcıklanma noktası (bubble point), yayılman akış (diffusive flow) veya basınç tutma (pressure hold) testi gibi uygun bir yöntem ile doğrulanmalıdır. Bilinen hacimdeki dökme (bulk) çözeltinin filtre edilmesi için geçen zaman ve kullanılacak filtrenin iki tarafındaki basınç farkı validasyon sırasında belirlenmeli ve rutin üretim süreci sırasında bu değerlerdeki önemli herhangi bir farklılık kaydedilmeli ve araştırılmalıdır. Bu kontrollerin sonuçları seri kayıtlarına dâhil edilmelidir. Kritik gaz ve hava filtrelerinin bütünlüğü (integrite) kullanımdan sonra doğrulanmalıdır. Diğer filtrelerin bütünlüğü uygun aralıklarla doğrulanmalıdır.

114. Aynı filtre bu şekilde bir kullanımı valide edilmedikçe, bir çalışma gününden daha fazla kullanılmamalıdır.

115. Filtre, ürünün bileşimindeki önemli maddeleri üründen uzaklaştırarak veya ürün içine madde salarak ürünü etkilememelidir.

Steril Ürünlerin Kapatılması

116. Kısmi olarak tapalanan liyofilize şişeler tapaları tam olarak yerleştirilene kadar her aşamada Sınıf A koşulları altında tutulmalıdır.

117. Ürün kapları, uygun şekilde valide edilmiş yöntemler ile kapatılmalıdır. Ergime (füzyon) ile kapatılan kaplar (ör: cam veya plastik ampuller gibi), % 100 bütünlük (integrite) testine tabi olmalıdır. Diğer kapların numuneleri uygun prosedürlere göre bütünlük (integrite) açısından kontrol edilmelidir.

118. Aseptik olarak doldurulan şişelerin kap kapama sistemi, alüminyum kapak tapalı şişeler üzerine sıkılıncaya kadar tam olarak bütün değildir. Bu sebeple kapakların sıkılması, tapa yerleştirildikten sonra mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmelidir.

119. Şişe kapaklarını sıkımda kullanılan donanım çok miktarda cansız partikül oluşturabileceğinden, bu donanım yeterli şekilde havalandırılan ayrı bir alana yerleştirilmelidir.

120. Şişe kapama, sterilize edilmiş kapaklar kullanılarak aseptik süreç gibi veya aseptik bölge dışında temiz süreç olarak gerçekleştirilebilir. İkinci yaklaşımın kullanıldığı durumda, şişeler aseptik işlem alanından çıkış noktasına kadar Sınıf A koşulları ile korunmalı ve daha sonra tapalanan şişeler kapakları sıkılına kadar Sınıf A hava beslemesi ile korunmalıdır.

121. Tapasız ve hatalı tapalanmış şişeler kapak takma işleminden önce reddedilmelidir. Kapatma alanında insan müdahalesi gerekiyorsa, şişelerle doğrudan teması önlemek ve mikrobiyal kontaminasyonu en aza indirmek için uygun teknoloji kullanılmalıdır.

122. Erişim kısıtlama bariyerleri ve izolatörler, istenen koşulların garanti edilmesinde ve kapama işlemine doğrudan insan müdahalesinin en aza indirilmesinde faydalı olabilir.

123. Vakum altında kapatılan kaplar, bu vakumun sürdürülebilirliği açısından, uygun ve önceden belirlenmiş bir süre sonunda test edilmelidir.

124. Parenteral ürün doldurulmuş kaplar, dışardan gelen kontaminasyon veya diğer hatalar yönünden tek tek incelenmelidir. İnceleme görsel olarak yapılırsa, bu inceleme uygun ve kontrollü aydınlatma ve arka plan koşulları altında yapılmalıdır. İncelemeyi gerçekleştiren uygulayıcılar, gözlük kullanıyorsa gözlükleri ile beraber, düzenli olarak görme muayenesinden geçmeli ve inceleme sırasında sık sık ara vermelerine izin verilmelidir. Diğer inceleme yöntemlerinin kullanıldığı durumlarda, süreç valide edilmeli ve kullanılan donanımın performansı aralıklı olarak kontrol edilmelidir. Sonuçlar kaydedilmelidir.

Kalite Kontrol

125. Bitmiş ürüne uygulanan sterilite testi sadece, sterilitenin garanti edildiği bir dizi kontrol önleminin sonuncusu olarak kabul edilmelidir. Test, ilgili ürün(ler) için valide edilmelidir.

126. Parametrik serbest bırakmaya izin verilen durumlarda, tüm üretim sürecinin validasyonuna ve izlenmesine özel önem verilmelidir.

127. Sterilite testi için alınan numuneler tüm seriyi temsil edebilmelidir, ancak özellikle en yüksek kontaminasyon riskine sahip seri bölümlerinden alınmış olanlar numuneler dâhil edilmelidir. Örneğin;

a) Aseptik olarak doldurulan ürünler için, seri başlangıcı ve sonundakiler ile önemli bir müdahaleden sonra dolumu yapılan kaplardan alınan numuneler dâhil edilmelidir.

b) veya son kaplarında ısı ile steril edilen ürünler için, yüklemenin olası en soğuk bölümünden numune alınmasına önem verilmelidir.

EK-4

VETERİNER İMMÜNOLOJİK ÜRÜNLER DIŞINDAKİ VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERİNİN ÜRETİMİ

Not: Bu ek, ayrı bir ekin konusu olan veteriner immünojenik ürünler hariç olmak üzere, 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik kapsamına giren tüm veteriner tıbbi ürünler için geçerlidir.

Veteriner ilaçlı premiks üretimi

Bu paragrafların amaçları kapsamında,

- *İlaçlı yem maddesi*, Her hangi bir tıbbi ürünün (Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik kapsamındaki veteriner ilaçlı premiks) herhangi bir yeme katılmasıyla elde edilen pazarlamaya hazır ve hayvanlarda yem olması amaçlanan herhangi ilaç-yem karışımıdır.

- *Veteriner ilaçlı premiks*, daha sonra ilaçlı yem maddesi üretiminde kullanılmak üzere önceden hazırlanmış veteriner tıbbi ürününü ifade eder.

1. Veteriner ilaçlı premiks üretiminde, böcekleri ve kemirgenleri cezbetmesi olası çok büyük miktarda bitkisel madde kullanımını gerektirir. Bina ve tesisler, bu riski azaltacak şekilde tasarlanmalı, donatılmalı ve işletilmeli (bakınız 3.4) ve aynı zamanda düzenli bir zararlı (haşere) kontrol programına tabi olmalıdır.

2. Premiksler için dökme (bulk) malzeme üretimi sırasında çok büyük miktarda toz oluşması nedeniyle, mümkün olan her durumda çapraz kontaminasyondan kaçınma ve temizliğin kolaylaştırılması (3.14 madde) ihtiyacına özel önem verilmelidir (ör: kapalı taşıma sistemleri ve toz ekstraksiyon sistemlerinin kurulumu yoluyla). Ancak, bu tür sistemlerin kurulması üretim alanlarının düzenli temizlenme gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

3. Etkin içeriğin/içeriklerin stabilitesi üzerinde istenmeyen önemli bir etki yaratması olası süreç aşamaları (ör: pelet üretiminde buhar kullanımı) seriler arasında bir örneklik sağlanacak şekilde gerçekleştirilmelidir.

4. Premikslerin, mümkünse ana üretim tesisinin bir parçası olmayan ayrılmış alanlarda yapılması göz önünde bulundurulmalıdır. Alternatif olarak, bu gibi ayrılmış alanlar diğer üretim alanlarının kontaminasyon riskini en aza indirmek için bir koruma bölgesi ile çevrelenmelidir.

Ektoparazitlerin Üretimi

5. 3.6'ya istisna olarak, hayvanlarda harici uygulamaya yönelik ektoparazitler veteriner tıbbi ürünler kapsamındadır ve pazarlama iznine tabi olup kampanya esaslı olarak çalışan pestisitlere özel alanlarda üretilebilir ve dolumu yapılabilir. Ancak, diğer kategorilere ait veteriner tıbbi ürünler bu tür alanlarda üretilmemelidir.

6. Çapraz kontaminasyonu önlemek için valide edilmiş uygun temizlik prosedürleri uygulanmalı ve veteriner tıbbi ürünün bu kılavuza uygun şekilde güvenle depolanmasını sağlayacak adımlar atılmalıdır.

Penisilin içeren veteriner tıbbi ürünlerinin retimi

7. Penisilinlerin veteriner tıpta kullanımı, hayvanlarda insanlarla aynı aşırı duyarlılık riskleri sergilemez. Atlar ve köpeklerde aşırı duyarlılık vakaları bildirilmiş olmasına rağmen belirli türler için zehirli olan başka malzemeler de vardır (r: atlarda iyonofor antibiyotikler). Bu tür ürünlerin ayrılmış, yarı-sınırlandırılmış tesislerde üretilmesine yönelik gerekliliklerin uygulanması (madde 3.6) istenilen bir durum olmasına rağmen, o üretim yerinin sadece veteriner tıbbi ürün üretimi için ayrılmış tesisler olması durumunda uygulanmayabilir. Fakat apraz kontaminasyondan ve çalışan güvenliğine ilişkin her türlü riskten kaçınmak için kılavuza uygun olarak gerekli tüm önlemler alınmalıdır. Bu tür durumlarda, penisilin içeren ürünler bir kampanya esaslı olarak üretilmeli ve üretim sonrasında valide edilmiş uygun dekontaminasyon ve temizlik prosedürleri uygulanmalıdır.

Numunelerin saklanması (Madde 1.4 viii ve 6.14)

8. Özellikle premiksler gibi bazı veteriner tıbbi ürünlerin son ambalaj hacminin çok büyük olması nedeniyle, üreticilerin ürünün her bir serisinden numune saklamasının mümkün olmayabileceği kabul edilmektedir. Ancak, üreticiler her bir seriden yeterli miktarda temsili numunenin kılavuza uygun şekilde alındığını ve saklandığını garanti etmelidir.

9. Tüm durumlarda, saklama için kullanılan kaplar ürünün piyasaya sunulduğu birincil pazar kaplarıyla aynı malzemedan yapılmış olmalıdır.

Steril veteriner tıbbi rnler

10. Bakanlık tarafından kabul edilen durumlarda, son kabında sterilize edilen veteriner tıbbi rnler, “Ek-1 Steril Tıbbi rnlerin üretilmesi”nde gerekli kılınan sınıftan daha düşük bir sınıfa tabi bir temiz bir alanda üretilbilir, fakat bu alan en azından Sınıf D bir ortam olmalıdır.

EK-5

VETERİNER İMMÜNOLOJİK ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

İlke

Veteriner immünolojik ürünlerin üretimi, kalite güvence sisteminin uygulanması ve değerlendirilmesi sırasında önem verilmesi gereken özel niteliklere sahiptir.

Hayvan türleri ve bunlarla ilişkili patojenik etken sayısının çok fazla olması nedeniyle, üretilen veteriner tıbbi ürünlerin çeşitliliği çok geniş ancak üretim hacmi genellikle düşüktür. Bu sebeple üretimde kampanya esaslı çalışma yaygındır. Ayrıca, üretimin kendine has doğası gereği (kültür aşamaları, son kabında sterilizasyon eksikliği vb.) bu tür ürünler kontaminasyon ve çapraz kontaminasyona karşı çok daha iyi korunmalıdır. Üretimde patojenik veya egzotik biyolojik etkenlerin kullanıldığı durumlarda aynı zamanda çevre de özellikle korunmalı ve bu biyolojik etkenlerin insanlar için patojenik olması durumunda çalışanların korunması için özel önlemler alınmalıdır.

Yukardaki faktörler, veteriner immünolojik ürünlerin doğasında var olan değişiklikler ve özellikle ürün hakkında yeterli bilgi sağlayan son ürün kalite kontrol testlerindeki göreceli yetersizliklerle birlikte, kalite güvence sisteminin rolünün son derece önemli olduğunu göstermektedir. GMP kılavuzunda belirtilenler kadar aşağıdaki GMP hususlarının kontrolünün sürdürülmesi gerekliliğine önemle vurgulanmalıdır. Özellikle, GMP'nin çeşitli konularının (donanım, tesisler, ürün vb.) izlenmesiyle elde edilen verilerin titizlikle değerlendirilmesi ve uygun eyleme öncülük eden bilinçli kararların alınması ve kaydedilmesi önemlidir.

Personel

1. Veteriner immünolojik ürünlerin üretildiği alanlarda çalışan tüm personele (temizlik ve bakımla ilgili olanlar dâhil) hijyen ve mikrobiyoloji konusunda eğitim ve bilgi verilmelidir. Personel çalıştıkları ürünlere özel ilave eğitim almalıdır.

2. Üretimde yer alan sorumlu personel; bakteriyoloji, biyoloji, biyometri, kimya, immünoloji, tıp, parazitoloji, eczacılık, farmakoloji, viroloji ve veteriner hekimlik alanların bazıları veya tümünde resmi olarak eğitilmiş olmalı ve ayrıca çevre koruma önlemlerine ilişkin yeterli bilgileri olmalıdır.

3. Personel, üretimde kullanılan biyolojik etkenlerden kaynaklanabilecek olası enfeksiyonlara karşı korunmalıdır. İnsanlarda hastalığa sebep olduğu bilinen biyolojik etkenler söz konusuysa etkenle veya deney hayvanlarıyla çalışan personelin enfeksiyondan korunması için gerekli önlemler alınmalıdır.

Personel gerektiğinde aşılanmalı ve tıbbi muayeneye tabi tutulmalıdır.

4. Biyolojik etkenlerin personel yoluyla taşınarak üretim tesisi dışına çıkmasını engellemek için yeterli önlemler alınmalıdır. Biyolojik etkenin türüne bağlı olarak, bu önlemler üretim

alanından ayrılmadan önce kıyafetlerin tamamen değiştirilmesi ve zorunlu duş almayı içerebilir.

5. Veteriner immünolojik ürünler için, personel yoluyla kontaminasyon veya çapraz kontaminasyon riski özellikle önemlidir.

Personel yoluyla kontaminasyonun önlenmesi, üretim sürecinin farklı aşamaları süresince uygun koruyucu kıyafetlerin kullanılmasını sağlayan bir dizi önlem ve prosedür ile elde edilmelidir.

Üretimde yer alan personel yoluyla çapraz kontaminasyonun engellenmesi, kontaminasyon riskini ortadan kaldıran uygun önlemler alınmadıkça bir alandan diğerine geçilemeyeceğini garanti eden bir dizi önlem ve prosedür ile elde edilmelidir. Bir iş günü içinde personel, canlı mikro organizmalarla kontaminasyon riski olasılığı bulunan veya hayvanların bulunduğu bir alandan diğer ürün veya organizmaların işlendiği alanlara geçmemelidir. Bu gibi geçişler önlenemiyorsa, bu tür üretimde yer alan personel, kıyafet ve ayakkabı değiştirilmesi ve gerektiğinde duş alınmasını da içeren açıkça tanımlanmış dekontaminasyon prosedürlerini takip etmelidir.

Son 12 saat içerisinde açık devre işlemlerde organizmaların işlem görmediği sınırlanmış bir alana, kapatılmış ve yüzeyleri dekontamine edilmiş üretim kaplarındaki kültürleri kontrol etmek için giren bir personelin, bu kültürdeki organizmalar egzotik olmadığı sürece kontaminasyon riski oluşturduğu söylenemez.

Tesisler

6. Tesisler, ürün ve çevreye olan risklerin her ikisinin de kontrolünü sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.

Bu durum; sınırlandırılmış, temiz, temiz/sınırlandırılmış veya kontrollü alanların kullanılması ile başarılabilir.

7. Canlı biyolojik etkenler sınırlandırılmış alanlarda işlem görmelidir. Sınırlandırma seviyesi mikro organizmanın patojenitesi ve egzotik olarak sınıflandırılıp sınıflandırılmadığına bağlı olmalıdır (genetik değiştirilmiş mikro-organizmaların kullanımı ve genetiği değiştirilmiş organizmaların çevreye kasıtlı olarak bırakılması gibi diğer ilgili mevzuat ayrıca uygulanır).

8. İnaktive edilmiş biyolojik etkenler temiz alanlarda muamele edilmelidir. Temiz alanlar ayrıca, çok hücreli organizmalardan izole edilmiş enfekte olmayan hücrelerin ve bazı durumlarda filtrasyonla sterilize edilmiş besiyerlerinin işlenmesi için de kullanılmalıdır.

9. Daha sonra sterilize edilmeyen ürün veya bileşenlerin dahil olduğu açık devre işlemler, Sınıf B bir alan içindeki laminar hava akımlı çalışma istasyonlarında (Sınıf A) yürütülmelidir.

10. Canlı biyolojik etkenlerle çalışılan diğer faaliyetler (kalite kontrol, araştırma ve teşhis hizmetleri vb.) üretim faaliyetleri ile aynı binada gerçekleştiriliyorsa uygun şekilde sınırlandırılmalı ve ayrılmalıdır. Sınırlandırma seviyesi biyolojik etkenin patojenitesi ve egzotik olarak sınıflandırılıp sınıflandırılmadığına bağlı olmalıdır. Teşhis faaliyetleri

yürütüldüğü durumlarda yüksek patojenitesi bulunan organizmaların ortaya çıkma riski bulunur. Bu nedenle, Sınırlandırma seviyesi bu tür tüm risklerin üstesinde gelecek yeterlikte olmalıdır. Sınırlandırma aynı zamanda, kalite kontrol veya diğer faaliyetlerin gerçekleştirildiği binaların üretim için kullanılan binalara yakın olması halinde bile gerekebilir.

11. Sınırlandırılmış tesisler, kolaylıkla dezenfekte edilebilmeli ve aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

a) Dış ortama doğrudan hava çıkışın olmaması,

b) Negatif basınçta bir hava ile havalandırma. Hava, HEPA filtrelerden geçirilerek dışarı atılmalı ve aynı alanda ilave HEPA filtre kullanıldığı durumlar haricinde resirküle edilmemelidir. (bu koşul normalde aynı alan için resirküle edilen havanın normal HEPA filtre beslemesine yönlendirilmesiyle sağlanır). Bununla birlikte, alanlar arası hava resirkülasyonuna, havanın iki egsoz HEPA filtresinden (bunlardan birincisi bütünlük (integrite) yönünden sürekli izlenir) geçirilmesi ve bu filtrenin bozulması halinde egsoz havasının güvenli bir şekilde dışarı atılması için yeterli önlemler bulunması şartıyla izin verilebilir,

c) Egzotik organizmaların işlenmesi için kullanılan üretim alanlarından gelen hava, seri bağlı 2 takım HEPA fitreden geçirilerek atılmalı ve üretim alanlarından atılan hava resirküle edilmemelidir,

d) Sterilizatör, biyogeneratör vb. den gelen kontamine yoğuşma suyu dâhil sıvı atıkların toplanması ve dezenfeksiyonu için bir sistem. Hayvan karkasları dâhil katı atıklar uygun şekilde dezenfekte edilmeli, sterilize edilmeli veya yakılmalıdır. Kontamine filtreler güvenli bir yöntem kullanılarak uzaklaştırılmalıdır,

e) Hava kilidi olarak tasarlanan, kullanılan ve gerektiğinde yıkama ve duş olanakları ile donatılan kıyafet değiştirme odaları. Hava basıncı farklılıkları, çalışma alanı ile dış ortam arasında hiçbir hava akımı veya bu alan dışında giyilen dış kıyafetlere hiçbir kontaminasyon riski olmayacak şekilde olmalıdır.

f) Donanım geçişleri için bir hava kilidi sistemi, (bu sistem çalışma alanı ile dış ortam arasında hiçbir kontamine hava akışı olmayacak şekilde veya hava kilidi içindeki donanımın hiçbir kontamine olma riski olmayacak şekilde inşa edilir) Hava kilitleri, içinden geçirildiği malzemelerin yüzeyinin etkin bir şekilde dekontaminasyonuna izin verecek boyutta olmalıdır. Kapı kilitleri üzerinde, dekontaminasyon işleminin etkili olması için yeterli zaman sağlayacak bir zamanlama cihazı bulunmasına dikkat edilmelidir.

g) Çoğu durumda, atık malzemelerin güvenli bir şekilde uzaklaştırılması ve steril unsurların içeri alınması için çift kapılı otoklav bariyeri.

12. Donanım geçişi ve kıyafet değiştirme odaları, birden fazla kapının aynı zamanda açılmasını engelleyecek bir kilitleme sistemine veya uygun diğer sistemlere sahip olmalıdır. Kıyafet değiştirme odaları, çalışma alanıyla aynı standartta filtrelenmiş hava ile beslenmeli ve çalışma alanından bağımsız, yeterli hava sirkülasyonu sağlayan hava boşaltma olanakları ile donatılmalıdır. Donanım geçiş odaları da normalde aynı şekilde havalandırılmalıdır, ancak havalandırılmayan geçiş odaları veya sadece besleme havası ile donatılmış olanlar da kabul edilebilir.

13. Hücre kültürü, besiyeri hazırlanması, virüs kültürü gibi kontaminasyona yol açması muhtemel üretim işlemleri ayrı ayrı alanlarda yapılmalıdır. Hayvanlar ve hayvansal ürünler uygun tedbirler alınarak işleme alınmalıdır.

14. Özellikle dezenfeksiyona dirençli biyolojik etkenlerle (ör: spor oluşturan bakteriler) çalışılan üretim alanları ayrılmalı ve bu biyolojik etkenler inaktif olana kadar bu özel amaç için tahsis edilmelidir.

15. Harmanlama ve sonrasındaki dolum işlemleri hariç, bir üretim alanında aynı anda sadece tek bir biyolojik etkenle çalışılmalıdır.

16. Üretim alanları kampanya dönemleri arasında valide yöntemler kullanılarak dezenfeksiyona izin verecek şekilde tasarlanmalıdır.

17. Biyolojik etkenlerin üretimi, tamamen kapatılmış ve ısı ile sterilize edilmiş donanım kullanılması ve bütün bağlantıların da kurulumdan sonra ve bozulmadan önce ısı ile sterilize edilmeleri şartıyla kontrollü alanlarda gerçekleştirilebilir. Bağlantıların az sayıda olması ve uygun aseptik tekniklerin kullanılması şartıyla ve kaçak riski bulunmuyorsa, bunların lokal laminar hava akımında yapılması kabul edilebilir. Bağlantıların bozulmasından önce kullanılan sterilizasyon parametreleri kullanılan organizma için valide edilmelidir. Farklı ürünler aynı alandaki farklı biyogeneratörlere, kazayla çapraz kontaminasyon riski olmaması şartıyla yerleştirilebilir. Fakat genellikle sınırlandırma için özel gerekliliklere tabi organizmalar özel olarak bu tür ürünler için tahsis edilmiş alanlarda olmalıdır.

18. Üretim için amaçlanan veya üretimde kullanılan hayvanların tutulduğu barınaklara uygun sınırlandırma ve/veya temizlik önlemleri sağlanmalıdır ve bu barınaklar diğer hayvanların tutulduğu barınaklarından ayrılmalıdır.

Kalite kontrol çalışmalarında patojenik biyolojik etkenlerin kullanıldığı hayvanların tutulduğu barınaklar yeterince sınırlandırılmalıdır.

19. Üretim alanlarına giriş yetkili personelle sınırlandırılmalıdır. Açık ve net yazılı prosedürler uygun şekilde ilan edilmelidir.

20. Tesislere ilişkin tüm dokümanlar üretim yeri ana dosyasında kolaylıkla ulaşılabilir olmalıdır.

Üretim alanı ve binalar, içlerinde işlem gören biyolojik ajanların yanı sıra bütün odaların kullanım amaçları ve koşullarını doğru şekilde belirleyen yeterli ayrıntılarla (planlar ve yazılı açıklamalar ile) tanımlanmalıdır. Personel ve ürün akış yönü açıkça işaretlenmelidir.

Hayvan barınakları veya üretim yerinin diğer bölgelerinde barındırılan hayvanlar tanımlanmalıdır.

Aynı zamanda üretim alanı yakınında yürütülen faaliyetler de gösterilmelidir.

Sınırlanmış ve/veya temiz alan tesislerinin planları havalandırma sistemini (giriş ve çıkışları, filtreler ve bunların özelliklerini, bir saatteki hava değişim sayısını ve basınç

farklarını gösteren) tanımlamalıdır. Bu planlar hangi basınç farklarının basınç göstergesi ile izleneceğini göstermelidir.

Donanım

21. Kullanılan donanım, her bir ürünün üretimi için özel gereklilikleri karşılayacak şekilde tasarlanmalı ve kurulmalıdır.

Donanım kullanıma girmeden önce kalifiye edilmeli ve valide edilmeli ve sonrasında düzenli olarak bakımı yapılmalı valide edilmelidir.

22. Donanım, uygun yerlerde, biyolojik etkenlerin tatmin edici birincil sınırlandırmasını garanti etmelidir.

Donanım, uygun yerlerde, kolay ve etkili dekontaminasyon ve/veya sterilizasyon işlemlerine izin verecek şekilde tasarlanmalı ve kurulmalıdır.

23. Biyolojik etkenlerin birincil sınırlandırılması için kullanılan kapalı donanım, herhangi bir sızıntı veya damlacık ve aerosol oluşumunu engelleyecek şekilde tasarlanmalı ve kurulmalıdır.

Gaz giriş ve çıkışları, yeterli sınırlandırmayı sağlamak amacıyla sterilizasyon sağlayan hidrofobik filtrelerin kullanımı gibi yöntemler ile korunmalıdır.

Malzeme girişi ve uzaklaştırılması sterilize edilebilir kapalı bir sistem kullanılarak veya mümkünse uygun bir laminar hava akışında gerçekleştirilmelidir.

24. Donanım gerektiğinde kullanımdan önce, tercihen basınçlı kuru buharla, uygun şekilde sterilize edilmelidir. Donanımın yapısı gereği buharla sterilizasyon kullanılmıyorsa diğer yöntemler de kabul edilebilir. Masaüstü santrifüj ve su banyosu gibi ayrı aletleri göz ardı etmemek önemlidir.

Saflaştırma, ayırma veya konsantrasyon için kullanılan donanım en azından farklı ürünlerin kullanımları arasında sterilize veya dezenfekte edilmelidir. Donanım yaşam döngüsünün belirlenmesi için, kullanılan sterilizasyon yöntemlerinin donanım etkinliği ve doğruluğu üzerindeki etkisi çalışılmalıdır.

Tüm sterilizasyon işlemleri valide edilmelidir.

25. Donanım, farklı organizmaların veya ürünlerin birbirine karışmasını engelleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Boru, vana ve filtreler işlevlerine göre tanımlanmalıdır.

Enfekte ve enfekte olmayan kaplar ve ayrıca farklı organizma veya hücreler için genellikle farklı etüvler kullanılmalıdır. Birden fazla organizma veya hücre türü taşıyan etüvler, sadece yalıtım, yüzeylerin dekontaminasyonu ve kapların ayrılmasına ilişkin yeterli adımlar atılmışsa kabul edilebilir. Kültür tankları vb. tek tek etiketlenmelidir. Aletlerin temizlik ve dezenfeksiyonu özellikle zordur ve özel dikkat gerektirir.

Biyolojik etken veya ürünlerin saklanması için kullanılan donanım, olası herhangi bir karışmayı önleyecek şekilde tasarlanmalı ve kullanılmalıdır. Saklanan tüm parçalar açıkça ve belirsizliğe yer bırakmayacak şekilde etiketlenmeli ve sızdırmaz kaplar içinde tutulmalıdır. Hücre ve organizma tohum stokları gibi öğeler ayrılmış donanımlarda saklanmalıdır.

26. Isı kontrolü gerektiren donanımlar gibi ilişkili donanımlar, kayıt ve/veya alarm sistemleri ile desteklenmelidir.

Arızalardan kaçınmak için, kayıt edilen verilerin eğilim (trend) analizi ile birlikte koruyucu bir bakım sistemi uygulanmalıdır.

27. Liyofilizasyon cihazlarının yüklenmesi uygun bir temiz/sınırlandırılmış alan gerektirir.

Liyofilizasyon cihazları yakın çevresini kontamine eder. Bu yüzden, tek uçlu dondurarak liyofilizasyon cihazları için, temiz oda aynı organizmayı içermediği sürece sonraki üretim serisi alana alınmadan önce dekontamine edilmelidir ve çift kapılı liyofilizasyon cihazları temiz bir alanda açılmadığı sürece her bir döngüden önce sterilize edilmelidir.

Liyofilizasyon cihazlarının sterilizasyonu 24üncü maddeye göre yapılmalıdır. Kampanya esaslı çalışma durumunda, en azından her bir kampanya dönemi sonrasında sterilize edilmelidirler.

Hayvanlar ve hayvan barınakları

28. Hayvan barınakları, bakım ve karantina için genel şartlar 13.12.2011 tarih ve 28141 sayılı resmi gazetede yayımlanan “Deneysel Ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah Ve Korunmasına Dair Yönetmelik” ve bu yönetmeliğin uygulama talimatı ile belirlenmiştir.

29. Hayvan barınakları diğer üretim tesislerinden ayrı olmalıdır ve uygun şekilde tasarlanmalıdır.

30. Üretim için kullanılan hayvanların sağlık durumları tanımlanmalı, izlenmeli ve kayıt edilmelidir. Bazı hayvanlar (ör: Spesifik Patojen Free sürüler) diğer mevzuatta tanımlanan şekilde işlem görmelidir.

31. Hayvanlar, biyolojik etkenler ve gerçekleştirilen testler, herhangi bir karışıklık riskini önlemek ve tüm olası tehlikeleri kontrol etmek için bir tanımlama sistemine tabi olmalıdır.

Dezenfeksiyon-Atıkların imhası

32. Dezenfeksiyon ve/veya katı ve sıvı atıkların imhası, veteriner immünolojik ürünlerin üretiminde özellikle önemli olabilir. Bu nedenle, bunların validasyonu veya kalifikasyonları yanı sıra çevrenin kontaminasyonundan kaçınmayı hedefleyen prosedür ve donanımlara özel önem verilmelidir.

Üretim

33. Ürün çeşitliliğinin fazla olması, veteriner immünolojik ürünlerinin üretiminde genellikle çok fazla aşama olması ve biyolojik süreçlerin doğası nedeniyle, valide edilmiş işletim

sistemlerine bağı kalınmasına, tüm üretim aşamalarının sürekli izlenmesine ve üretim aşaması kontrollere özel önem verilmelidir.

Buna ek olarak, başlangıç maddeleri, besiyeri ve tohum lot sisteminin kullanımına özel önem verilmelidir.

Başlangıç maddeleri

34. Başlangıç maddelerinin uygunluğu yazılı spesifikasyonlarda açıkça tanımlanmalıdır. Bunlar; tedarikçi, üretim yöntemi, coğrafi köken ve maddenin elde edildiği hayvan türüne ilişkin ayrıntıları içermelidir. Mikrobiyolojik kontroller özellikle önemlidir.

35. Başlangıç maddelerinin test sonuçları spesifikasyonlarla uyumlu olmalıdır. Testlerin uzun bir süre alması durumunda (ör: SPF sürülerinden alınan yumurtalar), analitik kontrol sonuçları alınmadan önce başlangıç maddelerinin işlenmesi gerekli olabilir. Bu gibi durumlarda, bitmiş ürünün serbest bırakılması, başlangıç maddelerinden tatminkâr test sonuçları alınmasına bağlıdır.

36. Kaynağın uygunluğunun ve gerekli kalite kontrol testlerinin kapsamının değerlendirilmesi için tedarikçinin kalite güvence sistemi bilgisine özel önem verilmelidir.

37. Mümkün olan yerlerde, ısı ile sterilizasyon başlangıç maddelerinin sterilizasyonu için tercih edilen yöntemdir. Gerektiğinde ışınlama gibi valide edilmiş diğer yöntemler de kullanılabilir.

Besiyeri

38. Besiyerinin istenen özellikteki üremeyi destekleme yeteneği önceden uygun şekilde valide edilmelidir.

39. Besiyeri tercihen yerinde veya hat üzerinde sterilize edilmelidir. Isı ile sterilizasyon tercih edilen yöntemdir. Steril biyogeneratörlere giren gazlar, besiyeri, asitler, alkaliler, köpük gidericiler ve diğer maddelerin kendileri de steril olmalıdır.

Tohum lot ve hücre bankası sistemi

40. Tekrarlanan alt kültürler veya generasyon sayısının artmasından kaynaklanabilecek istenmeyen özellik kaymalarını önlemek için; mikroorganizma ve hücre-doku kültürü ile veya embriyo ve hayvanlarda çoğaltma ile elde edilen veteriner immünolojik ürünlerin üretimi bir tohum lot veya hücre bankası sistemine dayanmalıdır.

41. Tohum lot veya hücre bankası ile bitmiş ürün arasındaki generasyon sayısı (ikilenmeler, pasajlar) pazarlama izni dosyası ile uyumlu olmalıdır.

42. Tohum lotları ve hücre bankaları, kontaminantlar yönünden yeterli şekilde tanımlanmalı (karakterize edilmeli) ve test edilmelidir. Yeni tohum lotlarına ilişkin kabul kriterleri belirlenmelidir. Tohum lotları ve hücre bankaları, kontaminasyon riski ve değişimi (başkalaşma) en aza indirecek şekilde oluşturulmalı, saklanmalı ve kullanılmalıdır. Tohum lotu ve hücre bankasının oluşturulması sırasında, aynı alanda veya aynı kişi tarafından eş

zamanlı olarak başka hiç bir canlı veya enfeksiyöz malzeme (ör: virüs veya hücre hatları) işlem görmemelidir.

43. Tohum lotu ve hücre bankasının oluşturulması; tohum lotu ve hücre bankasını ve mümkünse bunlarla çalışan personel ve dış devreyi koruyacak için uygun bir ortamda gerçekleştirilmelidir.

44. Tohum maddesinin kökeni, şekli ve saklama koşulları tam olarak tanımlanmalıdır. Tohumlar ve hücrelerin stabilitesi ve geri kazanıma ilişkin kanıtlar sunulmalıdır. Saklama kapları hava geçirmez şekilde (hermetik) kapatılmalı, açıkça etiketlenmeli ve uygun sıcaklıkta saklanmalıdır. Saklama koşulları uygun şekilde izlenmelidir. Bir sayım defteri (envanter) tutulmalı ve her bir kap bu defterde açıklanmalıdır.

45. Sadece yetkili personelin bu maddelerle işlem yapmasına izin verilmeli ve bu işlemler sorumlu bir kişinin gözetiminde yapılmalıdır. Farklı tohum lotları veya hücre bankaları, karışıklık veya çapraz kontaminasyonu önleyecek şekilde saklanmalıdır. Tohum lotları ve hücre bankalarının ayrılması ve parçaların ayrı yerlerde saklanması, tümünü kaybetme riskini en aza indirmek amacıyla tercih edilmelidir.

İşletim ilkeleri

46. Üretim süreçleri boyunca damlacık oluşumu ve köpük üretiminden kaçınılmalı veya en aza indirilmelidir. Damlacık oluşumuna sebep olabilecek santrifüj ve harmanlama işlemleri canlı organizmaların taşınmasını önlemek için, uygun bir sınırlı veya temiz/sınırlı alanda gerçekleştirilmelidir.

47. Kaza ile dökülen malzemeler (özellikle canlı organizmalar) hızlı ve güvenli bir şekilde ele alınmalıdır. Her bir organizma için valide edilmiş dekontaminasyon önlemleri bulunmalıdır. Bir bakteri türünün farklı suşları veya çok benzer virüslerin olduğu yerlerde, ilgili etken/etkenlerin dirençlerini önemli derece değiştirebileceğine inanmak için sebep olmadıkça süreç bunlardan sadece bir tanesi için valide edilmelidir.

48. Steril besiyeri, kültürler veya ürünler gibi malzemelerin transferini içeren işlemler mümkünse önceden sterilize edilmiş kapalı sistemlerde gerçekleştirilmelidir. Bunun mümkün olmadığı yerlerde, transfer işlemleri laminar hava akımı çalışma istasyonları ile korunmalıdır.

49. Besi yeri veya kültürlerin biyogeneratörlere veya diğer tanklara eklenmesi, kontaminasyon oluşmamasını garanti etmek için özenle kontrol edilen koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Kültürlerin eklenmesi sırasında tankların doğru şekilde bağlandığını garanti etmeye özen gösterilmelidir.

50. Gereken yerlerde (ör: bir veya daha fazla fermentör tek bir alan içindeyse) numune alma-ekleme portları ve bağlantılar (bağlantıdan sonra, ürün akışından önce ve bağlantının kaldırılmasından önce tekrar) buharla sterilize edilmelidir. Diğer durumlarda, portların kimyasal dezenfeksiyonu ve bağlantıların laminar hava akımı ile korunması kabul edilebilir.

51. Donanım, cam malzeme, ürün kaplarının dış yüzeyleri ve diğer benzer malzemeler sınırlandırılmış bir alandan başka bir alana taşınırken valide edilmiş bir yöntem kullanılarak dezenfekte edilmelidir (bakınız 47). Seri dokümantasyonu özel bir problem olabilir. GMP standartlarında çalışmalara izin verecek en az sayıda gerekli doküman alana girmeli ve çıkmalıdır. Dökülme veya aerosol yoluyla olanlar gibi kontaminasyon açıksa veya ilgili organizma egzotikse, evraklar bir donanım geçiş alanı yoluyla yeterince dezenfekte edilmeli veya bilgiler fotokopi veya faks gibi araçlar üzerinden transfer edilmelidir.

52. Yumurtaların hasat edilmesinden (harvesting) sonra arta kalan kalıntılar, tek kullanımlık kültür kapları, istenmeyen kültürler veya biyolojik etkenler gibi katı veya sıvı atıklar sınırlandırılmış alandan çıkarılmadan önce en iyi şekilde sterilize veya dezenfekte edilirler. Bununla birlikte, bazı durumlarda kapalı kaplar veya borulama sistemleri gibi seçenekler de uygun olabilir.

53. Dokümanlar dâhil bir üretim odasına giren madde ve malzemeler, sadece üretimle ilgili olan madde ve malzemelerin sunulduğunu garanti etmek için dikkatle kontrol edilmelidir. Oda içinde birikim oluşmaması amacıyla, bir odaya giren madde veya malzemelerin çıkanlarla uyumlu olmasını sağlayacak bir sistem bulunmalıdır.

54. Bir temiz alana veya temiz/sınırlandırılmış alana girecek ısıya dayanıklı madde ve malzemeler, çift kapılı otoklav veya kuru hava fırını yoluyla alınmalıdır. Isıya dayanıksız maddeler ve malzemeler içerisinde dezenfekte edilecekleri karşılıklı kilitli kapıları bulunan bir hava kilidinden geçerek giriş yapılmalıdır.

55. İnkübasyon süresince kontaminasyon veya karışıklıktan kaçınmak için önlemler alınmalıdır. İnkübatörler için temizlik ve dezenfeksiyon prosedürü bulunmalıdır. İnkübatör içindeki kaplar dikkatli ve açık bir şekilde etiketlenmelidir.

56. Harmanlama ve sonrasındaki dolun işlemleri hariç (veya tamamen kapalı sistemler kullanıldığı zaman) bir üretim odasında aynı anda sadece tek bir canlı biyolojik etken işlem görmelidir. Üretim odalarında, farklı canlı biyolojik etkenlerle çalışma durumunda her bir etkenle çalışmadan sonra etkin bir şekilde dezenfeksiyon uygulanmalıdır.

57. Canlı etken taşıyan ürünler, inaktive edici bir madde eklenerek ve yeterli karıştırma ile birlikte inaktive edilmelidir. İnaktivasyon kabının tüm iç yüzeyinin son kültür/inaktive edici madde karışımı ile ıslatılması amacıyla kolayca alt üst edilmesini ve karıştırılmasını sağlayacak büyüklük ve şekilde olmadığı sürece, karışım belirli bir süreden sonra ikinci bir steril tanka aktarılmalıdır.

58. İnaktif ürün içeren tanklar, canlı biyolojik etkenlerin bulunduğu alanlarda açılmamalı ve numune alınmamalıdır. İnaktif ürünlerin daha sonraki tüm süreç işlemleri Sınıf A-B temiz alanlarda veya inaktif ürünler için ayrılmış kapalı donanımla gerçekleştirilmelidir.

59. Sterilizasyon, dezenfeksiyon, virüs uzaklaştırılması ve inaktivasyon yöntemlerinin validasyonuna özel önem gösterilmelidir.

60. Dolum, üretimi takiben mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Dökme (bulk) ürün kapları, doluma kadar uygun şekilde mühürlenmeli, uygun şekilde etiketlenmeli ve belirlenmiş sıcaklık koşulları altında saklanmalıdır.

61. Dolumdan sonra kapların bütünlüğü (integrite) ve uygun şekilde kapandığını garanti edecek için bir sistem bulunmalıdır.

62. Canlı biyolojik etkenleri içeren viallerin kapaklanması (capping), diğer ürünlerin kontaminasyonunu veya canlı etkenlerin diğer alanlara veya dış çevreye kaçmamasını garanti edecek şekilde gerçekleştirilmelidir.

63. Son kapların dolumu ile etiketlenmesi-ve ambalajlanması arasında çeşitli sebeplerle bir gecikme olabilir. Etiketsiz kapların saklanması karışıklıkların önlenmesi ve uygun saklama koşullarını sağlamak için prosedürler belirlenmelidir. Isıya dayanıksız veya ışığa duyarlı ürünlerin saklanmasına özel önem gösterilmelidir Saklama sıcaklıkları belirlenmelidir.

64. Üretimin her bir aşaması için, ürün verimi, bu süreçten beklenen verimle uyumlu olmalıdır. Önemli tüm tutarsızlıklar araştırılmalıdır.

Kalite kontrol

65. Üretim aşaması kontrolleri, veteriner biyolojik ürünlerin kalitesinin sürekliliğini sağlanmasında önemli özel bir rol oynar. Kalite açısından çok önemli olan ancak bitmiş ürünlere uygulanamayan bu kontroller (ör: virüs uzaklaştırılması) üretimin uygun bir üretim aşamasında gerçekleştirilmelidir.

66. Bir seri kontrolünün tekrarlanmasına veya doğrulanmasına izin vermek için, ara ürün numunelerinin yeterli miktarda ve uygun depolama koşullarında saklanması gerekebilir.

67. Bir üretim süreci boyunca verilerin sürekli izlenmesi için bir gereklilik olabilir. Ör: fermantasyon süresince fiziksel parametrelerin izlenmesi.

68. Biyolojik ürünlerin sürekli kültürle üretimi yaygın bir uygulamadır ve bu tür bir üretim yönteminden kaynaklanan kalite kontrol gerekliliklerine özel bir önem gösterilmelidir.

EK-8

BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN NUMUNE ALINMASI

İlke

Numune alma, bir serinin sadece küçük bir kısmının alındığı önemli bir işlemdir. Tüm seri üzerindeki geçerli sonuçlar, seriyi temsil etmeyen numunelerle gerçekleştirilen testlere dayalı olamaz. Bu nedenle doğru numune alınması kalite güvence sisteminin temel bir parçasıdır.

Not:

Numune alınması, GMP kılavuzu 6. Bölüm 6.11-6.14 maddelerde ele alınmaktadır. Bu ek, başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinden numune alınmasına ilişkin ek bilgiler vermektedir.

Personel

1. Numune alan personel, doğru numune alınmasıyla ilişkili konularda başlangıç ve daha sonra sürekli eğitimler almalıdır. Bu eğitim şu konuları kapsamalıdır:

- Numune alma planları,
- Yazılı numune alma prosedürleri,
- Numune alma için kullanılan yöntem ve donanımlar,
- Çapraz kontaminasyon riskleri,
- Kararsız ve/veya steril maddeler hakkında alınacak önlemler,
- Malzeme, kap ve etiketlerin görsel görünümünün dikkate alınmasının önemi,
- Beklenmeyen veya olağandışı tüm durumların kaydedilmesinin önemi.

Başlangıç Maddeleri

2. Normalde, bir başlangıç maddesi serisinin tamamının tanımlanması, sadece tüm kaplardan tek tek numune alınması ve her bir numune üzerinde bir tanımlama testinin gerçekleştirilmesi halinde sağlanabilir. Ancak başlangıç maddesi kaplarından hiçbirinin yanlış etiketlenmediğini garanti eden valide edilmiş bir prosedürün oluşturulduğu durumlarda kapların sadece bir kısmından numune alınmasına izin verilir.

3. Bu validasyonda en azından aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Başlangıç maddesi üreticisi ve tedarikçisinin yapısı ve durumu ile bunların İlaç Endüstrisi GMP gerekliliklerine ilişkin anlayışları,
- Başlangıç maddeleri üreticisinin Kalite Güvence sistemi,
- Başlangıç maddelerinin üretildiği ve kontrol edildiği üretim koşulları,
- Başlangıç maddesinin ve içinde kullanılacağı veteriner tıbbi ürünün yapısı.

Bu tür bir sistem altında, gelen her bir başlangıç maddesi kabının tanımlama testinden muaf tutulmasını sağlayan valide edilmiş bir prosedürün kabul edilmesi aşağıdaki durumlar için mümkündür:

- Tek ürün üreten üretici veya fabrikadan gelen başlangıç maddeleri,
- Bir güvenilirlik geçmişinin olduğu ve üreticinin Kalite Güvence sisteminde alıcı (tıbbi ürün üreticisi) veya resmi bir akredite kuruluş tarafından yapılan düzenli denetimlerin bulunması halinde, doğrudan bir üreticiden veya üreticinin mühürlü kabında gelen başlangıç maddeleri.

Aşağıdaki şartlarda, tatminkar düzeyde bir validasyon prosedürü hazırlanması mümkün değildir;

- Üretim kaynağı bilinmeyen veya denetlenmeyen yerlerden komisyoncular gibi aracılar yoluyla sağlanan başlangıç maddeleri,
- Parenteral ürünlerde kullanılacak başlangıç maddeleri.

4. Bir başlangıç maddesi serisinin kalitesi, seriyi temsil eden numunelerin alınması ve test edilmesi ile değerlendirilebilir. Bu amaçla tanımlama testi için alınan numuneler kullanılabilir. Seriyi temsil edebilecek numunelerin hazırlanması amacıyla alınacak numune sayısı istatistiksel olarak belirlenmeli ve bir numune alma planında belirtilmelidir. Bir karışım numunesi oluşturmak için harmanlanacak farklı numunelerin sayısı; başlangıç maddesinin yapısı, tedarikçi bilgisi ve karışım numunesinin homojenitesi dikkate alınarak belirlenmelidir.

Ambalaj Malzemesi

5. Ambalaj malzemelerine ilişkin numune alma planında en azından aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- Satın alınan miktar,
- Gerekli kalite düzeyi,
- Malzemenin yapısı (ör: birincil ambalaj malzemeleri ve/veya basılı ambalaj malzemeleri),
- Üretim yöntemleri
- Denetimler sonunda ambalaj malzemesi üreticisinin Kalite Güvence sistemine ilişkin elde edilmiş bilgiler.

Alınacak numune sayısı istatistiksel olarak belirlenmeli ve numune alma planında belirtilmelidir.

EK-9

SIVI, KREM VE MERHEMLERİN ÜRETİMİ

İlke

Sıvı, krem ve merhemler, üretim sırasında özellikle mikrobiyal ve diğer kontaminasyonlara duyarlı olabilir. Bu yüzden, herhangi bir kontaminasyonu önlemek amacıyla özel önlemler alınmalıdır.

Tesisler ve Donanım

1. Ürünü kontaminasyondan korumak amacıyla, süreç işlemleri ve taşımada kapalı sistemlerin kullanılması tavsiye edilir. Ürün veya temiz kapların açık ortama maruz kaldığı üretim alanları, filtre edilmiş havayla etkin şekilde havalandırılmalıdır.
2. Tank, kaplar, boru tesisatı ve pompalar, kolaylıkla temizlenebilecek ve gerektiğinde sanitize edilebilecek şekilde tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir. Donanım tasarımı özellikle kalıntıların birikebileceği ve mikrobiyal üremeyi destekleyebilecek ölü noktaları veya alanları en az düzeyde içermelidir.
3. Cam malzemenin kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ürün ile temas eden parçalar için genellikle yüksek kalitedeki paslanmaz çelik tercih edilen malzemedir.

Üretim

4. Üretimde kullanılan suyun kimyasal ve mikrobiyolojik kalitesi belirlenmeli ve izlenmelidir. Mikrobiyolojik üreme riskinden kaçınmak amacıyla, su sistemlerinin bakımına dikkat edilmelidir. Su sistemlerinin herhangi bir yolla kimyasal sanitizasyonundan sonra, sanitizasyon maddesinin etkin biçimde ortamdan uzaklaştırılmasını sağlamak için valide edilmiş bir yıkama prosedürü izlenmelidir.
5. Tankerlerle gelen dökme (bulk) malzemelerin kalitesi, dökme (bulk) ürün depolama tanklarına aktarılmadan önce kontrol edilmelidir.
6. Malzemeler borular vasıtasıyla aktarılırken doğru hedeflere gönderildiğini garanti etmek için özen gösterilmelidir.
7. Ürün veya temiz kapların ortama açık olduğu alanlara, mukavva veya tahta palet gibi lif veya diğer kontaminantları dökmesi olası malzemeler sokulmamalıdır.
8. Dolum sırasında; karışım, süspansiyon gibi ürünlerin homojenitesini sürdürmeye özen gösterilmelidir. Karıştırma ve dolum süreçleri valide edilmelidir. Dolum sürecinin başlangıcında, duraklamalardan sonra ve süreç sonunda homojenitenin sürdüğünü garanti etmek için özel önem gösterilmelidir.
9. Bitmiş ürünün hemen ambalajlanmayacağı durumlarda, azami saklama süresi ve saklama koşulları belirlenmeli ve bunlara bağlı kalınmalıdır.

EK-11

BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

İlke

Bu ek, GMP ile düzenlenen bir faaliyetin parçası olarak kullanılan tüm bilgisayarlı sistem türlerine uygulanır. Bilgisayarlı sistem, belirli işlevleri birlikte yerine getiren yazılım ve donanım bileşenlerinin bir takımıdır.

Uygulama valide edilmelidir; bilgi teknolojileri (BT) altyapısı kalifiye edilmelidir.

Bilgisayarlı sistemin elle yürütülen bir işlemin yerini alması durumunda, ürün kalitesi, süreç kontrolü veya kalite güvencede bu değişiklikten dolayı hiçbir düşüş ortaya çıkmamalıdır. Toplam süreç riskinde herhangi bir artış olmamalıdır.

Genel

1. Risk Yönetimi

Risk yönetimi, bilgisayarlı sistemlerin yaşam döngüsü boyunca insan ve hayvan güvenliği, veri bütünlüğü ve ürün kalitesi dikkate alınarak uygulanmalıdır. Risk yönetim sisteminin bir parçası olarak validasyon ve veri bütünlüğü kontrollerinin kapsamı ile ilgili kararlar, bilgisayarlı sistemlerin kanıtlanmış ve dokümanite edilmiş risk değerlendirmesine dayanmalıdır.

2. Personel

Süreç sahibi, sistem sahibi, Sorumlu Yönetici ve bilgi teknolojisi personeli gibi ilgili tüm personel yakın işbirliği içinde olmalıdır. Tüm personel kendilerine verilen görevleri gerçekleştirmek için uygun nitelik, erişim düzeyi ve tanımlanmış sorumlulukları sahip olmalıdır.

3. Tedarikçiler ve Hizmet Sağlayıcılar

3.1 Bir bilgisayar sisteminin veya ilişkili hizmetlerin temini, kurulumu, yapılandırılması, bütünleştirilmesi, valide edilmesi, bakımının yapılması (ör: uzaktan erişim yoluyla), değiştirilmesi ve korunması veya veri işlenmesi amacıyla üçüncü taraflar (ör: tedarikçiler, servis sağlayıcılar) kullanıldığında, üretici ve üçüncü kişiler arasında resmi sözleşme olmalı ve bu sözleşmelerde üçüncü tarafların sorumluluklarını gösteren açık ifadeler içermelidir. Bilişim teknolojisini bölümleri benzer şekilde düşünülmelidir.

3.2 Bir tedarikçinin yetkinliği ve güvenilirliği bir ürün veya hizmet sağlayıcısını seçerken kilit etkenlerdendir. Denetim ihtiyacı, bir risk değerlendirmesine dayanmalıdır.

3.3 Ticari kullanıma hazır ürünlerle verilen dokümanlar, kullanıcı isteklerinin karşılandığını kontrol etmek için yetkili kullanıcılar tarafından incelenmelidir.

3.4 Yazılım ve uygulanan sistemlerin tedarikçi veya geliştiricilerine ilişkin kalite sistemi ve denetim bilgileri talep edildiğinde denetçilerin erişimine hazır bulunmalıdır.

Proje Aşaması

4. Validasyon

4.1 Validasyon dokümanları ve raporları yaşam döngüsünün ilgili adımlarını içermelidir. Üreticiler, standartlarını, protokollerini, kabul kriterlerini, prosedürlerini ve kayıtlarını risk değerlendirmesine dayalı olarak kanıtlayabilmelidir.

4.2 Validasyon dokümanları değişiklik kontrol kayıtlarını (uygulanabilirse) ve validasyon süreci boyunca gözlenen tüm sapmalara ilişkin raporları içermelidir.

4.3 İlgili tüm sistemlerin ve bunların GMP işlevlerinin (envanter) güncel bir listesi mevcut olmalıdır.

Kritik sistemler için, fiziksel ve mantıksal düzenlemeleri ayrıntılandıran güncel bir sistem tanımlaması, diğer sistem veya süreçlerle veri akışları ve arayüzler, herhangi bir donanım ve yazılımın ön gerekliliği ve güvenlik önlemleri mevcut olmalıdır.

4.4 Kullanıcı İstekleri Spesifikasyonu, bilgisayar sistemlerinin gerekli işlevlerini tanımlamalı ve dokümante edilmiş risk değerlendirme ve GMP etkisine dayanmalıdır. Kullanıcı istekleri yaşam döngüsü boyunca izlenebilir olmalıdır.

4.5 Yetkili kullanıcı, sistemin uygun bir kalite yönetim sistemine göre geliştirilmesini sağlayacak tüm makul adımları atmalıdır. Tedarikçi uygun şekilde değerlendirilmelidir.

4.6 Sipariş edilen veya müşteri isteğine göre değiştirilen bilgisayar sistemlerinin validasyonu için, sistemin tüm yaşam döngüsü aşamalarına ilişkin kalite ve performans önlemlerinin resmi değerlendirmesi ve raporlanmasını sağlayan uygun bir süreç olmalıdır.

4.7 Uygun test metotları ve test senaryolarının kanıtı ortaya konulmalıdır. Özellikle sistem (süreç) parametre sınırları, veri sınırları ve hata düzeltme göz önünde bulundurulmalıdır. Otomatik test araçları ve test ortamları dokümante edilmiş yeterlilik değerlendirmelerine sahip olmalıdır.

4.8 Veriler başka bir veri formatına veya sistemine taşınırsa validasyon, bu geçiş işlemi süresince verilerin değer ve/veya anlam açısından değişmediğine dair kontrolleri kapsamalıdır.

İşletim Aşaması

5. Veriler

Diğer sistemlerle elektronik olarak veri değişimi yapan bilgisayar sistemleri, riskleri en aza indirmek amacıyla, doğru ve güvenli veri girişi ve işlenmesi için uygun dâhili kontrolleri içermelidir.

6. Doğruluk Kontrolleri

Elle girilen kritik veriler için, verilerin doğruluğu üzerinde ek bir kontrol olmalıdır. Bu kontrol ikinci bir kullanıcı veya valide edilmiş elektronik araçlarla gerçekleştirilebilir. Bir sisteme yanlışlıkla veya hatalı olarak girilen verilerin kritikliği ve olası sonuçları risk yönetimi kapsamında olmalıdır.

7. Veri Saklanması

7.1 Veriler hasara karşı hem fiziksel hem de elektronik araçlar ile korunmalıdır. Saklanan veriler erişilebilirlik, okunabilirlik ve doğruluk açısından kontrol edilmelidir. Verilere erişim saklama periyodu boyunca garanti edilmelidir.

7.2 İlgili tüm dosyaların düzenli yedeklemesi yapılmalıdır. Yedeklenen verilerin bütünlüğü ve doğruluğu ile verileri geri yükleme kapasitesi validasyon süresince kontrol edilmeli ve düzenli olarak izlenmelidir.

8. Bilgisayar Çıktıları

8.1 Elektronik olarak saklanan verilerin temiz basılı kopyalarını elde etmek mümkün olmalıdır.

8.2 Serinin serbest bırakılmasını destekleyen kayıtlar için herhangi bir verinin orijinal girişten beri değiştirilip değiştirilmediğini gösteren çıktılar oluşturmak mümkün olmalıdır.

9. İşlem Geçmişi Kayıtları

Risk değerlendirmesine dayalı olarak GMP ile ilgili tüm değişikliklerin ve silme işlemlerinin bir kaydının sisteme yerleştirilmesine dikkat edilmelidir (“İşlem geçmişi raporları” oluşturan bir sistem). GMP ile ilgili verilerin değişikliği veya silinmesine ilişkin sebepler dokümanite edilmelidir. İşlem geçmişi kayıtları erişilebilir ve genellikle anlaşılır bir forma dönüştürülebilmesi ve düzenli olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir.

10. Değişiklik ve Yapılandırma Yönetimi

Sistem yapılandırması dahil bilgisayarlı bir sistemde yapılan tüm değişiklikler, belirlenen prosedüre uygun olarak kontrollü bir şekilde yapılmalıdır.

11. Periyodik Değerlendirme

Bilgisayarlı sistemler, valide ve GMP'ye uyumlu olduklarını doğrulamak için düzenli olarak değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler mümkünse mevcut işlev aralığını, sapma kayıtlarını, olayları, problemleri, yükseltme geçmişi, performansı, güvenilirlik, güvenlik ve validasyon durum raporlarını içermelidir.

12. Güvenlik

12.1 Bilgisayar sistemlerine erişimi yetkili kişilerle sınırlamak için fiziksel ve/veya mantıksal kontroller mevcut olmalıdır. Sisteme yetkisiz girişi engellemek için; anahtar, geçiş kartları,

şifreli personel kodları, biyometrikler, bilgisayar donanımlarına ve veri depo alanları sınırlı erişim gibi uygun yöntemler kullanılabilir.

12.2 Güvenlik kontrollerinin kapsamı bilgisayar sisteminin kritikliğine bağlıdır.

12.3 Erişim izinlerinin oluşturulması, değiştirilmesi ve iptal edilmesi kayıt altına alınmalıdır.

12.4 Veri ve doküman yönetim sistemi, verileri giren, değiştiren, onaylayan veya silen kullanıcının kimliğini tarih ve saatiyle birlikte kaydedecek şekilde tasarlanmalıdır.

13. Olay Yönetimi

Sadece sistem başarısızlıkları ve veri hataları değil tüm olaylar raporlanmalı ve değerlendirilmelidir. Kritik bir olayın kök nedeni tespit edilmeli ve bu kök neden düzeltici ve önleyici faaliyetlere dayanak oluşturmalıdır.

14. Elektronik İmza

Elektronik kayıtlar elektronik olarak imzalanabilir. Elektronik imzaların şu niteliklerde olması beklenmektedir:

- a) Şirket sınırları içinde elle atılan ıslak imza ile aynı etkiye sahip olması,
- b) Kendi kayıtlarına kalıcı olarak bağlantılı olması,
- c) Uygulandığı saat ve tarihi içermesi.

15. Seri Serbest Bırakma

Bir bilgisayar sistemi sertifikasyon ve seri serbest bırakmanın kaydedilmesi için kullanıldığında, sistem seri serbest bırakmanın sadece sorumlu yönetici tarafından onaylamasına izin vermeli ve serileri serbest bırakan ya da sertifikalandıran kişiyi açıkça belirtmeli ve kaydetmelidir. Bu, elektronik imza kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

16. İş Sürekliliği

Kritik süreçleri destekleyen bilgisayarlı sistemlerin erişilebilirliği açısından, bu süreçlere sağlanan desteğin sistem arızası durumunda da devam edebilmesine yönelik düzenlemeler (ör: elle işletilen veya alternatif sistem) yapılmalıdır. Alternatif düzenlemeleri kullanıma sunmak için gerekli olan süre, risk esaslı olmalı ve belirli bir sisteme ve desteklediği ticari sürece uygun olmalıdır. Bu düzenlemeler yeterince dokümante edilmeli ve test edilmelidir.

17. Arşivleme

Veriler arşivlenebilir. Bu veriler erişilebilirlik, okunabilirlik ve bütünlük (integrite) açısından kontrol edilmelidir. Eğer sistemle ilgili değişiklikler (ör: bilgisayar donanımı veya programı) yapılacaksa, verileri geri çağırma yeteneği garanti edilmeli ve test edilmelidir.

SÖZLÜK

Uygulama: Belirli bir platform/donanım üzerine kurulmuş özel işlevsellik sağlayan yazılım.

Sipariş/Özelleştirilmiş Bilgisayar Sistemi: Belirli bir ticari süreci gerçekleştirmesi için özel olarak tasarlanan bir bilgisayar sistemi.

Ticari Kullanıma Hazır Yazılım: Kullanım uygunluğu geniş bir kullanıcı kitlesi tarafından gösterilmiş olan, ticari olarak erişilebilir yazılım.

Bilişim Teknolojisi Altyapısı: Ağ yazılımı ve işletim sistemleri gibi uygulamanın çalışmasını mümkün kılan, donanım ve yazılım.

Yaşam Döngüsü: Tasarım, spesifikasyon, programlama, test etme, kurulum, işletim ve bakım dâhil olmak üzere sistemin başlangıç gerekliliklerinden son kullanımına kadar olan kullanım süresinin tüm aşamaları.

Süreç Sahibi: Ticari süreçten sorumlu olan kişi.

Sistem Sahibi: Bir bilgisayar sisteminin erişilebilirliği ve bakımı ile bu sistemde bulunan verilerin güvenliğinden sorumlu olan kişi.

Üçüncü Taraf: Üretim ve/veya ithalat izni sahibi tarafından doğrudan yönetilmeyen taraflar.

EK-15

KALİFİKASYON VE VALİDASYON

İlke

Bu Ek, veteriner tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan tesisler, donanım, destek sistemler ve süreçlere uygulanabilen kalifikasyon ve validasyon ilkelerini tanımlar ve aynı zamanda GMP Kılavuzu, Kısım II'ye ilave gereklilikler getirmeksizin etken maddeler içinde isteğe bağlı tamamlayıcı rehber olarak kullanılabilir. Üreticilerin belirli faaliyetlerinin kritik yönlerini ürünün ve sürecin yaşam döngüsü boyunca kalifikasyon ve validasyon yoluyla kontrol etmeleri bir GMP gerekliliğidir. Tesisler, donanım, destek sistemler ve süreçlerdeki ürün kalitesini etkileyebilecek tüm planlı değişiklikler resmi olarak dokümente edilmeli ve bu değişikliklerin valide edilmiş duruma veya kontrol stratejisi üzerindeki etkileri değerlendirilmelidir. Veteriner tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan bilgisayarlı sistemler aynı zamanda EK-11 gerekliliklerine göre valide edilmelidir. Ayrıca, ICH-Q8, Q9, Q10 ve Q11'de sunulan ilgili kavramlar ve rehberler de dikkate alınmalıdır.

Genel

Bir veteriner tıbbi ürünün yaşam döngüsü boyunca bir kalite risk yönetimi yaklaşımı uygulanmalıdır. Bir kalite risk yönetim sistemi parçası olarak, kalifikasyon ve validasyon kapsamı ve boyutu hakkındaki ilgili kararlar, tesisler, donanım, destek sistemler ve süreçlerin gerekçelendirilmiş ve dokümente edilmiş bir risk değerlendirmesini esas alınmalıdır. Geriye dönük validasyon artık kabul edilebilir bir yaklaşım olarak değerlendirilmemektedir. Üreticilerin kendi programları dışındaki kaynaklardan edinilen kalifikasyon ve/veya validasyon çalışmalarını destekleyen veriler, bu yaklaşımın gerekçelendirilmesi ve bu tür verilerin toplanması süresince kontrollerin mevcut olduğuna dair yeterli güvencenin bulunması kaydıyla kullanılabilir.

1. KALİFİKASYON VE VALİDASYON İÇİN ORGANİZASYON VE PLANLAMA

1.1. Tüm kalifikasyon ve validasyon faaliyetleri planlanmalı ve tesisler, donanım, destek sistemler, süreç ve ürünün yaşam döngüsünü dikkate alınmalıdır.

1.2. Kalifikasyon ve validasyon faaliyetleri yalnızca onaylı prosedürleri takip eden, uygun şekilde eğitilmiş personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

1.3. Kalifikasyon/validasyon personeli farmasötik kalite sisteminde tanımlandığı şekilde raporlama yapmalıdır, buna rağmen bu raporlamanın bir kalite yönetimine veya kalite güvence birimine yapılması gerekmeyebilir. Ancak tüm validasyon yaşam döngüsü boyunca uygun kalite gözetimi olmalıdır.

1.4. Üretim yeri kalifikasyon ve validasyon programının kilit unsurları bir validasyon ana planı (VAP) veya ona eşdeğer bir dokümanı içinde açıkça tanımlanmalı ve dokümente edilmelidir.

1.5. VAP veya eşdeğer doküman kalifikasyon/validasyon sistemini tanımlamalı ve en azından aşağıdaki bilgileri içermeli veya referans etmelidir:

- i. Kalifikasyon ve validasyon politikası;
- ii. Kalifikasyon ve validasyon faaliyetlerindeki roller ve sorumlulukları da içeren organizasyonel yapı;
- iii. Üretim yerinde bulunan tesisler, donanım, sistemler ve süreçlerin özeti ve kalifikasyon ve validasyon durumu;
- iv. Kalifikasyon ve validasyon için değişiklik kontrolü ve sapma yönetimi;
- v. Kabul kriterlerini geliştirme konusunda rehberlik;
- vi. Mevcut dokümanlara yapılan referanslar.
- vii. Uygulanabilir yerlerde rekalfikasyon dahil kalifikasyon ve validasyon stratejisi.

1.6. Büyük ve karmaşık projelerde planlama ilave önem kazanır ve ayrı validasyon planları açıklığı artırır.

1.7. Kalifikasyon ve validasyon faaliyetleri için bir kalite risk yönetimi yaklaşımı kullanılmalıdır. Proje aşamasında veya ticari üretim esnasındaki tüm değişikliklerden kazanılan bilgi artışı ve anlayış ışığında, risk değerlendirmeleri gerektiğinde tekrarlanmalıdır. Risk değerlendirmelerinin kalifikasyon ve validasyon faaliyetlerini desteklemek için kullanılma yöntemi açıkça dokümante edilmelidir.

1.8. Edinilen tüm verilerin bütünlüğünü (integrity) garanti etmek için kalifikasyon ve validasyon çalışmasına uygun kontroller dâhil edilmelidir.

2. DOKÜMANTASYON, VAP DAHİL

2.1. İyi dokümantasyon uygulamaları ürünün yaşam döngüsü boyunca bilgi yönetimini desteklemek için önemlidir.

2.2. Kalifikasyon ve validasyon sırasında oluşturulmuş tüm dokümanlar, uygun personel tarafından farmasötik kalite sistemi içinde tanımlanan şekilde onaylanmalı ve yetkilendirilmelidir.

2.3. Karmaşık validasyon projelerinde dokümanlar arasındaki karşılıklı ilişkiler açıkça tanımlanmalıdır.

2.4. Kritik sistemleri, öznelikleri ve parametreleri ve ilgili kabul kriterlerini tanımlayan validasyon protokolleri hazırlanmalıdır.

2.5. Kalifikasyon dokümanları uygun yerlerde, birbirleriyle birleştirilebilir. (örneğin, kurum kalifikasyon (KK) ve işletim kalifikasyon (İK)).

2.6. Validasyon protokolleri ve diğer dokümantasyonun validasyon hizmetleri veren üçüncü bir tarafça sağlandığı yerlerde, üretim yerindeki uygun personel onay öncesinde, iç prosedürlerle uygunluklarını ve uyumlarını doğrulamalıdır. Tedarikçi protokolleri kullanımdan önce ilave dokümantasyon/test protokolleriyle desteklenebilir.

2.7. Uygulama sırasında onaylı protokoldeki tüm önemli değişiklikler, (örneğin kabul kriterleri, işletme parametreleri vb.) bir sapma olarak dokümante edilmeli ve bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

2.8. Önceden tanımlanmış kabul kriterlerini karşılamayan sonuçlar bir sapma olarak kaydedilmeli ve lokal prosedürlere göre bütünüyle incelenmelidir. Validasyonla ilgili tüm yansımalar (etkiler) raporda tartışılmalıdır.

2.9. Validasyonun gözden geçirilmesi ve sonuçları raporlanmalıdır ve elde edilen sonuçlar kabul kriterleriyle karşılaştırmalı olarak özetlenmelidir. Kabul kriterlerinde daha sonra yapılacak tüm değişiklikler, bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir ve validasyonun çıktısı olarak final bir tavsiye yapılmalıdır.

2.10. Kalifikasyon ve validasyonda sonraki aşama için resmi bir serbest bırakmaya, ilgili sorumlu personel tarafından ya validasyon rapor onayının parçası olarak yada ayrı bir özet doküman olarak izin verilmelidir. Bazı kabul kriterlerinin veya sapmaların tamamen ele alınmamış olduğu ve sonraki faaliyet üzerinde hiçbir önemli etki olmadığına gösteren dokümanite edilmiş bir değerlendirmenin olduğu yerlerde, sonraki kalifikasyon aşamasına geçmek için şartlı onay verilebilir.

3. DONANIM, TESİSLER, DESTEK SİSTEMLERİ VE SİSTEMLER İÇİN KALİFİKASYON AŞAMALARI

3.1. Kalifikasyon faaliyetleri donanım, tesis, destek sistem veya sistemin kullanıcı istekleri spesifikasyonunun ilk gelişiminden kullanımının sonuna kadar tüm aşamaları göz önünde bulundurmalıdır. Temel aşamalar ve her bir aşamaya dâhil edilebilecek bazı tavsiye edilen kriterler (bunlar, projenin özel koşullarına bağlı ve farklı olabilmesine rağmen) aşağıda belirtilmektedir:

Kullanıcı istekleri spesifikasyonu (KİS)

3.2. Donanım, tesisler, destek sistemler veya sistemlerle ilgili spesifikasyon bir KİS’de ve/veya bir fonksiyonel spesifikasyonda tanımlanmalıdır. Kalitenin temel unsurlarının bu aşamada inşa edilmesi ve tüm GMP risklerinin kabul edilebilir bir seviyeye azaltılması gerekmektedir. KİS validasyon yaşam döngüsü boyunca bir referans noktası olmalıdır.

Tasarım kalifikasyonu (TK)

3.3. Donanım, tesisler, destek sistemler veya sistemlerin kalifikasyonunda sonraki unsur, GMP ile tasarımın uygunluğunun gösterilmesi ve dokümanite edilmesi gereken yer olan TK’dır. Kullanıcı istekleri spesifikasyonunun gereklilikleri tasarım kalifikasyonu süresince doğrulanmalıdır.

Fabrika kabul testi (FKT) /Üretim yeri kabul testi (ÜKT)

3.4. Donanım (özellikle yeni çıkan veya karmaşık bir teknoloji içeriyorsa) uygulanabilirse, teslimat öncesinde satıcı tesisinde değerlendirilebilir.

3.5. Donanımın KİS/fonksiyonel spesifikasyona uygunluğu kurulumdan önce (uygulanabilirse) satıcının tesisinde doğrulanmalıdır.

3.6. Uygun ve gerekçelendirilen yerlerde, dokümantasyon gözden geçirme ve bazı testler, işlevselliğin taşıma ve kurulumdan etkilenmediği gösterilebilirse üretim yerinde KK/İK'de tekrarlanmaya gerek olmaksızın FKT'de veya diğer aşamalarda gerçekleştirilebilir.

3.7. FKT, üretim yerinde donanımın teslimatı sonrasında gerçekleştirilecek bir ÜKT uygulaması ile desteklenebilir.

Kurulum kalifikasyonu (KK)

3.8. KK donanım, tesisler, destek sistemler veya sistemler üzerinde gerçekleştirilmelidir.

3.9. KK aşağıdakileri kapsamalı ancak bunlarla sınırlı olmamalıdır:

i. Bileşenlerin, cihazların, donanım, borulama işlerinin ve servislerin doğru şekilde kurulumunun mühendislik çizimleri ve spesifikasyonları ile doğrulanması;

ii. Doğru kurulumun önceden tanımlanmış kriterlere göre doğrulanması;

iii. Tedarikçi işletim ve çalışma talimatlarının ve bakım gerekliliklerinin toplanması ve derlenmesi;

iv. Cihazların kalibrasyonu;

v. Yapı malzemelerinin doğrulanması.

İşletim kalifikasyonu (İK)

3.10. İK normalde KK'yı izler, fakat donanımın karmaşıklığına bağlı olarak, bu birleşik bir Kurulum/İşletim Kalifikasyonu (KİK) olarak gerçekleştirilebilir.

3.11. İK aşağıdakileri kapsamalı ancak bunlarla sınırlı olmamalıdır;

i. Sistemin tasarlandığı gibi çalıştığını garanti etmek için, süreçler, sistemler ve donanım bilgilerinden geliştirilen testler;

ii. Alt ve üst işletim sınırlarını ve/veya "en kötü durum" şartlarını doğrulamak için yapılan testler.

3.12. Başarılı bir İK'nın tamamlanması standart işletim ve temizlik prosedürlerinin, uygulayıcı eğitimlerinin ve koruyucu bakım gerekliliklerinin sonlanmasına izin vermelidir.

Performans kalifikasyonu (PK)

3.13. PK, normalde KK ve İK'nın başarıyla tamamlanmasını takip etmelidir. Ancak bazı durumlarda, bunun İK veya Süreç Validasyonu ile birlikte gerçekleştirilmesi uygun olabilir.

3.14. PK aşağıdakileri kapsamalı ancak bunlarla sınırlı olmamalıdır;

i. Üretim materyalleri, kalifiye ikameler veya benzer ürün (normal işletim koşulları altında en kötü seri büyüklükleriyle eşdeğer davranışa sahip oldukları kanıtlanmış)

kullanılarak geliştirilen testler. Süreç kontrolünün doğrulamak için kullanılan numune alma sıklığı gerekçelendirilmelidir;

- ii. Geliştirme aşamalarından işletim aralıklarını doğrulayan dokümente edilmiş kanıt olmadığı sürece, testler amaçlanan sürecin işletim aralığını kapsamalıdır.

4. REKALİFİKASYON

4.1. Donanım, tesisler, destek sistemler ve sistemler bir kontrol durumunda kaldıklarını doğrulamak için uygun bir sıklıkta değerlendirilmelidir.

4.2. Rekalifikasyonun gerekli olduğu ve belirli bir zaman periyodunda gerçekleştirildiği yerlerde, bu periyod gerekçelendirilmeli ve değerlendirme kriterleri tanımlanmalıdır. Ayrıca, zaman içerisinde küçük değişiklikler olma ihtimali değerlendirilmelidir.

5. SÜREÇ VALİDASYONU

Genel

5.1. Bu bölümde özetlenen gereklilikler ve ilkeler tüm farmasötik dozaj formlarının üretimine uygulanabilir. Bu ilke ve gereklilikler, yeni süreçlerin başlangıç validasyonunu, değiştirilen süreçlerin izleyen validasyonunu, üretim yeri transferlerini ve devam-eden süreç doğrulamasını (verifikasyon) kapsar. Bu Ek'te dolaylı olarak, başarılı bir süreç validasyonu sağlamak için sağlam bir ürün geliştirme sürecinin var olması vurgulanmaktadır.

5.2. Bölüm 5 Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'nın güncel Süreç Validasyonu kılavuzu ile bağlantılı olarak kullanılmalıdır.

5.2.1. Süreç Validasyonu kılavuzu sadece yetkili merci başvurularında sunulacak bilgi ve veriler hakkında kılavuzluk sağlamayı amaçlamaktadır. Ancak, süreç validasyonu ile ilgili GMP gereklilikleri sürecin yaşam döngüsü boyunca devam eder.

5.2.2. Bu yaklaşım ürün ve süreç gelişimini birbirine bağlamak için uygulanmalıdır. Bu, ticari üretim sürecinin validasyonunu ve rutin ticari üretim sırasında sürecin bir kontrol durumunda muhafazasını garanti edecektir.

5.3. Üretim süreçleri geleneksel bir yaklaşımı veya bir sürekli doğrulama (verifikasyon) yaklaşımı kullanılarak geliştirilebilir. Ancak, kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak, herhangi bir ürün piyasaya sürülmeden önce süreçlerin sağlam olduğunun gösterilmesi ve tutarlı bir ürün kalitesinin garanti edilmesi zorunludur. Geleneksel yaklaşımı kullanan üretim süreçleri, mümkün olduğu yerlerde, ürünün sertifikasyonu öncesinde ileri-dönük bir validasyon programına tabi tutulmalıdır. Geriye dönük validasyon artık kabul edilebilir bir yaklaşım değildir.

5.4. Yeni ürünlerin süreç validasyonu tüm pazarlanması amaçlanan etki güçlerini ve üretim yerlerini kapsamalıdır. Kümeleme (bracketing) yeni ürünler için, geliştirme aşamasındaki kapsamlı süreç bilgisine dayalı uygun bir devam-eden doğrulama (verifikasyon) programıyla ile bağlantılı olarak gerekçelendirilebilir.

5.5. Bir üretim yerinden başka bir üretim yerine veya aynı üretim yeri içindeki başka bir alana transfer edilecek ürünlerin süreç validasyonu için, validasyon serilerinin sayısı bir kümeleme (bracketing) yaklaşımı kullanılarak azaltılabilir. Ancak mevcut ürün bilgisi, önceki tüm validasyon içeriği dahil, hazır bulunmalıdır. Gerekçelendirilirse, aynı zamanda farklı etki güçleri, seri boyutları ve ambalaj boyutları/kap tipleri bir kümeleme (bracketing) yaklaşımını kullanabilir.

5.6. Miras ürünlerin (geçmişte geliştirilmiş ancak hâlâ piyasada bulunan ürünler) üretim yeri transferi için, üretim süreci ve kontrollerinin pazarlama izni ile uyumlu olması ve o ürün tipinin pazarlama izni için güncel standartları karşılması zorunludur. Gerekliyse, pazarlama izninde değişiklik (varyasyon) için başvurulmalıdır.

5.7. Süreç validasyonu, valide edilmiş durumu ve kabul edilebilir ürün kalitesini garanti etmek için önemli olduğu kabul edilen tüm kalite özniteliklerinin ve süreç parametrelerinin süreç tarafından sürekli olarak karşılanıp karşılanmadığını ortaya koymalıdır. Süreç parametrelerinin ve kalite özniteliklerinin kritik veya kritik olmayan şekilde tanımlanmasında kullanılan esaslar, tüm risk değerlendirme faaliyetlerinin sonuçları dikkate alınarak açık bir şekilde dokümanite edilmelidir.

5.8. Normalde, süreç validasyonu için üretilen seriler amaçlanan ticari ölçekli seriler ile aynı boyutta olmalıdır ve diğer herhangi bir seri boyutunun kullanımı gerekçelendirilmeli veya GMP kılavuzunun diğer bölümlerinde belirtilmiş olmalıdır.

5.9. Süreç validasyonu için kullanılan donanım, tesisler, destek sistemler, sistemler kalifiye olmalıdır. Test metodları bunların amaçlanan kullanımları için valide edilmelidir.

5.10. Kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak, tüm ürünler için geliştirme çalışmalarından veya diğer kaynaklardan elde edilen süreç bilgileri, aksi gerekçelendirilemediği sürece, üretim yerince erişilebilir ve validasyon faaliyetleri için dayanak olmalıdır.

5.11. Süreç validasyonu serileri için, üretim, geliştirme veya transfer yapılan diğer üretim yeri personeli dâhil edilebilir. Seriler sadece eğitimli personel tarafından GMP ile uyumlu olarak onaylı dokümantasyon kullanılarak üretilmelidir. Ürün anlayışını kolaylaştırmak için üretim personelinin validasyon serilerinin üretimine dâhil olmaları beklenir.

5.12. Kritik başlangıç ve ambalaj maddelerinin tedarikçileri validasyon serilerinin üretiminden önce kalifiye edilmelidir; aksi takdirde kalite risk yönetimi ilkelerinin uygulanmasına dayalı bir gerekçe dokümanite edilmelidir.

5.13. Bir süreç kontrol stratejisini doğrulamak için tasarım alanı gerekçesine (kullanılmışsa) ve herhangi bir matematiksel modelin gelişimine (kullanılmışsa) dair altta yatan süreç bilgilerinin var olması özellikle önemlidir.

5.14. Validasyon serilerinin piyasa verildiği yerlerde, bu durum önceden tanımlanmış olmalıdır. Bu serilerin üretildikleri koşullar GMP ile, validasyon kabul kriterleri ile, herhangi bir sürekli süreç doğrulama (verifikasyon) kriteri ile (kullanılmışsa) ve pazarlama izni ile veya klinik çalışma izniyle tam uyumlu olmalıdır.

5.15. Araştırma amaçlı veteriner tıbbi ürünlerinin süreç validasyonu için bu konudaki kılavuzlara bakılmalıdır.

Eş zamanlı validasyon

5.16. Hasta hayvanlar için güçlü bir risk-yarar oranının olduğu istisnai durumlarda, rutin üretim başlamadan önce bir validasyon programının tamamlanmamış olması kabul edilebilir ve eş zamanlı validasyon kullanılabilir. Ancak, eş zamanlı validasyonu yürütme kararı gerekçelendirilmeli, görünebilmesi için VMP'de dokümente edilmeli ve yetkili personel tarafından onaylanmalıdır.

5.17. Bir eş zamanlı validasyon yaklaşımı benimsenilen yerlerde, verilen herhangi bir ürün serisinin birörnek olduğu ve tanımlanmış kabul kriterlerini karşıladığı sonucunu destekleyecek yeterli veri bulunmalıdır. Sonuçlar ve varılan kararlar resmi olarak dokümente edilmeli ve serinin sertifikasyonu öncesinde Sorumlu Yönetici için hazır edilmelidir.

Geleneksel süreç validasyonu

5.18. Geleneksel yaklaşımda, tekrarlanabilirliğin teyit edilmesi amacıyla rutin koşullar altında birkaç bitmiş ürün serisi üretilir.

5.19. Üretilen serilerin sayısı ve alınan numunelerin sayısı; kalite risk yönetimi ilkelerine dayalı olmalı, normal varyasyon aralığı ve eğilimlerin (trendler) oluşturulmasına izin vermeli ve değerlendirme için yeterli veri sağlamalıdır. Herbir üretici, sürecin sürekli olarak kaliteli ürün sunma kabiliyetinde olduğunun yüksek bir güvence düzeyinde göstermek için gerekli olan serilerin sayısını belirlemek ve gerekçelendirmek zorundadır.

5.20. Madde 5.19 hükümleri saklı kalmak kaydıyla, genellikle rutin koşullar altında üretilmiş en az üç ardışık serinin bir sürecin validasyonu için kabul edilebilir olduğu düşünülür. Alternatif bir seri sayısı, üretim yerinde standart üretim yöntemlerinin kullanılıp kullanılmadığı ve benzer ürünlerin veya süreçlerin hâlihazırda kullanılıp kullanılmadığı dikkate alınarak gerekçelendirilebilir. Üç seri ile yapılan bir başlangıç validasyon çalışmasının, bir devam-eden süreç doğrulama (verifikasyon) çalışmasının parçası olarak ardışık serilerden elde edilen ilave veriler ile desteklenmesine ihtiyaç olabilir.

5.21. Geliştirme verilerine veya dokümente edilmiş süreç bilgisine dayalı olması gereken kritik süreç parametrelerini (KSP), kritik kalite özniteliklerini (KKÖ) ve ilgili kabul kriterlerini tanımlayan bir süreç validasyon protokolü hazırlanmalıdır.

5.22. Süreç validasyon protokolleri aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere şunları içermelidir;

- i. Sürecin kısa bir tanımı ve ilgili Ana Seri Kaydına bir atıf;
- ii. İşlevler ve sorumluluklar;
- iii. İncelenecek KKÖ'lerin özeti;
- iv. KSP'lerin ve bunlarla ilgili limitlerin özeti;
- v. Validasyon faaliyeti sırasında incelenecek veya izlenecek diğer (kritik olmayan) özniteliklerin ve parametrelerin özeti ve bunların dâhil edilme sebepleri;

- vi. Kalibrasyon durumları ile birlikte kullanılacak donanımların/tesislerin listesi (ölçüm/izleme/kayıt donanımları dâhil);
- vii. Analitik metotların ve uygunsuzluk metot validasyonlarının listesi
- viii. Kabul kriterleri ile birlikte öngörülen üretim aşaması (in-process) kontrolleri ve her bir üretim aşaması (in-process) kontrolünün seçilme sebebi/sebepleri;
- ix. Kabul kriterleri ile birlikte gerçekleştirilecek ilave testler;
 - x. Numune alma planı ve bunun arkasındaki gerekçe;
 - xi. Kayıt etme ve sonuç değerlendirme yöntemleri;
 - xii. Serilerin serbest bırakma ve sertifikasyon süreci (uygulanabilirse).

Sürekli süreç doğrulaması (verifikasyonu)

5.23. Bir tasarımla kalite yaklaşımı ile geliştirilen ürünler için, belirlenmiş kontrol stratejisinin yüksek düzeyde ürün kalite güvencesi sunduğu geliştirme aşamasının bilimsel olarak belirlendiği yerlerde, sürekli süreç validasyonu, geleneksel süreç validasyonuna bir alternatif olarak kullanılabilir.

5.24. Sürecin doğrulanacağı (verifiye edileceği) yöntem tanımlanmalıdır. Ürün gerçekleştirmeyi doğrulamak için, girdi maddeleri için gerekli öznitelikler, kritik kalite öznitelikleri ve kritik süreç parametrelerine dair bilimsel esaslı bir kontrol stratejisi bulunmalıdır. Bu, ayrıca kontrol stratejisinin düzenli aralıklarla değerlendirmesini de içermelidir. Süreç Analitik Teknolojisi ve çok değişkenli istatistiksel süreç kontrolü araç olarak kullanılabilir. Herbir üretici, sürecin sürekli olarak kaliteli ürün sunma yeteneğinde olduğunu yüksek bir güvence düzeyinde kanıtlamak için gerekli olan seri sayısını belirlemek ve gerekçelendirmek zorundadır.

5.25. Yukarıda madde 5.1–5.14 arasında yer alan genel ilkeler hâlâ geçerlidir.

Hibrit yaklaşım

5.26. Üretim tecrübesi ve geçmiş seri verilerinden kazanılmış çok miktarda ürün ve süreç bilgisi ve anlayışının mevcut olduğu yerlerde, geleneksel yaklaşım ve sürekli süreç doğrulaması yaklaşımlarının bir hibridi kullanılabilir.

5.27. Bu yaklaşım aynı zamanda, değişikliklerden sonraki tüm validasyon faaliyetlerinde veya ürün başlangıçta geleneksel bir yaklaşımla valide edilmiş olsa bile devam-eden süreç doğrulaması sırasında kullanılabilir.

Yaşam Döngüsü Süresince Devam-Eden Süreç Doğrulaması (verifikasyonu)

5.28. 5.28-5.32nci paragraflar geleneksel, sürekli ve hibrit olmak üzere, yukarıda belirtilen her üç süreç validasyonu yaklaşımı için uygulanabilir.

5.29. Üreticiler, bir kontrol durumunun ürünün yaşam döngüsü muhafaza boyunca edildiğini garanti etmek için ürün kalitesini, ilgili süreç eğilimlerinin değerlendirmesi (trendleri) ile birlikte, izlemelidir.

5.30. Devam-eden süreç doğrulamasının kapsamı ve sıklığı düzenli aralıklarla gözden geçirilmelidir. Ürün yaşam döngüsü boyunca herhangi bir anda, süreç anlayışı ve süreç performansının mevcut düzeyini dikkate alarak gerekliliklerin uyarlanması uygun olabilir.

5.31. Devam-eden süreç doğrulaması onaylı bir protokol veya eşdeğer dokümanlar çerçevesinde yürütülmelidir ve elde edilen sonuçları dokümante etmek için uygun bir rapor hazırlanmalıdır. Verilen bir sürecin değişkenliği ve yeterliliği hususundaki tüm sonuçları desteklemek ve bir kontrol durumunun garanti etmek için istatistiksel araçlar, uygun yerlerde, kullanılmalıdır.

5.32. Devam-eden süreç doğrulaması ürün yaşam döngüsü boyunca ürünün valide edilmiş durumunu Ürün Kalite Gözden Geçirme kapsamında dokümante edildiği gibi desteklemek için kullanılmalıdır. Ayrıca zaman içindeki kademeli değişiklikler göz önünde bulundurulmalı ve herhangi bir ilave eylem ihtiyacı (ör: arttırılmış numune alma gibi) değerlendirilmelidir.

6. TAŞIMANIN DOĞRULAMASI (VERİFİKASYONU)

6.1. Bitmiş veteriner tıbbi ürünler, araştırma amaçlı veteriner tıbbi ürünler, dökme (bulk) ürünler ve numuneler, üretim yerinden pazarlama izninde belirtilen koşullara, onaylanmış etikete, ürün spesifikasyon dosyasına uyumlu şekilde veya üretici tarafından gerekçelendirilmiş şekilde taşınmalıdır.

6.2. Sürece dâhil olan değişken faktörler sebebiyle taşıma doğrulamasının zahmetli olabildiği kabul edilebilir, ancak taşıma güzergâhları açık bir şekilde tanımlanmalıdır. Aynı zamanda mevsimsel ve diğer değişikliklerde taşımanın doğrulanması sırasında dikkate alınmalıdır.

6.3. Taşıma süreci içinde sürekli olarak kontrol edilen veya izlenen koşullar haricindeki değişkenlerin (ör: taşıma sırasındaki gecikmeler, izleme cihazlarının arızası, likit nitrojen doldurulması, ürün hassasiyeti ve diğer ilgili faktörler) etkilerini dikkate almak için bir risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir.

6.4. Taşıma sırasında beklenen değişken koşullar nedeniyle, aksi durum gerekçelendirilmedikçe, ürünün maruz kalabileceği herhangi bir kritik çevresel koşulun sürekli izlenmesi ve kaydedilmesi sağlanmalıdır.

7. AMBALAJLAMANIN VALİDASYONU

7.1. Özellikle birincil ambalajlama sırasında olanlar olmak üzere donanım işlem parametrelerindeki değişiklikler ambalajların (blister şeritleri, poşetler ve steril bileşenler gibi) bütünlüğü ve doğru işlev görmesi hususunda önemli bir etkiye sahip olabilir, bu nedenle bitmiş ürün ve bulk (dökme) ürünler için kullanılan birincil ve ikincil ambalajlama donanımı kalifiye edilmelidir.

7.2. Birincil ambalajlama için kullanılan donanımın kalifikasyonu, sıcaklık, makine hızı ve sıvama basıncı gibi kritik süreç parametreleri için veya diğer herhangi bir faktör için tanımlanmış minimum ve maksimum işletim aralıklarında gerçekleştirilmelidir.

8. DESTEK SİSTEMLERİN KALİFİKASYONU

8.1. Buhar, su, hava, diğer gazlar vs.'nin kalitesi, kurulum sonrasında yukarıdaki 3. Bölümde tanımlanan kalifikasyon aşamaları kullanılarak doğrulanmalıdır.

8.2. Kalifikasyon periyodu ve kapsamı, uygulanabilirse tüm mevsimsel değişiklikleri ve destek sistemin amaçlanan kullanımını yansıtmalıdır.

8.3. Ürünle doğrudan temasın (ısıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC) sistemleri gibi) veya ısı eşanjörleri gibi dolaylı temasın olabildiği yerlerde, hata risklerini azaltmak amacıyla bir risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir.

9. TEST METOTLARININ VALİDASYONU

9.1. Kalifikasyon, validasyon veya temizlik işlemlerinde kullanılan tüm analitik test metotları GMP kılavuzu, Kısım I, Bölüm 6'da tanımlandığı gibi, gerektiğinde uygun bir tespit ve tayin sınırı ile birlikte valide edilmelidir.

9.2. Ürünlerin mikrobiyal testlerinin gerçekleştirildiği yerlerde, metot ürünün mikro organizmaların geri kazanımını etkilemediğinin doğrulanması amacıyla valide edilmelidir.

9.3. Temiz odalardaki yüzeylerin mikrobiyal testlerinin gerçekleştirildiği yerlerde, sanitasyon ajanlarının mikro organizmaların geri kazanımını etkilemediğinin doğrulanması amacıyla test metodunun validasyonu gerçekleştirilmelidir.

10. TEMİZLİK VALİDASYONU

10.1. Ürüne temas eden tüm donanımlar için herhangi bir temizlik prosedürünün etkinliğini doğrulamak amacıyla temizlik validasyonu gerçekleştirilmelidir. Uygun bilimsel gerekçeyle simülasyon ajanları kullanılabilir. Benzer donanımların türlerinin birlikte gruplandırıldığı yerlerde, temizlik validasyonu için seçilen özel donanıma dair bir gerekçe beklenilir.

10.2. Temizliğin görsel kontrolü, temizlik validasyonu için kabul kriterlerinin önemli bir parçasını oluşturur. Bu kriterin tek başına kullanılması genellikle kabul edilebilir değildir. Kabul edilebilir kalıntı sonuçları elde edilinceye kadar temizliğin tekrarlanması ve yeniden test etme kabul edilebilir bir yaklaşım olarak görülmemektedir.

10.3. Bir temizlik validasyon programının tamamlanmasının biraz zaman alabileceği ve bazı ürünler için (ör: araştırma ürünleri gibi) herbir seriden sonra doğrulama (verifikasyon) ile validasyon gerekebileceği kabul edilmektedir. Donanımın sonraki kullanım için temiz ve hazır olduğuna dair bir kararı desteklemek için doğrulamadan (verifikasyon) elde edilmiş yeterli veri olmalıdır.

10.4. Validasyon, temizlik sürecindeki otomasyon düzeyini göz önünde bulundurmalıdır. Otomatik bir sürecin kullanıldığı yerlerde, destek sistemlerin ve donanımın belirlenmiş normal işletim aralığı valide edilmelidir.

10.5. Tüm temizlik süreçleri için, temizliğin etkinliğini ve performansını etkileyen değişken faktörleri (ör: operatörler) ve prosedürlerdeki detay seviyesini (durulama sayısı gibi)

belirlemek için bir değerlendirme gerçekleştirilmelidir. Eğer değişken faktörler tespit edilmiş ise, en kötü durum senaryoları temizlik validasyon çalışmalarının dayanağı olarak kullanılmalıdır.

10.6. Ürün kalıntılarının taşınım limitleri bir toksikolojik değerlendirmeye dayalı olmalıdır.⁽¹⁾ Seçilen limitlerin gerekçesi tüm destekleyici referansları içeren bir risk değerlendirmesi içinde dokümanite edilmelidir. Kullanılan herhangi bir temizlik ajanının uzaklaştırılması için limitler belirlenmelidir. Kabul kriterleri, süreç donanım zincirindeki donanımın çoklu parçalarının potansiyel birikim etkisini göz önünde bulundurmalıdır.

⁽¹⁾Bkz. *Ortak kullanılan tesislerde farklı tıbbi ürünlerin üretiminde risk tanımlanmasında kullanım için sağlık esaslı maruziyet limitlerinin belirlenmesi hakkında EMA kılavuzu.*

10.6.1. Terapötik makromoleküller ve peptitlerin pH uç değerleri ve/veya ısıya maruz kaldıklarında degrade ve denatüre oldukları bilinmektedir ve farmakolojik olarak inaktif olabilirler. Bu nedenle bu gibi durumlarda toksikolojik bir değerlendirme uygulanamayabilir.

10.6.2. Belirli ürün kalıntılarının test edilmesi mümkün değilse, toplam organik karbon (TOC) ve iletkenlik gibi diğer temsili parametreler seçilebilir.

10.7. Mikrobiyal ve endotoksin kontaminasyonu tarafından sunulan risk, temizlik validasyon protokollerinin geliştirilmesi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

10.8. Temizlik süreci için kirli ve temiz bekleme sürelerinin tanımlanmasında, üretim ve temizlik arasındaki süre ile temizlik ve kullanım arasındaki sürenin etkisi dikkate alınmalıdır.

10.9. Kampanyalı üretimin gerçekleştirildiği yerlerde, kampanya sonunda temizliğin kolaylığı üzerindeki etki göz önünde bulundurulmalı ve bir kampanyanın maksimum uzunluğu (zamansal ve/veya serilerin sayısı) temizlik validasyon çalışmaları için temel olmalıdır.

10.10. En kötü durum ürün yaklaşımının bir temizlik validasyon modeli olarak kullanıldığı yerlerde, en kötü durum ürünün seçilmesi ve yeni ürünlerin değerlendirilen alana etkisi için bir bilimsel gerekçe sağlanmalıdır. En kötü durum belirlemedeki kriterler, çözünürlük, temizlenebilirlik, toksisite ve potansi içerebilir.

10.11. Temizlik validasyon protokolleri numune alınacak noktaları, bu noktaların seçilmesi için gerekçeyi belirtmeli veya atıfta bulunmalı ve kabul kriterleri tanımlamalıdır.

10.12. Numune alma, üretim donanımına bağlı olarak sıyırma (swap) ve/veya durulama yöntemi veya diğer yollarla gerçekleştirilmelidir. Numune alma malzemeleri ve yöntemi sonucu etkilememelidir. Kullanılan tüm numune alma yöntemleriyle, donanımdaki tüm ürüne temas eden malzemelerden geri kazanımın mümkün olabildiği gösterilmelidir.

10.13. Temizlik prosedürü, temizlik yönteminin valide edilmiş olduğunu kanıtlamak için bir risk değerlendirmesine dayalı olarak uygun bir sayıda gerçekleştirilmeli ve kabul kriterlerini karşılamalıdır.

10.14. Bir temizlik sürecinin etkisiz veya bazı donanımlar için uygun olmadığı yerlerde, GMP kılavuzu, Kısım-I, Bölüm-3 ve 5'te belirtildiği şekilde, her bir ürün için özel (dedike) donanım veya uygun diğer önlemler kullanılmalıdır.

10.15. Donanımın manuel olarak temizliğinin yapıldığı yerlerde, manuel sürecin etkinliğinin gerekçelendirilmiş bir sıklıkta doğrulanması özellikle önemlidir.

11. DEĞİŞİKLİK KONTROL

11.1. Değişikliğin kontrolü bilgi yönetiminin önemli bir parçasıdır ve farmasötik kalite sistemi içerisinde ele alınmalıdır.

11.2. Bir başlangıç maddesi, ürün bileşeni, süreç, donanım, tesisler, ürün yelpazası, üretim veya test metodu, seri boyutu, tasarım alanında planlı bir değişiklik veya yaşam döngüsü sırasında ürün kalitesini veya tekrarlanabilirliğini etkileyebilecek başka herhangi bir değişiklik öneriliyorsa atılacak adımları tanımlayan yazılı prosedürler mevcut olmalıdır.

11.3. Tasarım alanının kullanıldığı yerlerde, değişikliklerin tasarım alanına etkisi, pazarlama izninde kayıtlı tasarım alanına karşı düşünülmeli ve herhangi bir resmi başvuru faaliyeti ihtiyacı değerlendirilmelidir.

11.4. Planlı değişiklikleri değerlendirmek; ürün kalitesi, farmasötik kalite sistemleri, dokümantasyon, validasyon, resmi başvuru durumu, kalibrasyon, bakım ve diğer herhangi bir sistemdeki olası etkileri belirlemek; istenmeyen sonuçlardan kaçınmak ve gerekli herhangi bir süreç validasyonu, doğrulama (verifikasyon) veya rekalfikasyon girişimini planlamak için Kalite Risk Yönetimi, kullanılmalıdır.

11.5. Değişikliklere sorumlu kişiler veya ilgili fonksiyonel personeller tarafından farmasötik kalite sistemiyle uyum içinde, izin verilmeli ve onaylanmalıdır.

11.6. Destekleyici veriler, dokümanların kopyaları gibi, son onay öncesinde değişikliğin etkisinin gösterildiğini doğrulamak için gözden geçirilmelidir.

11.7. Uygulama sonrasında ve uygun yerlerde, değişikliğin başarılı olduğunu doğrulamak amacıyla bir değişiklik etkinliği değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir.

12. SÖZLÜK

Güncel GMP kılavuzunun diğer bölümlerinde yer verilmeyen kalifikasyon ve validasyon ile ilgili terimlerin tanımları aşağıda verilmektedir.

Kümeleme (bracketing) yaklaşımı. Süreç validasyonu sırasında, etki gücü, seri boyutu ve/veya ambalaj boyutu gibi bazı önceden belirlenmiş ve gerekçelendirilmiş tasarım faktörlerinin sadece uç değerlerindeki serilerinin test edildiği bilimsel ve risk bazlı bir validasyon yaklaşımı. Bu tasarım, tüm ara seviyelerin validasyonunun uç değerlerin validasyonu ile temsil edildiğini varsayar. Etki güçlerinin bir aralığının valide edileceği yerlerde, eğer bileşimdeki etki güçleri özdeş veya çok yakından ilgili ise (örneğin, benzer bir temel granülasyonunun farklı sıkıştırma ağırlıkları ile yapılmış bir tablet aralığı veya aynı temel bileşimin farklı tıkaç dolum ağırlıklarının farklı büyüklükteki kapsül kabuklarına dolumuyla yapılmış bir kapsül aralığı için) kümeleme uygulanabilir olabilir. Kümeleme farklı kap boyutlarına veya aynı kap kapama sistemi içerisindeki farklı dolumlara uygulanabilir.

Değişiklik Kontrolü. Uygun disiplinlerden kalifiye temsilcilerin; tesisler, sistemler, donanım veya süreçlerin valide edilmiş durumlarını etkileyebilecek önerilen veya gerçekleşmiş değişiklikleri gözden geçirdiği resmi bir sistem. Amaç sistemin valide bir durumda korunduğunu garanti etmek ve dokümente etmek için eylem ihtiyacının belirlemektir.

Temizlik Validasyonu. Temizlik validasyonu onaylı bir temizlik prosedürünün, donanımda kullanılan önceki ürün veya temizlik ajanlarını bilimsel olarak belirlenmiş maksimum kabul edilebilir taşınma seviyesinin altına tekrarlanabilir şekilde uzaklaştırabileceğinin dokümente edilmiş kanıtıdır.

Temizlik doğrulaması (verifikasyonu). Önceki ürün veya temizlik ajanlarının kalıntılarının bilimsel olarak belirlenmiş maksimum kabul edilebilir taşınma seviyesinin altına indirildiğini göstermek için, herbir seri/kampanyadan sonra kimyasal analizler yoluyla kanıt toplanması.

Eş Zamanlı Validasyon. Validasyon protokolünün validasyon serilerinin ticarileştirilmesi ile eş zamanlı olarak yürütüldüğü yerlerde, önemli hasta yararına dayalı olarak gerekçelendirilen, istisnai durumlarda gerçekleştirilen validasyon.

Sürekli süreç doğrulaması (verifikasyonu). Üretim süreç performansının sürekli olarak izlendiği ve değerlendirildiği alternatif bir süreç validasyonu yaklaşımı. (ICH 8)

Kontrol Stratejisi. Süreç performansını ve ürün kalitesini garanti eden, güncel ürün ve süreç anlayışından türetilmiş planlı bir kontroller dizisidir. Bu kontroller; ilaç etkin maddeleri ve ilaç ürün malzeme ve bileşenleri ile ilgili parametreleri ve öznitelikleri, tesis ve donanımın işletim koşullarını, üretim aşaması (in-proses) kontrollerini, bitmiş ürün spesifikasyonları ve ilişkili yöntemleri ve izleme ve kontrol sıklığını içerebilir. (ICH Q10)

Kritik süreç parametresi (KSP). Değişkenliği bir kritik kalite özneliği üzerinde bir etki oluşturan ve bu yüzden sürecin istenen kaliteyi üretmesini garanti etmek için izlenmesi veya kontrol edilmesi gereken bir süreç parametresidir. (ICH Q8)

Kritik kalite özniteliği (KKÖ). İstenen ürün kalitesinin garanti edilebilmesi için onaylı bir limit, aralık veya dağılım içinde bulunması gereken, fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik bir özellik veya karakteristiktir. (ICH Q8).

Tasarım Kalifikasyonu (TK). Tesisler, sistemler ve donanımın öngörülen tasarımının amaçlanan kullanım için uygun olduğunun dokümente edilmiş doğrulaması.

Tasarım alanı. Kalite güvencesi sağladıkları gösterilmiş, malzeme öznitelikleri ve süreç parametreleri gibi giriş değişkenlerinin çok boyutlu kombinasyonu ve etkileşimidir. Tasarım alanı içerisinde çalışmak bir değişiklik olarak düşünülmez. Tasarım alanı dışına çıkılması bir değişiklik olarak kabul edilir ve normal şartlar altında resmi bir onay (ruhsatlama) sonrası değişiklik süreci başlatacaktır. Tasarım alanı başvuru sahibi tarafından öngörülür ve Bakanlık değerlendirme ve onay süreçlerine tabidir. (ICH Q8)

Kurulum Kalifikasyonu (KK). Tesisler, sistemler ve donanımların onaylanmış tasarımla ve üretici tavsiyeleriyle uyumlu olarak kurulduğunun veya değiştirildiğinin dokümente edilmiş doğrulaması.

Bilgi yönetimi. Bilginin edinilmesi, analiz edilmesi, saklanması ve dağıtılmasına dair sistematik bir yaklaşımdır. (ICH Q10)

Yaşam döngüsü. Bir ürün, donanım ya da tesisin, ilk geliştirme veya kullanımından, kullanımına son verilmesine kadar, yaşamı içerisindeki tüm aşamalar.

Devam-Eden Süreç Doğrulaması (Verifikasyonu) (Aynı zamanda sürdürülen süreç doğrulaması olarak da bilinir) Sürecin, ticari üretim boyunca bir kontrol durumunda muhafaza edildiğinin dokümente edilmiş kanıtı.

İşletim Kalifikasyonu (İK). Tesisler, sistemler ve donanımların kurulu veya değiştirildiği halleriyel, öngörülen işletim aralıkları içerisinde amaçlanan şekilde çalıştığı dokümente edilmiş doğrulamasıdır.

Performans Kalifikasyonu (PK). Sistemler ve donanımın onaylı süreç yöntemleri ve ürün spesifikasyonlarını temel alarak etkin ve tekrarlanabilir şekilde çalışabildiğinin dokümente edilmiş doğrulamasıdır.

Süreç Validasyonu. Belirlenmiş parametreler içinde çalıştırılan sürecin, önceden belirlenmiş spesifikasyonlarını ve kalite özniteliklerini karşılayan bir veteriner tıbbi ürünü üretmek için etkin ve tekrarlanabilir şekilde çalışabildiğinin dokümente edilmiş kanıtıdır.

Ürün gerçekleştirme. Hastaların, sağlık meslek mensuplarının ve düzenleyici otoritelerin ihtiyaçlarını ve iç müşteri gerekliliklerini karşılayacak kalite özniteliklerinde bir ürünün elde edilmesi. (ICH Q10)

İleriye dönük validasyon. Satışı amaçlanan ürünlerin rutin üretimi öncesinde gerçekleştirilen validasyon.

Tasarımla Kalite. Önceden tanımlanmış hedeflerle başlayan, bilimsel çalışma ve kalite risk yönetimine dayalı ürün ve süreç anlayışı ve süreç kontrolünü vurgulayan sistematik bir yaklaşımdır.

Kalite risk yönetimi. Kalite ile ilgili risklerin yaşam döngüsü boyunca değerlendirilmesi, kontrolü, iletişimi ve gözden geçirilmesi için sistematik bir süreç. (ICH Q9)

Taklit ajanlar. Validasyona tabi ürünün fiziksel ve uygulanabilir yerlerde kimyasal özelliklerine (örnek: viskozite, partikül boyutunu, pH vb.) yakından benzeyen bir malzeme.

Kontrol durumu. Kontrol dizilerinin sürekli olarak kabul edilebilir süreç performansı ve ürün kalite garantisini verdiği bir koşuldur.

Geleneksel Yaklaşım. Tekrar üretilebilirliği garanti etmek amacıyla süreç parametrelerine dair ayar noktaları ve işletim aralıklarının tanımlandığı bir ürün geliştirme yaklaşımıdır.

En Kötü Durum. İdeal koşullarda karşılaştırıldığında en yüksek ürün veya süreç hatası şansı oluşturan, standart çalışma prosedürleri dâhilindeki alt ve üst işlem limitlerini ve koşullarını içine alan bir koşul veya koşullar dizisidir. Bu tür koşullar mutlaka ürün veya süreç hatasına neden olmaz.

Kullanıcı istekleri spesifikasyonu (KİS). Sistemin kullanım amacını karşılayan uygulanabilir bir tasarımını yaratmak için gerekli ve yeterli olan sistem sahibi, kullanıcı ve mühendislik istekleri dizisi.

EK-16

SORUMLU YÖNETİCİ SERİ SERTİFİKASYONU VE SERBEST BIRAKMA

1. Kapsam

1.1 Veteriner Tıbbi Ürünlerine yönelik İyi Üretim Uygulamaları Kılavuzu (Kılavuz) ile ilgili bu ek, Türkiye içerisinde pazarlama iznine sahip veya ihracat amaçlı üretilen veteriner tıbbi ürünlerin Sorumlu Yönetici (SY) tarafından sertifikasyonu ve seri serbest bırakılmasına ilişkin kılavuzluk sağlamaktadır. İlgili mevzuat gereklilikleri 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmi gazetede yayımlanan Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik 17-18 inci Maddelerinde yer almaktadır.

1.2 Bu ek özellikle, bir serinin farklı üretim veya test aşamalarının farklı yerlerde veya farklı üreticiler tarafından yürütüldüğü durumları ve bir ara ürün veya dökme (bulk) üretim serisinin birden fazla bitmiş ürün serisine bölündüğü durumları kapsamaktadır. Bu ek aynı zamanda, Türkiye'ye ithal edilen serilerin (bu ülkelerle karşılıklı tanınma anlaşması olsun veya olmasın) serbest bırakılmasını da kapsamaktadır. Bu kılavuz ayrıca, farklı yasal hükümlere ve özel hükümlere tabi olan araştırma amaçlı tıbbi ürünler için de uygulanabilir.

1.3 Bu ek, doğal olarak, yasal olarak kabul edilebilir olası tüm düzenlemeleri tanımlamamaktadır.

1.4 Bir ürün serisinin serbest bırakılması için temel düzenlemeler ürünün kendi Pazarlama İzni'nde tanımlanmaktadır. Bu ekte yer alan hiçbir husus bu düzenlemeleri hükümsüz bırakacak şekilde yorumlanmamalıdır.

2. İlke

2.1 Her bir bitmiş ürün serisi, Türkiye içinde satış için piyasaya sürülmeden veya ihraç/ithal edilmeden önce bir Sorumlu Yönetici tarafından onaylanmalıdır.

2.2 Serinin serbest bırakılması işleminin bu şekilde kontrol edilme amacı şudur:

- Serinin piyasaya sürülmeden önce, Pazarlama İzni gereklilikleri, İyi Üretim Uygulamaları ilke ve kılavuzları veya karşılıklı tanınma anlaşması bulunan ülkelerdeki İyi Üretim Uygulamaları veya eşdeğer gerekliliklere uygun bir şekilde üretildiğinden ve kontrol edildiğinden emin olmak,

- Bir hatanın incelenmesi gerektiğinde veya bir serinin piyasadandan geri çekilmesi durumunda, seriyi onaylayan Sorumlu Yönetici'nin ve ilgili kayıtların kolayca tanımlandığından emin olmak.

3. Giriş

3.1 Kalite kontrol testleri de dâhil olmak üzere, bir veteriner tıbbi ürün serisinin üretimi, farklı tesislerde ve farklı üreticiler tarafından yürütülen aşamalardan oluşabilmektedir. Her bir aşama, ilgili Pazarlama İzni, İyi Üretim Uygulamaları ve ithal edilen ülkenin ilgili mevzuat

hükümleri ile uyumlu olarak yürütülmelidir. Bu aşamalar bitmiş ürün serisini onaylayan Sorumlu Yönetici tarafından piyasaya sürülmeden önce dikkate alınmalıdır.

3.2 Ancak, endüstriyel koşullarda, tek bir Sorumlu Yönetici'nin üretimin bütün aşamalarında yakından yer alması genellikle mümkün değildir. Bu nedenle, bitmiş bir ürün serisini onaylayan Sorumlu Yöneticinin, kısmen başkalarının (diğer sorumlu yöneticiler) tavsiye ve kararlarına güvenmesi gerekebilir. Sorumlu Yönetici bu yapmadan önce ya kişisel bilgisi yada kendisinin de kabul ettiği kalite sisteminde yer alan diğer Sorumlu Yöneticilerin doğrulanması ile bu güvenin sağlam temellere dayandığından emin olmalıdır,

3.3 Üretimin bazı aşamaları diğer ülkelerde gerçekleştirildiğinde; üretim ve testlerin Pazarlama İzni ile uyumlu olması, üreticinin ilgili ülkelerin yasalarına göre izin almış olması ve üreticinin en azından Türkiye'dekine eşdeğer bir İyi Üretim Uygulamalarını takip etmesi yine de bir gerekliliktir.

3.4 Bu ekte kullanılan bazı kelimeler, Sözlük'de tanımlanan şekliyle kendilerine yüklenen özel anlamlara sahiptir.

4. Genel

4.1 Bir bitmiş ürün serisi, farklı tesislerde serbest bırakılmadan önce, farklı üretim, ithalat, test etme ve depolama aşamalarına sahip olabilirler. Her bir tesis, bir veya daha fazla Pazarlama İzni kapsamında onaylanmalı ve kontrolü en az bir Sorumlu Yönetici'nin emrinde olmalıdır. Ancak, özel bir ürün serisinin uygun şekilde üretimi, kaç tesisin dâhil olduğuna bakılmaksızın, bitmiş ürün serisini serbest bırakmadan önce onaylayan Sorumlu Yönetici'nin genel değerlendirmesini içermelidir.

4.2 Bir ürünün farklı serileri, Türkiye'deki farklı tesislerde üretilebilir (veya ithal edilebilir) ve piyasaya sürülebilir. Örneğin, bir Pazarlama İzniinde, serinin serbest bırakılacağı bir veya daha fazla tesis belirtilebilir. Bu durumda, pazarlama izni sahibi ve ürün serilerini serbest bırakma izni olan her bir tesis, herhangi bir özel serinin serbest bırakılacağı tesisi ve bu seriyi onaylayacak Sorumlu Yönetici'yi tanımlayabilmelidir.

4.3 Bir bitmiş ürün serisini serbest bırakılmadan önce onaylayan Sorumlu Yönetici, bu onaylama işlemini, kullanılan tüm tesis ve prosedürler, ilgili kişilerin uzmanlığı ve uyguladıkları kalite sistemine dair kendi kişisel bilgi birikimine dayanarak yapabilir. Alternatif olarak, kendisinin de kabul ettiği bir kalite sisteminde yer alan ara üretim aşamalarının uyumluğundan sorumlu diğer Sorumlu Yöneticiler tarafından verilen onaya güvenebilir.

Diğer Sorumlu Yönetici'lerden gelen bu onay dokümanite edilmeli ve onay verdiği durumlar açık bir şekilde tanımlanmalıdır. Bunu başarmak için gerekli sistematik düzenlemeler yazılı bir anlaşma içinde tanımlanmalıdır.

4.4 Yukarıda belirtilen anlaşma, Sorumlu Yönetici başka bir Sorumlu Yönetici'nin onayına güvenmeye ihtiyaç duyduğu zaman gereklidir. Bu anlaşma, genel hatlarıyla, Kılavuzun 7. Bölümüne uygun olmalıdır. Bitmiş ürün serisini onaylayan Sorumlu Yönetici, anlaşmada yer

alan düzenlemelerin doğrulanmış olduğundan emin olmalıdır. Bu tür bir anlaşma şekli, taraflar arasındaki ilişkiye uygun olmalıdır; örneğin, bir şirket içindeki bir standart çalışma prosedürü veya aynı grup içinde olsa bile farklı firmalar arasındaki resmi bir sözleşme.

4.5 Bu anlaşma alıcıların, tüm sapmalar, spesifikasyon-dışı sonuçlar, GMP uyumsuzlukları, incelemeler, şikâyetler veya bitmiş ürün serisini onaylayan Sorumlu Yönetici tarafından göz önünde bulundurulması gereken diğer hususlarda uyarılması için dökme (bulk) ürün veya ara ürün tedarikçisi taraflara zorunluluk yüklemelidir.

4.6 Sertifikasyon ve seri serbest bırakmalarının kaydedilmesi için bilgisayarlı bir sistem kullanıldığında, Kılavuzun Ek-7'sindeki yönlendirmelere ayrıca dikkat edilmelidir.

4.7 Serilerin sertifikasyonu ve serbest bırakılması için hangi düzenleme yapılırsa yapılsın, serideki bir kalite hatası nedeniyle tehlikeli hale gelen tüm ürünlerin gecikme olmaksızın tespit edilmesi ve geri çekilmesi mümkün olmalıdır.

5. Serinin Test Edilmesi ve Türkiye’de üretilen ürünlerin serbest bırakılması

5.1 Üretimin tüm aşamaları izinli tek bir tesiste yapılıyorsa,

Tüm üretim ve kontrol aşamaları tek bir tesiste yürütüldüğünde, bazı denetim ve kontroller başka kişilere devredilebilir. Fakat bu tesisteki bitmiş ürün serisini onaylayan Sorumlu Yönetici tanımlı bir kalite sistemi içindeki kişisel sorumluluklarını normal olarak devam ettirir. Ancak Sorumlu Yönetici, alternatif olarak, bu tesisteki ara aşamalardan sorumlu diğer Sorumlu Yöneticilerin bu aşamalar ile ilgili onaylarını göz önünde bulundurabilir.

5.2 Üretimin farklı aşamaları aynı firmanın farklı tesislerinde yürütülüyorsa,

Bir serinin farklı üretim aşamaları aynı firmanın farklı tesislerinde yürütüldüğünde (aynı üretim izni kapsamında olan veya olmayan) her bir aşamanın bir Sorumlu Yönetici olmalıdır. Bitmiş ürün serisinin sertifikasyonu serinin piyasaya sürülmesinden sorumlu olan Pazarlama İzni Sahibi'nin bir Sorumlu Yöneticisi (tüm aşamalar için kişisel sorumluluk üstlenebilen veya önceki aşamalardan sorumlu diğer Sorumlu Yöneticilerin bu aşamalar ile ilgili onaylarını göz önünde bulundurabilen) tarafından gerçekleştirilmelidir.

5.3 Üretimin bazı ara aşamaları için farklı bir firma ile sözleşme yapılıyorsa,

Bir veya daha fazla ara üretim ve kontrol aşaması başka bir firmanın üretim izni sahibi ile sözleşme yapılarak gerçekleştirilebilir. Sözleşme veren tarafın Sorumlu Yöneticisi, ilgili aşamanın sözleşmeyi kabul eden tarafın Sorumlu Yönetici tarafından doğrulandığını dikkate alabilir fakat bu çalışmanın yazılı anlaşmada belirtilen şartlara uygun olarak yürütüldüğünü sağlamaktan sorumludur. Bitmiş ürün serisi, serinin piyasaya sürülmesinden sorumlu olan Üretim İzni Sahibi'nin bir Sorumlu Yöneticisi tarafından onaylanmalıdır.

5.4 Bir dökme (bulk) üretim serisi farklı tesislerden tek bir pazarlama izni altında serbest bırakılan birkaç bitmiş ürün serisinden birleştirilebilir. Bu durum ulusal bir Pazarlama İzni bulunan bir ürünün birleştirme tesislerinin aynı ülke içindeki olması veya Avrupa Birliği içindeki farklı üye devletlerdeki tesislerde birleştirilmesi durumunda geçerlidir.

5.4.1 Üretim izni sahibinin Sorumlu Yöneticisi için, dökme (bulk) üretim serisi yapmak tüm bitmiş ürün serilerinin piyasaya sürülmeden önce sertifikasyonu için alternatif bir yoldur. Sorumlu Yönetici, bunu yaparken ya bütün üretim aşamalarının kişisel sorumluluğunu üstlenmeli ya da birleştirme tesislerindeki Sorumlu Yöneticiler tarafından verilen birleştirme onayını göz önünde bulundurmalıdır.

5.4.2 Her bir bitmiş ürün serisinin piyasaya sürülmeden önce sertifikasyonu için diğer bir alternatif ise son birleştirme işleminin üreticinin Sorumlu Yönetici'si tarafından gerçekleştirilmesidir. Sorumlu Yönetici bunu yaparken, ya tüm üretim aşamaları için kişisel sorumluluğu üstlenmeli yada dökme (bulk) seri üreticisinin Sorumlu Yönetici tarafından dökme (bulk) üretim serilerinin onaylanmasını göz önünde bulundurmalıdır.

5.4.3 Tek bir pazarlama yetkisi altında farklı tesislerdeki tüm birleştirme işlemlerinde, tek bir dökme (bulk) üretim serisinden elde edilip serbest bırakılmış tüm bitmiş ürün serileri için genel bir sorumluluğu taşıyan (normalde dökme (bulk) üretim seri üreticisinin bir Sorumlu Yönetici) bir kişi bulunmalıdır. Bu kişinin görevi, herhangi bir bitmiş ürün serisi ile ilgili herhangi bir kalite sorununun farkında olmak ve dökme (bulk) serisindeki bir problemten kaynaklanan sorunlarla ilgili gerekli tüm faaliyetleri koordine etmektir.

Dökme (bulk) ve bitmiş ürün serilerinin seri numaralarının aynı olması gerekmemekle birlikte, bir işlem geçmişi kaydı çalışması yapılabilmesi için bu iki rakam arasında dokümanle edilmiş bir bağ olmalıdır.

5.5 Bir dökme (bulk) üretim serisi farklı tesislerden farklı pazarlama izni altında serbest bırakılan birkaç bitmiş ürün serisinden birleştirilebilir. Bu durum farklı ülkelerde faaliyet gösteren bir firmanın ürettiği bir ürün için ulusal çapta bir pazarlama izninin olması durumunda veya bir jenerik ürün üreticisinin dökme (bulk) ürünler satın alması ve bunları birleştirip kendi pazarlama izni altında satış için serbest bırakması durumlarında görülür.

5.5.1 Birleştirmeyi yapan üreticinin bitmiş ürün serisini onaylayan Sorumlu Yöneticisi, ya tüm üretim aşamaları için kişisel sorumluluğu almalıdır ya da bir dökme (bulk) ürün üreticisinin Sorumlu Yöneticisi tarafından yapılan dökme (bulk) üretim serisinin onayını dikkate almalıdır.

5.5.2 Herhangi bir bitmiş ürün serisinde tespit edilen dökme (bulk) üretim serisinden kaynaklanan bir problem, dökme (bulk) üretim serisini onaylayan Sorumlu Yönetici'ye (şüphelenilen dökme (bulk) üretim serisinden üretilen tüm bitmiş ürün serileriyle ilgili olarak gerekli tüm kararları alabilmesi için) bildirilmelidir. Bu düzenleme yazılı bir anlaşma ile tanımlanmalıdır.

5.6 Bir bitmiş ürün serisi bir üretim izni sahibi tarafından satın alınır ve kendi pazarlama iznine uygun olarak piyasaya sürülür. Bu durum, (örneğin, jenerik ürünleri tedarik eden bir firma başka bir firma tarafından üretilen ürünler için bir pazarlama iznine sahipse) bir firmanın kendi pazarlama izni kapsamında henüz onaylanmamış bitmiş ürünleri satın alması ve kendi üretim izni altında kendi pazarlama iznine uyumlu olarak piyasaya sürmesi durumunda meydana gelir.

Bu durumda satın alan firmanın Sorumlu Yöneticisi piyasaya sürülmeden önce bitmiş ürünü onaylamalıdır. Sorumlu Yöneticisi bunu yaparken, ya tüm üretim aşamaları için kişisel sorumluluğu üstlenmeli ya da satış yapan üreticinin Sorumlu Yöneticisi tarafından serinin onaylanmasını dikkate almalıdır.

5.7 Kalite kontrol laboratuvarı ve üretim tesisine farklı üretim izinleri ile izin verilmişse,

Bitmiş ürün serisini onaylayan bir Sorumlu Yönetici, ya laboratuvar testlerinin kişisel sorumluluğunu üstlenmeli ya da başka bir Sorumlu Yönetici tarafından test ve sonuçların onaylanmasını dikkate almalıdır. Diğer laboratuvar ve sorumlu Yöneticinin bulunduğu ülke seriyi serbest bırakan üretim izni sahibi ile aynı ülkede olmayabilir (Avrupa Birliğinde). Bu şekildeki bir onay eksikliğinde, Sorumlu Yönetici'nin kendisi onaylanması gereken bitmiş ürünle ilgili kişisel laboratuvar ve prosedür bilgisine sahip olmalıdır.

6. İthal edilen ürünlerin serilerin test edilmesi ve piyasaya sürülmesi

6.1 Genel

6.1.1 Bitmiş ürünlerin ithalatı bu ekteki sözlükte tanımlanan bir ithalatçı tarafından gerçekleştirilmelidir.

6.1.2 İthal edilen her bir bitmiş ürün serisi, Türkiye içinde satılabilmesi için piyasa sürülmeden önce İthalatçı'nın bir Sorumlu Yöneticisi tarafından onaylanmalıdır.

6.1.3 İthalat yapılan ülke ile yürürlükte olan bir karşılıklı tanıma anlaşması yoksa (7. Kısım bakınız) bitmiş ürün serisi bir Sorumlu Yönetici tarafından onaylanmadan önce her bir seri numunesi Türkiye'de test edilmelidir.

6.1.4 Bu kısımdaki yönlendirmeler, aynı zamanda uygun şekilde kısmi olarak üretilmiş ürünlerin ithalatı için de uygulanmalıdır.

6.2 Bir veteriner tıbbi ürün serisinin tamamı ya da ilk kısmı ithal edilirken

Seri veya serinin bir kısmı serbest bırakılmadan önce ithalatçının Sorumlu Yöneticisi tarafından onaylanmalıdır. Bu Sorumlu Yönetici, ithal edilen serinin başka bir üretim izni sahibinin Sorumlu Yöneticisi tarafından kontrol, numunesi alma veya test etmeye dair onayını dikkate almalıdır.

6.3 Bitmiş ürün serisinin bir kısmı, daha önce aynı serinin başka bir kısmının ithalinden sonra aynı veya başka bir tesisten ithal edilirken,

6.3.1 Bir serinin ardışık kısımlarını satın alan ithalatçının Sorumlu Yöneticisi, serinin ilk kısmını onaylayan Sorumlu Yönetici tarafından yapılan test ve onayını dikkate alabilir. Eğer bu yapılırsa, Sorumlu Yönetici, kanıtlara dayanarak, her iki kısmın gerçekten aynı seriden geldiğinden, sonra gelen kısmın ilk gelen kısım ile aynı koşullar altında taşındığından ve test edilen numunelerin serinin bütünü temsil ettiğinden emin olmalıdır.

6.3.2 Paragraf 6.3.1'de verilen koşullar, karşılıklı tanıma anlaşması bulunan bir ülkedeki üretici ve Türkiyede'ki ithalatçı/ithalatçıların tümleşik bir kalite güvence sistemi altında

çalışan aynı kurumsal yapıya ait olduğu durumlarda büyük ihtimalle karşılanabilmelidir. Eğer Sorumlu Yönetici paragraf 6.3.1'deki koşulların karşılandığından emin olamazsa, her bir seri kısmı ayrı bir seri olarak işlem görmelidir.

6.3.3 Serinin farklı kısımları aynı pazarlama izni altında serbest bırakılıyorsa, serinin tüm kısımlarının ithalatına ilişkin kayıtların tutulduğuna ve serinin tüm kısımlarının dağıtımının Türkiye içerisinde izlenebilir olduğuna dair tüm sorumluluk bir kişi (normal şartlarda, serinin ilk kısmını ithal eden ithalatçının Sorumlu Yönetici'si) tarafından üstlenilmelidir. Bu kişi, serinin herhangi bir kısmı hakkında bildirilen herhangi bir kalite sorunundan haberdar edilmeli ve bu sorunlar ve çözümleri hakkında gerekli tüm faaliyetleri koordine etmelidir.

Bu süreç, ilgili tüm ithalatçılar arasında yazılı bir anlaşma ile temin edilmelidir.

6.4 Türkiye'de yapılacak testler için numune alma yerleri

6.4.1 Numuneler seriyi temsil etmeli ve Türkiye'de test edilmelidir. Numunenin seriyi temsil edebilmesi için, üretildiği ülkede yapılan işlemler sırasında alınması tercih edilebilir. Örneğin, sterilite testlerine yönelik numuneler, en iyi dolun işlemi sırasında alınabilir. Ancak, depolama ve nakil işlemlerinden sonra serinin temsil edilebilmesi için, aynı zamanda serinin satın alınmasından sonra Türkiye'de numuneler alınmalıdır.

6.4.2 İthal edilen ülkede numune alınması halinde, bu numuneler temsil ettikleri seriyle birlikte ve aynı koşullar altında nakledilmelidir veya ayrı gönderilmişse, numunelerin seriyi hala temsil etmekte olduğu (ör: depolama ve nakil koşullarının tanımlanması ve izlenmesi yoluyla) gösterilmelidir. Sorumlu Yönetici ithal edilen ülkede alınan numunelerin testlerine güvenmek istediğinde bu durum teknik açıdan doğrulanmalıdır.

7. Türkiye'nin karşılıklı tanıma anlaşması (KTA) imzalamış olduğu bir ülkeden ithal edilen ürünlerin seri testleri ve serbest bırakılması

7.1 Anlaşmada aksi belirtilmediği sürece, KTA'nın imzalanmış olması Türkiye'de ki bir Sorumlu Yönetici'nin Türkiye'de satış veya tedarik amacıyla serbest bırakılmadan önce bir seriyi onaylaması gerekliliğini ortadan kaldırmaz. Fakat, özel anlaşmanın ayrıntılarına bağlı olarak, ithalatçının Sorumlu Yöneticisi serinin pazarlama iznine ve ithal edilen ülkenin İyi Üretim Uygulamalarına uygun olarak üretilmiş ve test edilmiş olduğuna dair üretici onayına güven duyabilir ve bütün testlerin tekrarlanmasına gerekli görmeyebilir. Sorumlu Yönetici bu onaya güveniyorsa ve bu seri uygun koşullar altında nakledilmiş ve Türkiye'de Bölüm 8'de belirtilen bir ithalatçı tarafından teslim alınıp ve depolanmışsa, seriyi serbest bırakılmak üzere onaylayabilir.

7.2 Seri kısımlarının farklı zamanlarda ve/veya farklı tesislerden teslim alınma ve sertifikasyonuna yönelik olanlar dâhil olmak üzere diğer prosedürler Bölüm 6'dakilerle aynı olmalıdır.

8. Sorumlu Yöneticinin rutin görevleri

8.1 Serbest bırakma öncesinde ilgili Sorumlu Yönetici bir seriyi onaylamadan önce, yukarıda yönlendirmelere dikkate alarak, en azından aşağıdaki gerekliliklerin karşılanmış olmasını garanti etmelidir:

a) Serinin ve bu serinin üretiminin pazarlama izni koşullarıyla uyumlu olması (ilgili yerlerde, ithalat için gerekli olan izin dâhil),

b) Üretimin İyi Üretim Uygulamaları ilkelerine uygun bir şekilde yürütülmüş olması veya serinin başka bir ülkeden ithal edilmesi halinde, en azından eşdeğer İyi Üretim Uygulamaları standartlarına uygun olması,

c) Temel üretim ve test süreçlerinin valide edilmiş olması; fiili üretim koşullarının ve üretim kayıtlarının dikkate alınmış olması,

d) Üretim veya kalite kontrol süreçlerindeki herhangi bir sapma veya planlı değişikliğin tanımlı bir sisteme uygun şekilde sorumlu kişiler tarafından izin verilmiş olması. Pazarlama veya üretim izninde değişiklik yapılmasını gerektiren her türlü değişikliğin, Bakanlığa bildirilmiş ve Bakanlık tarafından izin verilmiş olması,

e) Sapmalar veya planlı değişikliklerden dolayı başlatılan ilave numune alma, denetim, test veya kontrol işlemleri dâhil olmak üzere, gerekli tüm kontrol ve testlerin gerçekleştirilmiş olması,

f) Gerekli tüm üretim ve kalite kontrol dokümanlarının tamamlanmış ve bunu yapmaya yetkili personel tarafından onaylanmış olması,

g) Tüm denetimlerin kalite güvence sisteminin gerektirdiği şekilde gerçekleştirilmiş olması,

h) Sorumlu Yöneticinin bunlara ek olarak, seri kalitesi ile ilgili olarak bilmesi gereken diğer her türlü faktörü göz önünde bulundurmuş olması,

Sorumlu Yönetici, ulusal mevzuata veya idari prosedürlere bağlı olarak ilave görevlere sahip olabilir.

8.2 Paragraf 4.3'te belirtilen şekilde, ara üretimin aşamalarının uygunluğunu onaylayan bir Sorumlu Yönetici, Sorumlu Yönetici'ler arasındaki anlaşmada aksi özellikle belirtilmedikçe, bu aşama ile ilgili olarak yukarıda belirtilen aynı zorunluluklara sahiptir.

8.3 Sorumlu Yönetici, bilgi birikimini ve deneyimini teknik ve bilimsel ilerlemeler ile onay için gerek duyulan ürünle ilgili kalite yönetimi değişiklikleri ışığında güncel tutmalıdır.

8.4 Sorumlu Yönetici'den bilmediği bir ürün tipine ait bir seriyi onaylaması istenirse, (ör: Sorumlu Yönetici'nin bağlı olduğu üreticinin yeni bir ürün sınıfını piyasaya sürmesi veya Sorumlu Yönetici'nin başka bir üretici için çalışmaya başlamasından dolayı) Sorumlu Yönetici öncelikle bu görevi yerine getirmek için gerekli olan bilgi birikimini ve deneyimi kazandığından emin olmalıdır.

Ulusal gerekliliklere uygun olarak, Sorumlu Yönetici bu tür bir değişikliği Bakanlığa bildirebilir ve yenilenmiş bir izne tabi olabilir.

9. Sözlük

Bu ekteki belirli kelime ve ifadeler, aşağıda tanımlanan anlamlarıyla kullanılmıştır. Ayrıca, Kılavuzun ana bölümünde bulunan Sözlük'te göz önünde bulundurulmalıdır.

Dökme (bulk) üretim serisi: ya son kabı içinde birleştirilmeye hazır yada ayrı ayrı kaplar içinde son ambalaj için birleştirilmeye hazır bulunan ve pazarlama izni başvurusunda belirtilen bir boyutta olan bir ürün serisi. (Örneğin, bir dökme (bulk) üretim serisi; dökme (bulk) miktarda sıvı üründen; tablet, kapsül gibi katı dozaj formlarından veya dolu ampullerden oluşabilir.)

Bitmiş ürün serisinin sertifikasyonu: bir serinin satış veya dağıtım için serbest bırakılmadan önce, 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmi gazetede yayımlanan Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelikte belirtilen bir Sorumlu Yönetici tarafından bir kayıt veya eşdeğer bir belge içinde sertifikasyonu.

Doğrulama (onay) : bir süreç veya testin GMP'ye ve ilgili pazarlama iznine uygun şekilde gerçekleştirildiğine dair bitmiş ürün serisinin serbest bırakılmasından önce onaylayan Sorumlu Yönetici tarafından yapılan imzalı bir bildirim.

Bitmiş ürün serisi: Bitmiş ürünün kontrolüne atıf yapılarak, bitmiş ürün serisi İmmünolojik Veteriner Tıbbi Ürünler Dışındaki Veteriner Tıbbi Ürünlerin Başvuru Dosyası Kılavuzu ile Aşı Ve Serum Gibi Veteriner Biyolojik Ürünlerin Başvuru Dosyası Hazırlama Kılavuzu içinde tanımlanmaktadır. Bu EK bağlamında, bu terim özel olarak, piyasaya serbest bırakılmak üzere son ambalajı içindeki ürün serisini ifade eder.

İthalatçı: Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik hükümlerine göre diğer ülkelerden veteriner tıbbi ürün ithal etmek için gerekli izin sahibi.

Karşılıklı Tanıma Anlaşması (KTA): Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik'de belirtilen ve Türkiye ile veteriner tıbbi ürün ithalatı yapılacak diğer ülkeler arasında yapılan "onaylı uygun düzenleme".

Sorumlu Yönetici (SY): Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik 22. Maddesinde belirtilen kişi.

EK-17

PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA

İlke

1.1 Bu ekte kullanılan parametrik serbest bırakma tanımı, Avrupa Kalite Örgütü tarafından öne sürülen tanıma dayanmaktadır. "Üretim süreci sırasında toplanan verilere ve parametrik serbest bırakma ile ilişkili özel GMP gerekliliklerine uyumluluğa dayalı olarak ürünün hedeflenen kalitede olduğunun güvencesini veren bir serbest bırakma sistemi".

1.2 Parametrik serbest bırakma, uygulanabilir ekleri ve devamındaki kılavuzlar ile birlikte GMP'nın temel gereklilikleri ile uyumlu olmalıdır.

Parametrik Serbest Bırakma

2.1 Kapsamlı üretim aşaması test ve kontrollerinin, son ürün testlerine göre son ürünün spesifikasyonları karşılamaında daha fazla güvence sağlayabileceği kabul edilmektedir.

2.2 Parametrik serbest bırakmaya, bitmiş ürünlerin rutin testlerine bir alternatif olarak bazı özel parametreler için izin verilebilir. Parametrik serbest bırakma izni, GMP denetçileri ve ürün değerlendirme sorumluları tarafından ortaklaşa verilmeli, reddedilmeli veya geri çekilmelidir.

Steril Ürünler İçin Parametrik Serbest Bırakma

3.1 Bu bölüm, bitmiş ürünlerin sterilite testi gerçekleştirilmeksizin rutin serbest bırakılmasıyla ilişkili parametrik serbest bırakma kısımlarıyla bağlantılıdır. Sterilite testinin kaldırılması, sadece önceden belirlenmiş, valide edilmiş sterilizasyon koşullarına sahip olunduğunun başarılı bir şekilde gösterilmesi halinde geçerlidir.

3.2 Bir sterilite testi, yöntemin istatistiksel sınırlamalarından nedeniyle sadece sterilite güvence sisteminin büyük bir hatasını tespit etmek için bir fırsat sunar.

3.3 Serinin doğru işlendiğini gösteren veriler, sürecin dağıtılan ürünün sterilitesini garanti etmek için tasarlandığı ve valide edildiği konusunda tek başına yeterli güvence sağlıyorsa, Parametrik Serbest Bırakmaya izin verilebilir.

3.4 Parametrik serbest bırakmaya sadece son kaplarında bulunan son kabında sterilize edilen ürünler için izin verilebilir.

3.5 Buhar, kuru hava ve iyonize radyasyon kullanan Avrupa Farmakopesi gerekliliklerine uygun sterilizasyon yöntemleri parametrik serbest bırakma için düşünülebilir.

3.6 Tamamen yeni bir ürünün parametrik serbest bırakma için uygun olduğunun düşünülmesi mümkün değildir çünkü sterilite test sonuçlarının memnuniyet süresi kabul kriterlerin bir parçasını oluşturacaktır. Sterilite güvencesi açısından, yeni bir ürünün sadece küçük bir değişiklik olduğu durumlar olabilir ve diğer ürünlerden elde edilen mevcut sterilite test verileri uygun olarak kabul edilebilir.

3.7 Steril olmayan ürünlerin serbest bırakılmasının değerlendirilmesine odaklanan sterilite güvence sisteminin bir risk analizi yapılmalıdır.

3.8 Üretici, GMP ile uyumlu iyi bir geçmişe sahip olmalıdır.

3.9 Ürünlerin steril olmama ve aynı veya benzer sterilite güvence sistemi ile işlenmiş ürünler ile birlikte söz konusu ürün üzerinde gerçekleştirilen sterilite test sonuçlarının geçmişi, GMP uyumluluğu değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

3.10 Tecrübeli kalifiye bir sterilite güvence mühendisi ve nitelikli bir mikrobiyolog, normalde üretim ve sterilizasyon sahasında hazır bulunmalıdır.

3.11 Ürünün tasarımı ve asıl validasyonu, ilişkili tüm koşullar altında bütünlüğün (integrite) sürdürülebildiğini garantilemelidir.

3.12 Değişiklik kontrol sistemi, değişikliğin sterilite güvence personeli tarafından incelenmesini gerektirir.

3.13 Sterilizasyon öncesinde ürün içindeki mikrobiyolojik kontaminasyonu kontrol etmek için bir sistem olmalıdır.

3.14 Steril ve steril olmayan ürünler arasında hiçbir karışıklık olasılığı olmamalıdır. Fiziksel bariyerler ve valide edilmiş elektronik sistemler bu tür bir güvenceyi sağlayabilir.

3.15 Sterilizasyon kayıtları spesifikasyonlara uygunluğu açısından en az iki bağımsız sistem tarafından kontrol edilmelidir. Bu sistemler iki kişiden veya onaylı bir bilgisayar sistemi ve bir kişiden oluşabilir.

3.16 Aşağıdaki ek maddeler her bir ürün serisinin serbest bırakılmasından önce doğrulanmalıdır;

- Kullanılan sterilizatörde tüm planlı bakım ve rutin kontrollerin tamamlanmış olması,
- Tüm onarım ve değişikliklerin sterilizasyon güvence mühendisi ve mikrobiyolog tarafından onaylanması,
- Tüm aletlerin kalibre edilmiş olması,
- Sterilizatörün işlenen ürün yükü için güncel bir validasyona sahip olması.

3.17 Parametrik serbest bırakma onayı alındıktan sonra, bir serinin serbest bırakılması veya reddedilmesi kararları onaylı spesifikasyonlara dayanmalıdır. Parametrik serbest bırakma spesifikasyonuna uyumsuzluk bir sterilite testinden geçmeyle ortadan kaldırılamaz.

4. Sözlük

Parametrik Serbest bırakma

Üretim süreci sırasında toplanan bilgilere ve Parametrik Serbest Bırakma ile ilgili özel GMP gerekliliklerine uyumluluğa dayanarak, ürünün istenen kalitede olduğu konusunda güvence veren bir serbest bırakma sistemi.

Sterilite Güvence sistemi

Ürünlerin sterilitesini garanti etmek için yapılan düzenlemelerin toplamıdır. Bunlar, son kabında sterilize edilen ürünler için genellikle aşağıdaki adımları içerir:

- (a) Ürün tasarımı,
- (b) Başlangıç malzemelerinin ve işlem yardımcılarının (ör: gazlar ve kayganlaştırıcılar) mikrobiyolojik koşullarının bilgisi ve mümkünse kontrolü,
- (c) Mikroorganizmaların ürün içine girmesini ve çoğalmasından kaçınmak için üretim sürecinin kontaminasyon kontrolü. Bu durum genellikle ürüne temas eden yüzeylerin temizlenmesi ve sanitasyonu, hava kaynaklı kontaminasyonun temiz odalarda çalışılarak önlenmesi, süreç kontrol zaman sınırlarının kullanımı ve uygulanabilirse filtrasyon aşamaları ile başarılabılır,
- (d) Steril ve steril olmayan ürün akışları arasında karışıklığın önlenmesi,
- (e) Ürün bütünlüğünün korunması,
- (f) Sterilizasyon süreci,
- (g) Değişiklik kontrolü, eğitim, yazılı prosedürler, serbest bırakma kontrolleri, planlı koruyucu bakım, hata türü analizi, insan hatalarının engellenmesi, validasyon, kalibrasyon gibi Sterilite Güvence Sistemini içeren Kalite Sisteminin bütünü.

EK-19

REFERANS ve SAKLAMA NUMUNELERİ

1. Kapsam

1.1 Bu ek; başlangıç maddesi, ambalajlama malzemesi veya bitmiş ürünlerden referans numunesi ve bitmiş ürünlerden saklama numunesi alınması ve tutulmasına dair bilgiler sunmaktadır.

1.2 Araştırma amaçlı veteriner tıbbi ürünlerden numune alınması hakkında ilgili hususlar Bakanlıkça bu kılavuz haricinde ayrıca belirlen usuller kapsamında yürütülecektir.

1.3 Bu ek, aynı zamanda, paralel ithal edilen/dağıtılan veteriner tıbbi ürünlerden saklama numunelerinin alınmasına ilişkin kılavuzluk da sağlamaktadır.

2. İlke

2.1 Numuneler iki amacı yerine getirmek için alınır: Birincisi, analitik testlere numune sağlamak ve ikincisi ise tam bitmiş bir ürünün temsili bir örneğini sağlamaktır. Bu nedenle numuneler iki kategoriye ayrılabilir:

Referans Numunesi: Söz konusu serinin raf ömrü süresince gerek görüldüğünde analiz edilmesi amacıyla saklanan başlangıç maddesi, ambalajlama malzemesi veya bitmiş ürün serisinin bir numunesi. Stabilite izin verdiği durumlarda, kritik ara aşamalardan (ör: analitik test ve serbest bırakma gerektiren) veya üreticinin kontrolü dışına taşınan ara ürünlerden alınan referans numuneleri saklanmalıdır.

Saklama Numunesi: Bitmiş bir ürün serisinden alınan tam ambalajlı bir biriminin numunesi. Bu numune tanı amacıyla saklanır. Örneğin, söz konusu serinin ihtiyaç duyulduğu takdirde raf ömrü süresince, piyasaya sunum, ambalajlama, etiketleme, bilgilendirme kitapçığı, seri numarası son kullanım tarihi gibi bilgilerin tanınması. Bu gerekliliğin çift saklama numunesi olmaksızın karşılanabildiği istisnai durumlar (farklı pazarlar için ambalajlanmış bir serinin küçük miktarlarında veya çok pahalı veteriner tıbbi ürünlerinin üretiminde) olabilir.

Bitmiş ürünler için, pek çok durumda referans ve saklama numuneleri birbirine benzer şekilde (tam olarak ambalajlanmış birimler halinde) sunulacaktır. Bu tür durumlarda referans ve saklama numunelerinin birbirinin yerine geçebileceği düşünülebilir.

2.2 Üretici, ithalatçı veya seriyi serbest bırakan yerler için 7. ve 8. bölümde belirtildiği üzere her bir bitmiş ürün serisinden referans ve/veya saklama numunesi ve üreticiler için bir başlangıç maddesi (belirli istisnalarla birlikte, 3.2'ye bakınız) ve/veya yarı ürün serisinden alınan referans numunesi tutulması gereklidir. Ambalajlama işlemi yapılan her bir tesis birincil ve basılı ambalajlama malzemelerinin her bir serisinin referans numunelerini saklamalıdır. Bitmiş ürüne ait referans ve/veya saklama numunesinin bir parçası olarak basılı malzemelerin varlığı kabul edilebilir.

2.3 Referans ve/veya saklama numuneleri bitmiş ürünün veya başlangıç maddesinin bir seri kaydı olarak görev yapar ve örneğin, dozaj formuna dair bir kalite şikâyeti, pazarlama izni ile uygunluğa ilişkin bir sorgulama, etiketleme/ambalajlamaya dair bir sorgulama veya bir farmakovijilans raporu durumlarında değerlendirilebilir.

2.4 Numunelerin izlenebilirlik kayıtları saklanmalıdır ve Bakanlık incelemeleri için hazır bulundurulmalıdır.

3. Saklama Süresi

3.1 Bitmiş ürünün her bir serisinden alınan referans ve saklama numunesi son kullanım tarihinden en az bir yıl sonrasına kadar tutulmalıdır. Referans numunesi bitmiş birincil ambalajında veya ürünün pazarlandığı birincil kap ile aynı malzemeden yapılmış ambalaj içinde bulunmalıdır. (veteriner immünolojik ürünler dışındaki veteriner tıbbi ürünleri için ayrıca, Ek 3, paragraf 8 ve 9 bakınız).

3.2 Başlangıç maddesi numuneleri (üretim sürecinde kullanılan çözücü, gaz veya sular hariç) ürünün serbest bırakılmasından sonra en az iki yıl saklanacaktır. Başlangıç maddesinin stabilite süresi daha kısa ise (ilgili spesifikasyonda belirtiliyorsa) bu süre kısaltılabilir. Ambalajlama malzemeleri, söz konusu bitmiş ürünün raf ömrü süresince tutulmalıdır.

4. Referans ve Saklama Numunelerinin Miktarı

4.1 Referans numunesi, Bakanlıkça değerlendirilmiş ve onaylanmış Pazarlama İzni Dosyasına uygun olarak seri üzerinde en az iki ayrı tam analitik kontrol gerçekleştirilmesine yetecek miktarda olmalıdır. Bu şekilde yapılması gerekli ise, her bir analitik kontrollerin her bir dizisi gerçekleştirilirken açılmamış ambalajlar kullanılmalıdır. Bu konuyla ilgili önerilen herhangi bir istisna Bakanlığa karşı ispatlanmalı ve onaylanmalıdır.

4.2 Uygulanabildiği yerlerde, referans numunelerinin ve gerekliyse saklama numunelerinin miktarı ile ilgili ulusal gereklilikler (mevzuat) takip edilmelidir.

4.3 Referans numuneleri, alınmış oldukları başlangıç malzemesi, ara ürün veya bitmiş ürün serisinin temsilcisi olmalıdır. Bir sürecin en fazla önem verilen kısmını izlemek için diğer numuneler de alınabilir (süreç başlangıcı ve bitişi). Eğer bir seri farklı iki veya daha fazla ambalajlama işlemi ile ambalajlanıyorsa, her bir ambalajlama işleminden en az bir saklama numunesi alınmalıdır. Bu konuyla ilgili önerilen herhangi bir istisna Bakanlığa karşı ispatlanmalı ve onaylanmalıdır.

4.4 Spesifikasyonda belirtilen tüm testleri üretilen son serinin son kullanım tarihinden 1 yıl sonrasına kadar gerçekleştirebilmek için gerekli tüm analitik malzeme ve donanımın hazır veya ulaşılabilir halde olduğu garanti edilmelidir.

5. Saklama Koşulları

5.1 Saklama koşulları Pazarlama İzni bilgilerine uygun olmalıdır (uygun yerlerde soğutulmuş saklama gibi).

6. Yazılı Anlaşmalar

6.1 Pazarlama izni sahibinin, serinin serbest bırakılmasından sorumlu yer ile aynı kuruluş olmadığı durumda, referans/saklama numunelerinin alınma ve saklama sorumluluğu İyi Üretim Uygulamaları Kılavuzunun 1. Kısımının 7. bölümüne uygun olarak iki taraf arasındaki yazılı bir anlaşma ile tanımlanmalıdır. Bu kural, üretim veya seri serbest bırakma faaliyetlerinin, serinin Türkiye pazarındaki genel sorumluluğunu taşıyan yerden farklı bir alanda gerçekleştirildiği durumlar için de geçerlidir ve referans ve saklama numunelerini alınması ve saklanması için farklı her bir yer arasında yapılan düzenlemeler yazılı bir anlaşma ile belirlenmelidir.

6.2 Bir serinin satışa uygunluğunu onaylayan Sorumlu Yönetici, ilgili tüm referans ve saklama numunelerinin uygun bir süre boyunca her zaman erişilebilir halde olduğunu garanti etmelidir. Gerekli olan yerlerde, bu tür erişim düzenlemeleri bir yazılı anlaşma ile belirlenmelidir.

6.3 Bir bitmiş ürün üretimine birden fazla yer katılması durumunda, yazılı anlaşmaların varlığı referans ve saklama numunesi alınması ve yerinin kontrol edilmesinde kilit rol oynar.

7. Referans Numuneleri - Genel Konular

7.1 Referans numuneleri analiz amaçlıdır ve bu yüzden valide edilmiş bir metot bilgisine sahip bir laboratuvar tarafından kolaylıkla erişilebilir olmalıdır. Bu laboratuvar, Türkiye’de üretilen veteriner tıbbi ürünleri üretiminde kullanılan başlangıç maddeleri için, bitmiş ürünün asıl üretim alanıdır. Türkiye’de üretilen bitmiş ürünler için, bu laboratuvar asıl üretim alanıdır.

7.2 Türkiye dışında bir ülkedeki üretici tarafından üretilen bitmiş ürünler için;

7.2.1 Bakanlık tarafından kabul edilen ülkelerde (veya karşılıklı tanıma anlaşması bulunan ülkeler) üretilen bitmiş ürünlerin referans numuneleri üretim alanında alınabilir ve saklanabilir. Bu durum, ithalatçı/seri serbest bırakan yer ile Türkiye dışında yerleşik bulunan üretici arasında (6. madde de belirtildiği gibi) yazılı bir antlaşmaya bağlanmalıdır.

7.2.2 Diğer ülkelerde üretilen bitmiş ürünlerin referans numuneleri Türkiye içinde yerleşik izinli bir üretici (veya veteriner ecza deposu) tarafından alınabilir ve saklanabilir. Bu numuneler, söz konusu tüm taraflar arasındaki yazılı antlaşmaya/antlaşmalara uygun şekilde alınmalıdır. Bu numuneler tercihen, ithalata esas testlerin gerçekleştirildiği yerde saklanmalıdır.

7.2.3 Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin referans numuneleri, veteriner tıbbi ürün üretiminde kullanıldıkları asıl üretim alanında tutulmalıdır.

8. Saklama Numuneleri - Genel Noktalar

8.1 Bir saklama numunesi Türkiye içinde dağıtılan bir bitmiş ürün bir serisini temsil etmelidir ve Pazarlama İzni ve Bakanlık mevzuatı ile uyumluluk yönünden teknik olmayan özelliklerinin doğrulanması için muayene edilmesi gerekebilir. Bu nedenle, saklama

numuneleri her koşulda Türkiye’de bulundurulmalıdır. Bu numuneler, tercihen, bitmiş ürün serisini onaylayan Sorumlu Yöneticinin (SY) bulunduğu yerde saklanmalıdır

8.2 Bakanlık tarafından kabul edilen ülkelerde (veya karşılıklı tanıma anlaşması bulunan ülkeler) üretilen bitmiş ürünlerin referans numunelerinin Türkiye dışındaki üretim alanında saklanması durumunda, Türkiye’de ayrı saklama numuneleri tutulmalıdır.

8.3 Saklama numuneleri, Bakanlığın numunelere kolayca ulaşabilmesine imkân vermek için Üretim İzni olan bir üreticinin tesislerinde (veya veteriner ecza depolarında) saklanmalıdır.

8.4 Bir ürünle ilgili olarak, üretim/ithalat/ambalaj/test/seri serbest bırakma aşamalarında Türkiye içerisinde birden çok üretim alanının bulunması halinde saklama numunelerinin alınması ve saklanması sorumluluğu ilgili taraflar arasında yazılı anlaşma/anlaşmalar ile tanımlanmalıdır.

9. Paralel İthal Edilen/Paralel Dağıtılan Ürünlerin Referans ve Saklama Numuneleri

9.1 İkincil ambalajın açılmadığı durumlarda, ürün karışıklık riski yok veya çok azsa, sadece kullanılan ambalajlama malzemesinin saklanması gerekir.

9.2 İkincil ambalajın karton veya bilgilendirme kitapçığının değiştirilmesi gibi nedenlerle açıldığı durumlarda; bir araya getirme süreci sırasında bir ürün karışıklığı riski olduğundan her bir ambalajlama işlemi için ürün ihtiva eden tek bir saklama numunesi alınmalıdır. Karışıklık durumundan kimin sorumlu olduğunun tanımlanması herhangi bir geri çekmenin kapsamını etkileyebileceğinden önemlidir (asıl üretici veya paralel ithalat montajcısı).

10. Üretici Firmanın Kapandığı Durumlarda Referans ve Saklama Numuneleri

10.1 Bir üreticinin kapanması ve üretim yeri izninin teslim edilmesi, iptal olması veya sona ermesi durumlarında, söz konusu üretici tarafından üretilmiş olan ve son kullanım tarihi geçmemiş birçok tıbbi ürün serisinin piyasada olması olasıdır. Üretici bu serilerin piyasada kalabilmesi için referans ve saklama numunelerinin (ve ilgili GMP dokümanlarının) izinli bir depolama alanına taşınması için ayrıntılı düzenlemeler yapmalıdır. Üretici, depolama düzenlemelerinin yeterli ve gerektiğinde numunelerin ulaşılabilir ve analiz edilebilir olduğu konusunda Bakanlığa ikna etmelidir.

10.2 Üretici gerekli düzenlemeleri yapabilecek bir konumda değilse, bu görev başka bir üreticiye devredilebilir. Bu görev devri ve ilgili tüm bilgilerin Bakanlığa ulaştırılması, Pazarlama İzni sahibinin (PİS) sorumluluğundadır.

10.3 Bu gereklilikler, Türkiye dışında yerleşik bir üreticinin kapanması durumunda da geçerlidir. Bu tür durumlarda, kabul edilebilir düzenlemelerin uygulamada olduğundan ve Bakanlık ile istişarede bulunulması garanti etmek ithalatçının sorumluluğundadır.

SÖZLÜK

Aşağıdaki tanımlar, kelimelere bu kılavuzda kullanıldıkları şekilde uygulanır. Bu kelimeler diğer konularda farklı anlamlar taşıyabilir.

HAVA KİLİDİ

İki ya da daha fazla kapısı olan ve farklı temizlik sınıflarından iki veya daha fazla odanın arasına, bu odalara girilmesi gerektiğinde odalar arasındaki hava akışını kontrol etmek amacıyla konulan kapalı bir alan. Hava kilidi ya insanlar ya da eşyalar için tasarlanıp kullanılmaktadır.

SERİ (veya LOT)

Başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi veya homojenliğin sağlanabilmesi için bir süreç veya bir dizi süreç içinde işlenen ürünün belirli bir miktarı.

Not Üretimin bazı aşamalarını tamamlayabilmek için bir seriyi, sonradan bir araya getirilip homojen bir son seri oluşturacak birkaç alt seriye bölmek gerekebilir. Sürekli üretim durumunda seri, hedeflenen homojenliğini yansıtabilen belirlenmiş üretim bir kısmına uygun olmalıdır.

Bitmiş ürün kontrolü için tescilli bir tıbbi ürün serisi, “aynı başlangıç maddesi kümesinden yapılan ve tek bir üretim işlem serisinden veya tek bir sterilizasyon işleminden geçmiş farmasötik bir formun tüm birimleri veya sürekli bir üretim süreci durumunda, belirli bir zamanda üretilen tüm birimler” olarak tanımlanabilir.

SERİ NUMARASI (LOT NUMARASI)

Bir seriyi özel olarak tanımlayan sayı ve/veya harflerin ayırt edici bir birleşimi.

BİYOJENERATÖR

Biyolojik ajanların, üremeleri veya diğer malzemelerle tepkimeye girerek başka maddeler üretmelerini sağlamak amacıyla diğer materyallerle birlikte içine konulduğu fermentör gibi kapalı bir sistem. Biyogeneratörler düzenleme, kontrol, bağlantı, madde ekleme ve madde geri çekilmesi için genellikle bazı araçlarla donatılır.

BİYOLOJİK AJANLAR

Genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalar dâhil mikroorganizmalar, hücre kültürleri ve patojenik veya patojenik olmayan endoparazitler.

DÖKME ÜRÜN (Bulk ürün)

Son ambalajlama hariç bu aşamaya kadar tüm işlem aşamalarından geçmiş herhangi bir ürün.

KALİBRASYON

Belirtilen koşullar altında, bir ölçü aleti veya ölçme sisteminin gösterdiği değerler veya maddi bir ölçütle ifade ettiği değerler ve bir referans standardın bilinen uygun değerleri arasında ilişki kuran işlemler dizisi

HÜCRE BANKASI

Hücre bankası sistemi: Hücre bankası sistemi, bir ürünün ardışık serilerinin aynı ana hücre bankasından türetilen hücreler bulunan kültürden üretildiği bir sistemdir. Ana hücre bankasından alınan birkaç kap bir çalışma hücre bankası oluşturulması için kullanılır. Hücre bankası sistemi, rutin üretim sırasında elde edilenin ötesinde bir pasaj sayısı veya hücre ikilenme sayısı için valide edilir.

Ana hücre bankası: Bir örnekliliği sağlamak için birlikte işlenerek tek bir işlemle kaplara dağıtılmış ve stabiliteyi sağlamak için saklanan [tamamen karakterize edilmiş] hücre kültürü. Ana hücre bankası, genellikle -70°C veya daha düşük sıcaklıkta saklanır.

Çalışma hücre bankası: Ana hücre bankasından türevlenen ve hücre kültürü üretimi için kullanılması amaçlanan bir hücre kültürü. Çalışma hücre bankası, genellikle -70°C veya daha düşük sıcaklıkta saklanır.

HÜCRE KÜLTÜRÜ

Çok hücreli organizmalardan alınan hücrelerin in-vitro ortamda üretilmesi işlemleri.

TEMİZ ALAN

Belirli partikül ve mikrobiyal kontaminasyon ortam kontrolü yapılan bir alan, kontaminantların girişini, çoğalmasını ve tutunmasını azaltacak şekilde inşa edilen ve kullanılan alan.

Not: Farklı ortam kontrol seviyeleri, ‘‘Seril Tıbbi Ürünlerin Üretimi’’ne ilişkin Ek rehberde tanımlanmıştır.

TEMİZ/SINIRLANDIRILMIŞ ALAN

Aynı zamanda hem temiz alan hem de sınırlandırılmış alan amacına ulaşacak şekilde inşa edilen ve kullanılan bir alan.

SINIRLANDIRMA

Bir biyolojik ajanı ya da diğer bir varlığı belirli bir alanda sınırlama eylemi.

Birincil sınırlama: Bir biyolojik ajanın yakın çalışma çevresine sızmasını önleyen bir sınırlama sistemi. Sistem, kapalı kapların veya güvenli işlem prosedürleri boyunca biyolojik güvenlik kabinlerinin kullanımını gerektirir.

İkincil muhafaza: Bir biyolojik ajanın dış çevreye veya diğer çalışma alanlarına sızmasını önleyen bir sınırlama sistemi. Sistem, özel tasarlanmış işlenmiş hava verilen odaların kullanımını, malzemelerin çıkışı için hava kilitleri ve/veya sterilizatörlerin bulunmasını ve güvenli işlem prosedürlerini gerektirir. Bu sistem, birçok durumda birincil sınırlamanın etkinliğine katkıda bulunabilir.

SINIRLANDIRILMIŞ ALAN

Dış çevrenin alan içinden biyolojik ajanlar tarafından kirletilmesini önleyecek şekilde inşa edilen ve kullanılan (ve uygun hava işleme ve filtrasyon donanımına sahip) bir alan.

KONTROLLÜ ALAN

Olası kontaminasyonların oluşmasını (Sınıf D'ye yakın bir hava beslemesi uygun olabilir) ve canlı organizmaların yanlışlıkla salınım sonuçlarını kontrol etmek için bazı girişimler yapılacak şekilde inşa edilen ve kullanılan bir alan. Yapılan kontrollerin seviyesi, süreçte kullanılan organizmanın yapısını yansıtmalıdır. Alan, asgari olarak, yakın dış çevreye göre negatif bir basınçta tutulmalı ve küçük miktarlardaki hava kaynaklı kontaminantların etkin bir şekilde ortadan kaldırılmasını izin vermelidir.

BİLGİSAYARLI SİSTEM

Veri girişi, elektronik işlemi ve raporlama veya otomatik kontrol için kullanılacak bilgi çıkışını içeren bir sistem.

ÇAPRAZ KONTAMİNASYON

Bir malzeme veya ürünün diğer bir malzeme veya ürünle kontaminasyonu.

KROYOJENİK TANK

Çok düşük sıcaklıklarda sıvılaştırılmış gaz saklanması için tasarlanmış bir kap.

SİLİNDİR

Yüksek bir basınçta gaz saklamak için tasarlanmış bir kap.

YABANCI (EKZOTİK) ORGANİZMALAR

İlgili hastalığın belirli bir ülke veya coğrafik alanda bulunmadığı veya hastalığın belirli bir ülke ya da coğrafik alanda uygulanan koruyucu önlemler veya eradikasyon programının konusunu oluşturduğu biyolojik bir ajan.

BİTMİŞ ÜRÜN

Son kabı içinde bulunan ve ambalajlama olmak üzere tüm üretim aşamalarından geçmiş tıbbi bir ürün.

ENFEKTE

Dışardan gelen biyolojik ajanlarla kontamine olan ve bu nedenle enfeksiyon yayma özelliği olan.

ÜRETİM AŞAMASI (IN PROSES) KONTROL

Ürünün spesifikasyonuna uygun olduğunu garanti etmek için süreci izlemek ve gerekirse düzenlemek için üretim esnasında gerçekleştirilen kontroller. Ortam veya donanımın kontrolü de üretim aşaması kontrolün bir parçası olarak düşünülebilir.

ARA ÜRÜN

Dökme (bulk) ürün haline gelmeden önce geçmesi gereken üretim adımları bulunan kısmen işlenmiş malzeme.

SIVILAŞABİLEN GAZLAR

Normal dolum sıcaklığında ve basınç altında, silindirde sıvı halde bulunan gazlar.

MANİFOLD (DAĞITIM BORUSU)

Bir veya daha fazla gaz kabının aynı kaynaktan eş zamanlı olarak dolumuna imkan sağlamak üzere tasarlanmış donanım veya cihaz.

ÜRETİM (MANUFACTURE)

Malzeme ve ürünlerin satın alınması, üretim, kalite kontrol, serbest bırakma, depolama, tıbbi ürünlerin dağıtımına ilişkin tüm işlemler ve ilgili kontroller.

ÜRETİCİ

Veteriner Tıbbi ürünler Hakkında Yönetmelik 23-24 maddelerde belirtilen Üretim İzni sahibi.

VETERİNER TIBBİ ÜRÜN

Hayvanlarda hastalıkların tedavisi veya önlenmesi için kullanılan her türlü madde veya maddelerin bileşimi.

Hayvan hastalıklarına ilişkin teşhis koymak veya fiziksel fonksiyonlarını geri kazandırmak, düzeltmek veya değiştirmek için uygulanan her türlü madde veya maddelerin bileşimi, aynı şekilde, tıbbi ürün olarak değerlendirilir.

AMBALAJLAMA

Bir dökme (bulk) ürünün bitmiş bir ürün haline gelmesi için dolum ve etiketleme de dâhil geçmek zorunda olduğu tüm işlemler.

Not: Steril dolum normalde ambalajlama işleminin bir parçası olarak görülmez, birincil kaplara dolumu yapılmış fakat son olarak ambalajlanmamış dökme (bulk) ürün.

AMBALAJ MALZEMESİ

Taşıma veya nakliyat için kullanılan dış ambalaj haricinde, bir tıbbi ürünün ambalajlanmasında kullanılan herhangi bir malzeme. Ambalaj malzemeleri ürünle doğrudan temas halinde olmalarının istenip istenmemesine göre birincil veya ikincil olarak ifade edilir.

PROSEDÜRLER

Bir tıbbi ürünün üretimiyle ilgili doğrudan veya dolaylı olarak gerçekleştirilecek işlemlerin, alınacak önlemlerin ve uygulanacak tedbirlerin tanımı.

ÜRETİM (PRODUCTION)

Malzemelerin teslim alınmasından, işlenmesi ve ambalajlanması süresince ve bitmiş bir ürün olarak tamamlanmasına kadar bir tıbbi ürünün hazırlanmasına dâhil olan tüm işlemler.

KALİFİKASYON

Herhangi bir donanımın düzgün çalıştığını ve gerçekten beklenen sonuçlar verdiğini kanıtlama işlemi. Validasyon kelimesi bazen anlam olarak kalifikasyon kavramını kapsayacak şekilde genişletilir.

KALİTE KONTROL

Bakınız Bölüm 1.

KARANTİNA

Serbest bırakılmaları veya reddedilmeleri kararı beklenirken, fiziksel olarak veya diğer etkili yollarla ayrı bir yerde tutulan başlangıç maddeleri veya ambalaj malzemeleri; ara ürünler, dökme (bulk) veya bitmiş ürünlerin durumu.

UZLAŞMA

Normal değişimleri hesaba katarak, teorik ürün veya malzeme miktarı ile gerçekte üretilen veya kullanılanlar arasında yapılan bir karşılaştırma.

KAYIT

Bakınız Bölüm 4.

GERİ KAZANMA

İstenilen kalitedeki eski serilerin tümünün veya bir kısmının, belirli bir üretim aşamasındaki diğer bir seriye katılması.

YENİDEN İŞLEME

Belirli bir üretim aşamasından alınan istenmeyen kalitedeki bir ürün serisinin tümü veya bir kısmının, bir veya daha fazla işlemle kabul edilebilir kalitede bir ürün haline getirilebilmesi için yeniden işlenmesi.

İADE

Kalitesinde bir sorun olan veya olmayan bir tıbbi ürünün, üreticisi veya dağıtıcısına geri gönderilmesi.

TOHUM LOTU

Tohum lot sistemi: Tohum lot sistemi, bir ürünün ardışık serilerinin belirli bir pasaj seviyesinde aynı ana tohum lotundan elde edildiği bir sistemdir. Rutin üretim için, bir çalışma tohum lotu ana tohum lotundan hazırlanır. Son ürün, çalışma tohum lotundan elde edilir ve

ana tohum lotundan klinik çalışmalarda güvenlik ve etkinlik bakımından yeterli oluğu gösterilen aşya göre daha fazla pasaj yapılmamıştır. Ana tohum lotu ve çalışma tohum lotunun kökeni ve pasaj geçmişi kaydedilir.

Ana tohum lotu: Tek bir dökme (bulk) üründen; bir örnekliğin sağlanması, kontaminasyonun önlenmesi ve stabilitenin sağlanması amacıyla tek bir işlemle kaplara dağıtılan bir mikroorganizma kültürü. Sıvı haldeki ana tohum lotu genelde -70°C ya da daha düşük sıcaklıkta muhafaza edilir. Dondurularak kurutulmuş bir ana tohum serisi, stabilitenin korunduğu bilinen bir sıcaklıkta muhafaza edilir.

Çalışma tohum lotu: Ana tohum lotundan elde edilen ve üretimde kullanılması amaçlı bir mikroorganizma kültürü. Çalışma tohum lotu kaplara dağıtılır ve ana tohum lotu için yukarıda açıklanan şekilde muhafaza edilir.

SPEŞİFİKASYON

Bakınız Bölüm 4.

BAŞLANGIÇ MADDESİ

Ambalaj malzemeleri haricinde, bir tıbbi ürünün üretiminde kullanılan her türlü madde.

STERİLİTE

Sterilite, ortamda canlı organizmaların bulunmamasıdır. Sterilite testi koşulları, Avrupa Farmakopesi'nde belirtilmiştir.

SİSTEM

Organize bir bütün oluşturacak şekilde birleştirilen birbirini etkileyen faaliyet ve yöntemlerin düzenli bir yapısı anlamında kullanılır.

VALİDASYON

Her türlü prosedür, süreç, donanım, malzeme, faaliyet ya da sistemin hedeflenen sonuçlara ulaştığını, İyi Üretim Uygulamaları ilkelerine uygun olarak kanıtlama eylemi (ayrıca bakınız kalifikasyon).

ICH

Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı, International Conference on Harmonisation,

GÜNCELLEME TARİHÇESİ

Güncelleme No	Güncellenen		Güncelleme detayları	Güncelleme Tarihi
	Kısım	Bölüm-Fıkra		
02	1	Bölüm-3 3.6	Avrupa Birliği tarafından yapılan değişiklikler kılavuza aktarılmıştır	02.03.2017
	1	Bölüm-5 5.17, 5.18, 5.19, 5.20 5,21 5.27, 5.28, 5.29, 5.30 5,34, 5.35, 5.36, 5.45 5.71	Avrupa Birliği tarafından yapılan değişiklikler ve ilaveler kılavuza aktarılmıştır	
	1	Bölüm-6 6.8, 6.9, 6.10, 6.19, 6.22, 6.23, 6.30, 6.31	Avrupa Birliği tarafından yapılan değişiklikler kılavuza aktarılmıştır.	
	1	Bölüm-6 İlke, 6.5, 6.7, 6.12, 6.13, 6.15, 6.20, 6.21, 6.25, 6.37, 6.38, 6.39, 6.40, 6.41	Avrupa Birliği tarafından yapılan ilaveler kılavuza aktarılmıştır.	
	1	Bölüm-8 Tüm maddeler	Avrupa Birliği tarafından yapılan değişiklikler ve ilaveler kılavuza aktarılmıştır	
	Ekler	Tamamı	Ek numaraları Avrupa Birliği Kılavuzları ile uyumlu hale getirilmiştir.	
	Ek-15	Tamamı	Avrupa Birliği tarafından yapılan değişiklikler ve ilaveler kılavuza aktarılmıştır	
01	1	Bölüm 2 İlke, 2.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6.a, 2.6.b, 2.7.iv, 2.8.ii, 2.8.v, 2.9, 2.9.vii, 2.9.xii, 2.9.xiii, 2.10, 2.11, 2.23	Avrupa Birliği tarafından yapılan güncellemeler kılavuza aktarılmıştır.	10.03.2014
	1	Bölüm 1,2,4,6,7 ve Muhtelif fıkralar	Taşeron faaliyet ifadesi dış kaynaklı faaliyet olarak değiştirilmiştir.	
	2	Muhtelif fıkralar	Taşeron faaliyet ifadesi dış kaynaklı faaliyet olarak değiştirilmiştir.	
	3	Bölüm 1 EK-1.2	İzin verilen ürünlerin listesi ibaresi eklenmiştir.	
	Ekler	Ek-7	Bu Ek tamamen kaldırılmıştır.	
	Ekler	Ek-6 1.2	Kaldırılan EK-7 nedeniyle bu fıkra yeniden yazılmıştır.	
	Ekler	Ek-9 1.2	Kaldırılan EK-7 ile ilgili ibare silinmiştir.	
	Ekler	Ek-11	Bu Ek, Ek-7 olarak yeniden isimlendirmiş ve sırasına yerleştirilmiştir.	
00	Tamamı	Tüm klavuz	Yayımlanan ilk klavuz	18.12.2012